

# 基底膜相关lncRNA模型预测肾透明细胞癌患者预后

黎屹森, 姜庆\*

重庆医科大学附属第二医院泌尿外科, 重庆

收稿日期: 2024年1月29日; 录用日期: 2024年2月23日; 发布日期: 2024年2月29日

## 摘要

因基底膜(BM)在癌症转移和侵袭中的关键作用, 本研究旨在构建一个与肾透明细胞癌(ccRCC)患者基底膜(BM)相关的长非编码RNA (lncRNA)风险模型。为了实现这一目标, 我们从癌症基因组图谱(TCGA)和BM-BASE数据库中检索了ccRCC患者的转录和临床数据。通过比较肿瘤和邻近正常组织, 统计出差异表达的BM基因。随后, 在肿瘤和正常组织之间鉴定出差异常表达的BM相关lncRNA (DEBM lncRNA)。使用多变量和单变量Cox回归分析评估这些lncRNA的风险, 并使用LASSO分析构建预后模型。所得模型由8个DEBM lncRNA组成, 即AL161457.2、ITGA9-AS1、LINC01725、AP001021.1、KDM4A-AS1、AC020891.1、AP000919.2和AF230666.2。预后风险模型在预测ccRCC患者的预后方面表现出高度的准确性, 揭示了较高的风险评分与远处转移和癌症侵袭性的存在之间的正相关关系。该模型准确预测了1年、3年和5年的预后, 曲线下面积(AUC)超过0.70。值得注意的是, 与肿瘤细胞相关的基因的变化通常先于形态异常, 这使得我们的模型成为评估肾癌预后的传统方法的有价值补充。此外, 我们的模型在预测ccRCC分期方面表现出高度的准确性。该模型为临床评估和治疗提供了新的视角。

## 关键词

肾透明细胞癌, 基底膜, 长非编码RNA, 生物标志物, 预后

## The lncRNA Signature Associated with Basement Membrane as a Novel Biomarker of Prognostic Significance and Identification for Clear Cell Renal Cell Carcinoma

Yisen Li, Qing Jiang\*

Department of Urology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

\*通讯作者。

## Abstract

The objective of this study was to construct a risk model for long non-coding RNAs (lncRNAs) associated with the basement membrane (BM) in clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) patients, taking into account the pivotal role of the BM in cancer metastasis and invasion. To achieve this, we retrieved transcriptional and clinical data from ccRCC patients from the Cancer Genome Atlas (TCGA) and BM-BASE databases. Statistically different BM genes were identified by comparing tumors and adjacent normal tissues. Subsequently, differentially expressed BM-related lncRNAs (DEBM lncRNAs) were identified between tumors and normal tissues. The risk assessment of these lncRNAs was evaluated using multivariate/univariate Cox regression analyses, and a prognostic model was constructed using LASSO analysis. The resulting model consisted of 8 DEBM lncRNAs, namely AL161457.2, ITGA9-AS1, LINC01725, AP001021.1, KDM4A-AS1, AC020891.1, AP000919.2, and AF230666.2. The prognostic risk models demonstrated a high degree of accuracy in predicting the prognosis of ccRCC patients, revealing a positive correlation between a higher risk score and the presence of distant metastasis and cancer aggressiveness. The model accurately predicted prognosis at 1, 3, and 5 years, with an Area Under the Curve (AUC) exceeding 0.70. Notably, the identification of genes associated with tumor cells often precedes morphological abnormalities, rendering our model a valuable complement to traditional methods for evaluating renal cancer prognosis. Furthermore, our model exhibited a high level of accuracy in predicting the stage of ccRCC. The model provides a novel viewpoint for clinical evaluation and therapy.

## Keywords

Clear Cell Renal Cell Carcinoma, Basement Membrane, lncRNA, Biomarker, Prognosis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

在全球范围内,肾细胞癌(RCC)是男性中第六大最常见诊断的癌症,女性中第十大最常见诊断的癌症[1]。在泌尿系统内的发病率方面,RCC仅次于前列腺癌和膀胱癌,其5年生存率仅为12% [2]。RCC是最致命的泌尿系统癌症[3]。RCC包括一系列基于组织学和分子特征的亚型,其中最普遍的是肾透明细胞癌(ccRCC) [4]。由于缺乏特异性症状,ccRCC的发现变得更加困难,而且治疗效果可能不佳。即使通过手术切除有限扩散的ccRCC,仍有大约30%的患者会出现复发或转移。转移性ccRCC对传统疗法如化疗放疗等的抵抗导致患者预后不良[5] [6]。因此需要利用肿瘤遗传学和免疫学开发新的治疗方法。

基底膜(BM)是动物体内最古老的细胞外基质(ECM),它们形成片状结构,为上皮细胞提供基础并环绕大多数组织[7]。基底膜(BM)由各种专门设计以承受机械应力、定义组织形状和形成扩散屏障的组分构成[8] [9] [10] [11]。此外,基底膜(BM)还可以提供信号,这些信号在指导细胞极化、分化、迁移和生存方面起着至关重要的作用[10] [12] [13]。在免疫疾病中,自身抗体会结合BM蛋白[14],而这些蛋白的表达和周转异常是癌症、糖尿病和纤维化中的关键病理因素[15] [16] [17]。基底膜(BM)的破坏或失调能够促进癌症的进展[11]。作为组织屏障,BM将原位组织与浸润性癌区分开。癌症需要侵袭基底膜以实现转移

[18]。现在有大量证据表明, lncRNA 在多种细胞过程中发挥关键作用, 包括细胞周期、分化、代谢和疾病[19]。然而, 由于针对与 BM 相关的 lncRNA 的研究数量有限, 因此需要更多的 lncRNA 研究数据来提供新的临床治疗参考。

我们的目标是找到 ccRCC 中的差异表达基底膜相关长非编码 RNA (DEBM lncRNAs), 并评估它们在预后中的意义。我们从 TCGA 数据库中获取了 RNA 测序数据、体细胞突变信息和被诊断为 ccRCC 的患者信息。同时, 我们从 BM-BASE 数据库中获取了与基底膜相关的基因信息[20]。通过我们的研究, 我们发现了 8 个 DEBM lncRNAs, 并利用它们构建了一个预后风险模型, 该模型可以改善对 ccRCC 患者的预后预测。随后, 该研究对临床特征的变化及其对预后的影响进行了综合分析。这个模型可能为研究免疫机制、发现新的治疗靶点和开发针对 ccRCC 的临床干预措施提供基础。

## 2. 方法

### 2.1. 确定差异表达的 BM 相关 lncRNA

我们从 BM-BASE 数据库中获取了基因, 并使用 R 包“Limma”(log<sub>2</sub>|fold change (FC)| > 1.0 且 P < 0.05) 发现了 108 个差异表达的 BM 基因。此外, 我们从 TCGA 中的 ccRCC 转录组数据中提取了总共 16,773 个 lncRNA。为了研究这 108 个差异表达的 BM 基因与 16,773 个 lncRNA 之间的关系, 我们进行了 Pearson 相关性分析。最终, 我们在 ccRCC 中鉴定出了 330 个与 BM 相关的 lncRNA (BM lncRNA), 它们呈现出显著的相关性(|相关系数(cor)| > 0.9, P < 0.001)。

### 2.2. 预测风险构建与验证

我们将从 TCGA 数据库获得的 533 个 ccRCC 样本以 1:1 的比例随机分配到训练组和测试组。这样的划分是为了建立基于 lncRNA 的预后模型。通过应用单变量 Cox 分析, 我们在训练队列中鉴定出了可能差异表达的、与 BM 相关的长非编码 RNA (DEBM lncRNAs), 这些 RNA 对 ccRCC 具有显著预测价值(P < 0.05)。随后, 我们使用 LASSO 回归分析来消除可能导致过拟合的变量。最后, 我们利用多变量 Cox 回归分析来推导 DEBM lncRNAs 的特征, 并评估与已确定的潜在 lncRNA 相关的风险比。然后, 根据以下公式为每位患者计算风险评分:  $\sum \exp(\text{DEBM lncRNAs}) \times \beta$ , 其中  $\beta$  是多变量 Cox 分析中每个候选 DEBM lncRNA 的系数。

### 2.3. 风险模型的评价与验证

根据训练集的中位风险评分, 将训练集、测试集和总集分别划分为高风险集和低风险集。利用“survminer”、“timeROC”、“survival”、“rms”和“pec”等软件包, 结合 ROC 曲线和 C 指数, 评估模型的准确性。为了评估模型在预测预后方面的准确性, 我们使用了“survival”、“regplot”和“rms”等软件包绘制了列线图和校准图。

### 2.4. 基因突变景观

使用 maftools 软件包从 TCGA 中获取并可视化信息, 包括 RNA 测序数据、突变的 maf 文件和临床信息。

### 2.5. 功能和通路富集分析

利用 R 包“Limma”, 我们对 TCGA 数据集中的差异表达基因(DEGs)进行了筛选, 比较高风险和低风险的患者。我们的筛选标准包括倍数变化(FC)为|log<sub>2</sub>FC| ≥ 1 和显著性水平 P < 0.05。随后, 我们使用 GO 分析来研究已鉴定的 DEGs 的功能。我们采用了 KEGG 来确定与这些 DEGs 相关的信号通路。

## 2.6. 免疫治疗和免疫逃逸

TIDE 算法(<http://tide.dfci.harvard.edu/>)被用于基于 TIDE 评分预测 TCGA 队列对抗 PD-1 和抗 CTLA4 免疫治疗的反应。TIDE 评分>0 的样本被预测为对免疫检查点抑制剂不敏感, 而 TIDE 评分 < 0 的样本被预测为有反应。为了进一步分析数据, 我们使用 ggpubr 软件包进行了可视化。

## 2.7. 疾病潜在药物的筛选

利用 PRROphetic 算法, 我们根据癌症药物敏感性基因组学(GDSC)数据库 (<https://www.cancerrxgene.org/>)中确定的药物汇编进行药物分析。采用 R 包“PRROphetic”分析利用 TCGA-ccRCC 数据集中的基因表达谱和两个子集中的药物, 预测半抑制浓度(IC50)。IC50 测量值表示抑制 50%癌细胞增殖所需的药物剂量。因此, IC50 值较低的药物在抑制癌细胞方面表现出更高的效果。

## 3. 结果

### 3.1. 鉴定与基底膜相关的 lncRNAs

我们利用 TCGA 从 ccRCC 队列中获得了 lncRNAs。从 BM-BASE 数据库中获得了与基底膜(BM)相关的基因。通过 Pearson 相关性分析确定了与 ccRCC 相关的 lncRNAs 和 BM 基因之间的相关性。

### 3.2. 构建风险评分模型

所有患者被随机分为测试组或训练组(表 1)。单变量回归分析发现, ccRCC 的预后与从训练组中筛选出的 29 个与基底膜相关的 lncRNAs 之间存在强烈关联。我们采用 LASSO Cox 回归分析来确定了 8 个特别与基底膜相关的 lncRNAs 的预后意义。这 8 个 lncRNAs 的选择基于最低的 AIC 值(图 1)。我们列出了这 8 个 lncRNAs 的详细风险比信息(表 2)。我们以以下方式计算风险评分:  $AL161457.2 \times (-1.88117470625551) + ITGA9-AS1 \times (-1.62319516791188) + LINC01725 \times (-2.07212718037689) + AP001021.1 \times (0.706419985261171) + KDM4A-AS1 \times (1.15595477016883) + AC020891.1 \times (1.20514499240246) + AP000919.2 \times (0.521670094467696) + AF230666.2 \times (1.8787787526751)$ 。使用这 8 个 lncRNAs, 我们构建了一个模型, 通过风险评分的中位数将 ccRCC 患者分为高风险组和低风险组。我们使用测试组对该模型进行了评估。生成风险曲线以说明风险评分与相应风险水平之间的相关性。患者根据风险评分排名, 分数越高, 风险越高(图 2(A)、图 2(B)、图 2(C))。随着风险评分的增加, ccRCC 患者的死亡率也随之增加(图 2(D)、图 2(E)、图 2(F))。我们的研究表明, 风险评分可以更准确地预测和反映 ccRCC 患者的预后。此外, 还生成了热图来描述模型中 lncRNAs 表达水平与相应风险评分之间的关系(图 2(G)、图 2(H)、图 2(I))。

**Table 1.** Clinicopathological parameters of ccRCC patients in this research

**表 1.** ccRCC 患者临床信息

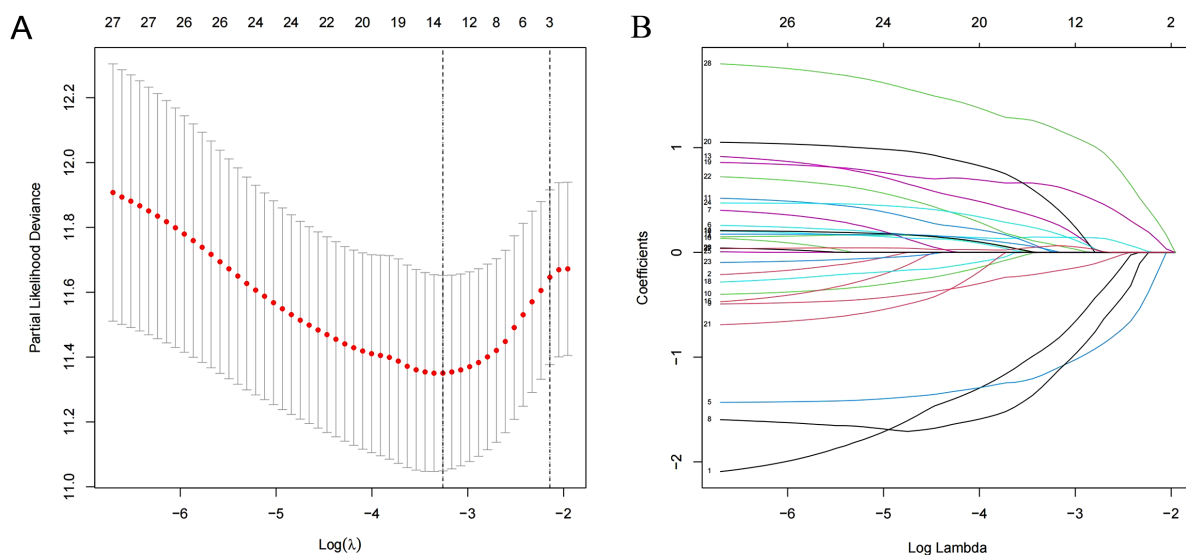
Covariates	Type	Total	Test	Train
Age	≤65	349 (65.48%)	181 (68.05%)	168 (62.92%)
	>65	184 (34.52%)	85 (31.95%)	99 (37.08%)
Gender	FEMALE	188 (35.27%)	90 (33.83%)	98 (36.7%)
	MALE	345 (64.73%)	176 (66.17%)	169 (63.3%)

续表

Grade	G1	14 (2.63%)	10 (3.76%)	4 (1.5%)
	G2	229 (42.96%)	110 (41.35%)	119 (44.57%)
	G3	206 (38.65%)	109 (40.98%)	97 (36.33%)
	G4	76 (14.26%)	33 (12.41%)	43 (16.1%)
	unknown	8 (1.5%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)
Stage	Stage I	267 (50.09%)	134 (50.38%)	133 (49.81%)
	Stage II	57 (10.69%)	29 (10.9%)	28 (10.49%)
	Stage III	123 (23.08%)	61 (22.93%)	62 (23.22%)
	Stage IV	83 (15.57%)	40 (15.04%)	43 (16.1%)
	unknown	3 (0.56%)	2 (0.75%)	1 (0.37%)
T	T1	273 (51.22%)	138 (51.88%)	135 (50.56%)
	T2	69 (12.95%)	34 (12.78%)	35 (13.11%)
	T3	180 (33.77%)	88 (33.08%)	92 (34.46%)
	T4	11 (2.06%)	6 (2.26%)	5 (1.87%)
M	M0	422 (79.17%)	212 (79.7%)	210 (78.65%)
	M1	79 (14.82%)	40 (15.04%)	39 (14.61%)
	unknown	32 (6%)	14 (5.26%)	18 (6.74%)
N	N0	240 (45.03%)	120 (45.11%)	120 (44.94%)
	N1	16 (3%)	10 (3.76%)	6 (2.25%)
	unknown	277 (51.97%)	136 (51.13%)	141 (52.81%)

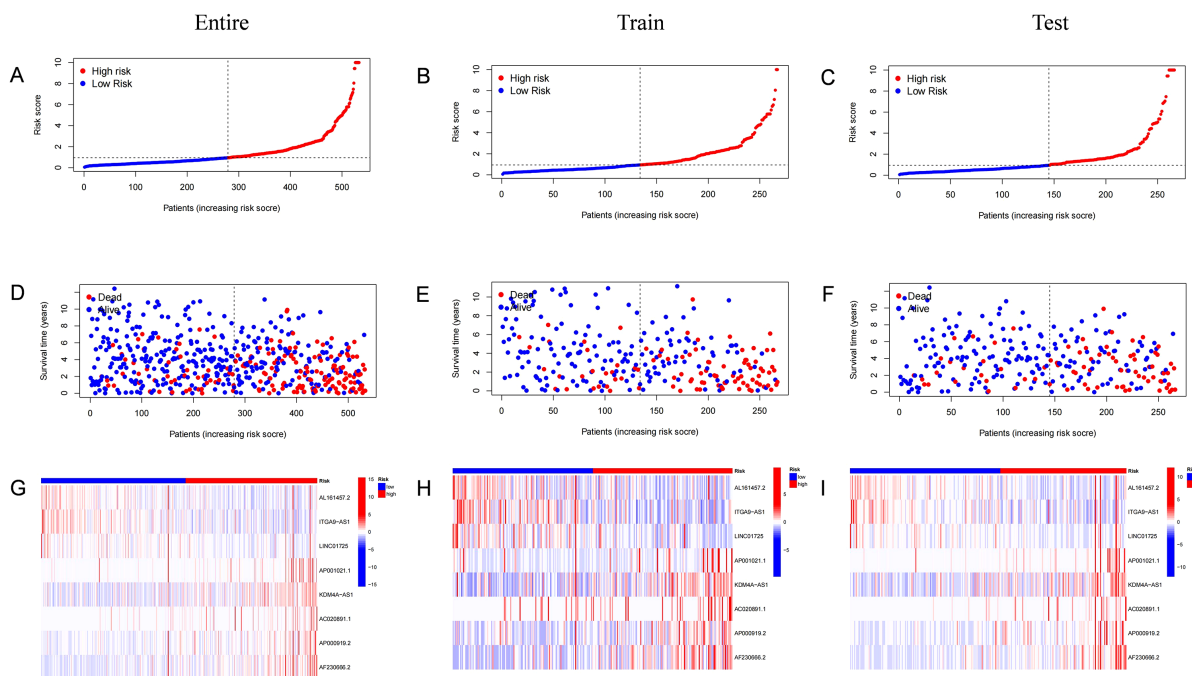
**Table 2.** Eight DEBM lncRNAs with ccRCC in the TCGA dataset were identified by LASSO analysis**表 2.** 在 ccRCC 数据中通过 LASSO 分析得到的 8 个 DEBM lncRNAs

Gene	HR	Lower 95% CI	Higher 95% CI	p-value
AL161457.2	0.292744679	0.104566723	0.819567109	0.019346326
ITGA9-AS1	0.21957215	0.087038054	0.553917821	0.001321749
LINC01725	0.044373029	0.004614049	0.426732761	0.006989307
AP001021.1	2.473987819	1.17495866	5.209217939	0.017108468
KDM4A-AS1	2.14550498	1.449442192	3.175836639	0.000136241
AC020891.1	2.987559861	1.084874305	8.227233222	0.034210413
AP000919.2	1.711644295	1.142709122	2.563842481	0.009132203
AF230666.2	4.461278462	2.245686968	8.862769298	0.000019551



**Figure 1.** (A) LASSO analysis of cuproptosis-related lncRNAs; (B) Cross-validation for tuning parameter selection in LASSO regression

**图 1.** (A) BM 相关 lncRNA 的 LASSO 分析; (B) 在 LASSO 回归中进行交叉验证



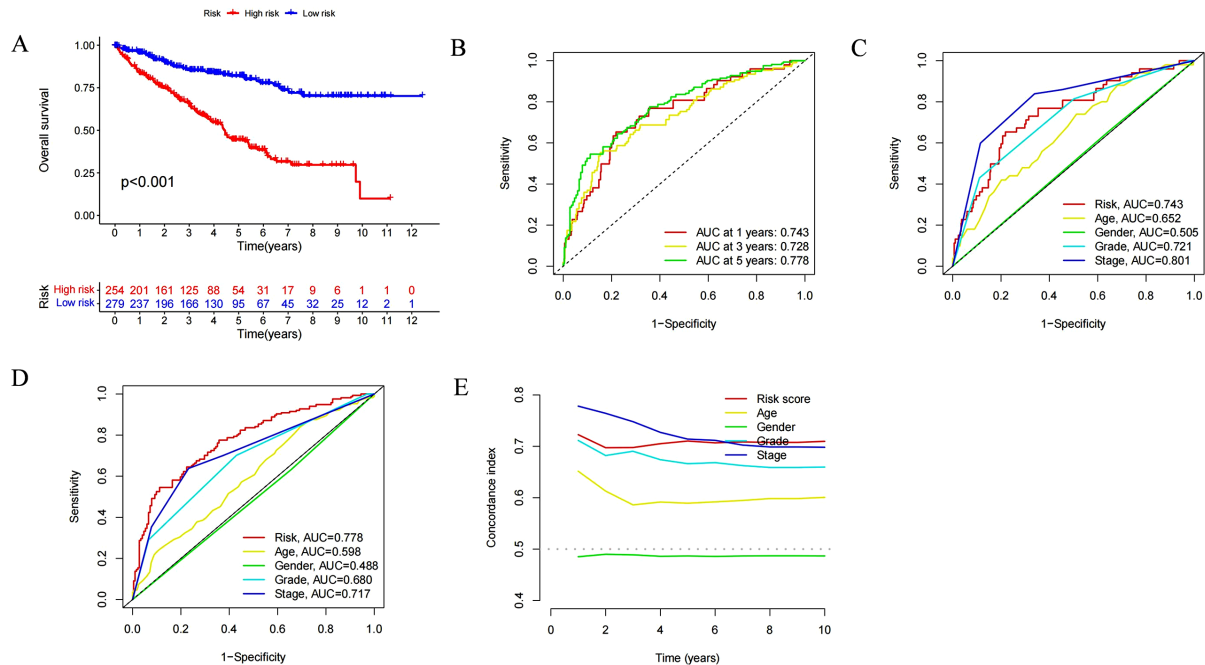
**Figure 2.** Association between basement membrane-associated lncRNA signatures and prognosis in a risk model. Heatmap, risk score, survival time for ccRCC patients in the (A, D, G) entire set. (B, E, H) train set. (C, F, I) test set

**图 2.** 在风险模型中, 基底膜相关 lncRNA 特征与预后之间的关联。(A、D、G) 整个群体中 ccRCC 患者的热图、风险评分、生存时间。(B、E、H) 训练集。(C、F、I) 测试集

### 3.3. 预后风险评估模型的评估

通过 Kaplan-Meier 曲线, 我们观察到高风险组和低风险组之间的生存率存在显著差异。与低风险组相比, 高风险组的生存率明显降低(图 3(A))。该模型 1 年、3 年和 5 年的 ROC 曲线下的面积(AUC)值分

别为 0.743、0.728 和 0.778, 表明该模型具有良好的预测能力(图 3(B))。在采用联合 ROC 分析预测 1 年总生存期(OS)曲线时, 该模型的 AUC 值排名第二, 为 0.743, 仅次于肿瘤分期(AUC = 0.801) (图 3(C))。在预测 5 年总生存期(OS)曲线时, 该模型显示出比肿瘤分期更好的预测能力(图 3(D))。为了进一步验证模型, 我们使用了 C-index 曲线, 结果与我们的预期相符(图 3(E))。这些发现表明, 我们的模型能够有效地评估 ccRCC 患者的预后。



**Figure 3.** (A) Kaplan-Meier curves of high and low-risk group in TCGA. (B) ROC curves for 1, 3, and 5-year prognostic characteristics using CGGA risk score. (C, D) The ROC curves in TCGA data set. The larger the area under the curve, the greater the accuracy of predicting the survival time of patients through the model. (E) The C-index curve of risk score was used to assess the model. The ordinate is that the C-index score is the better the predictability

**图 3.** (A) TCGA 中高风险组和低风险组的 Kaplan-Meier 曲线。(B) 1 年、3 年和 5 年预后特征的 ROC 曲线。(C, D) TCGA 数据集中的 ROC 曲线。曲线下面积越大, 通过模型预测患者生存时间的准确性就越高。(E) 使用风险评分的 C-index 曲线来评估模型。纵坐标表示 C-index 分数越高, 预测性越好

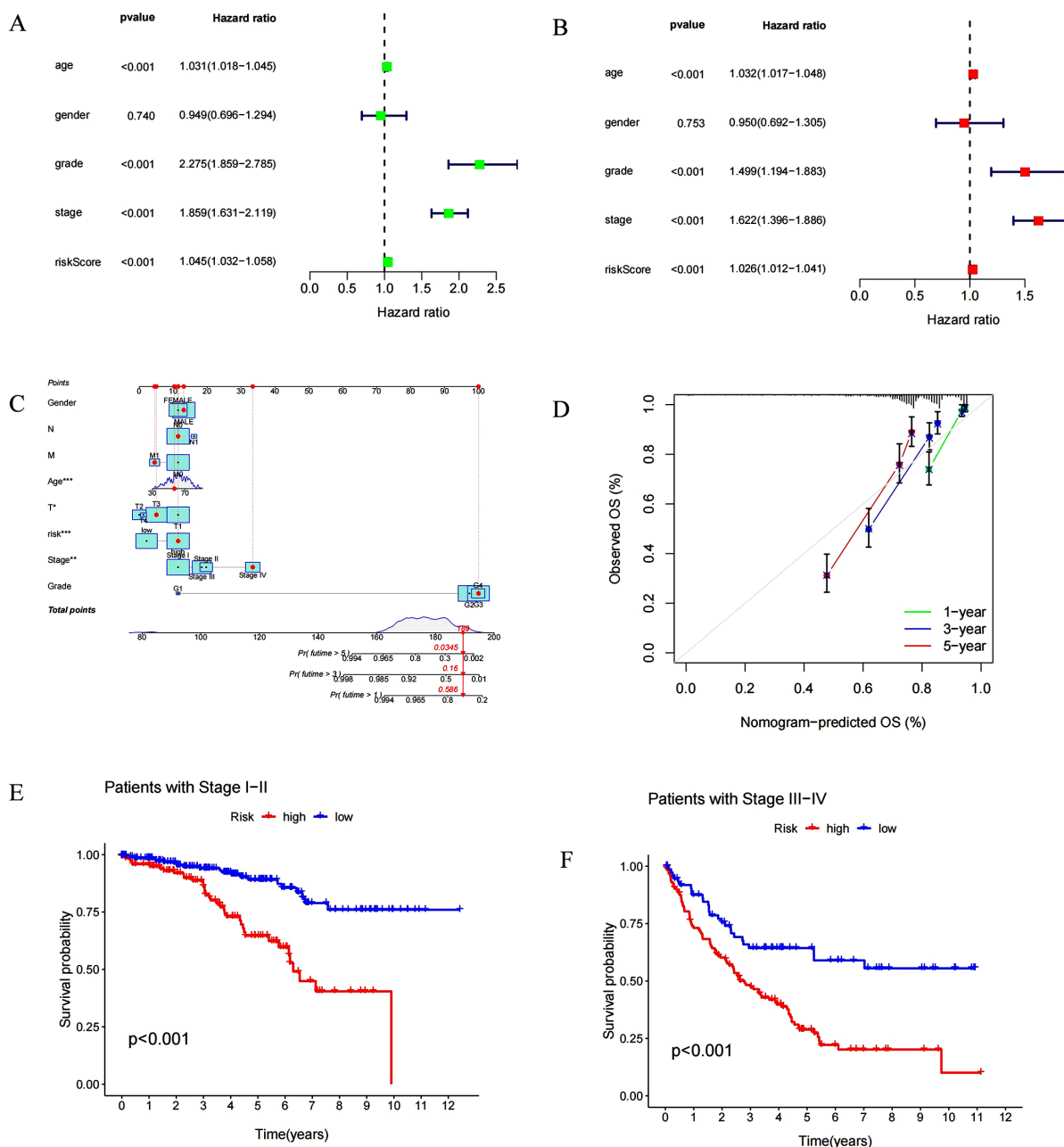
### 3.4. 预测模型与临床特征的相关性

我们纳入了年龄、性别、分期、分级和风险评分等临床特征, 进行了单变量和多变量 Cox 回归分析。结果表明, 使用 8 个与基底膜相关的 lncRNA 构建的模型可作为预测肾透明细胞癌(ccRCC)患者结果的独立因素(图 4(A), 图 4(B))。为了便于预后预测, 我们设计了一个列线图, 包括 T、N、M、性别、年龄、分期和风险评分, 可以预测 ccRCC 患者的生存率。校准图显示预测生存与实际生存之间的一致性良好, 表明该模型具有较高的预测价值(图 4(C), 图 4(D))。此外, 为了评估我们预后风险模型的实际应用, 我们按肿瘤分期对患者进行了生存分析, 结果显示高风险患者的预后更差(图 4(E), 图 4(F))。这些结果表明, 该模型适用于不同癌症分期的患者。

### 3.5. 肿瘤突变对患者的影响

考虑到基因突变在肿瘤发生中起着至关重要的作用, 我们对突变的分布进行了调查。热图显示了高风险组和低风险组中最常见的 15 个突变基因。虽然两组的总体突变率相似, 但 TTN、SETD2 和 BAP1

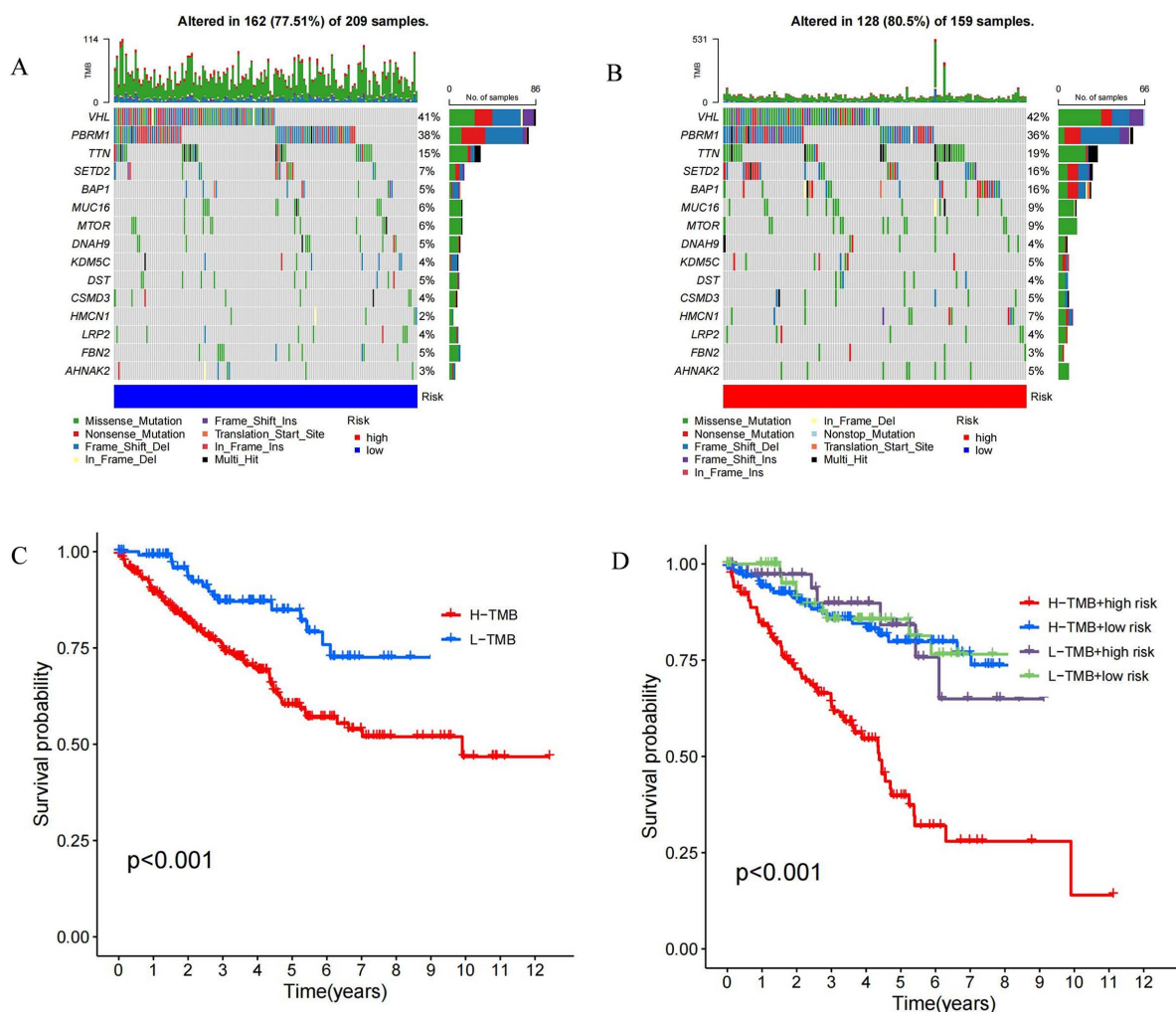
等特定基因在高风险组中表现出更高的突变率(图 5(A), 图 5(B))。为了评估肿瘤突变负荷(TMB)对总体生存的影响, 绘制了 Kaplan-Meier 曲线。结果显示, 与低 TMB 组相比, 高 TMB 组患者的总存活率显著降低(图 5(C))。根据肿瘤突变载量和风险评分将患者分为不同的组, 结果显示, 肿瘤突变载量高的患者和高风险组预后最差(图 5(D))。



**Figure 4.** (A, B) The forest plots of p-value of univariate and multivariate Cox analysis of gene expression and clinical characteristics in TCGA, respectively. (C) Nomogram for combining clinicopathological factors and BM-associated lncRNAs for prediction. (D) Nomogram calibration curves. (E, F) The clinical survival of patients in the high- and low-risk groups of stage I-II and stage III-IV of ccRCC

**图 4.** (A, B) TCGA 中预测模型和临床特征的单变量和多变量 Cox 分析的 p 值森林图。(C) 结合临床病理因素和预测模型的列线图。(D) 列线图校准曲线。(E, F) ccRCC I-II 期和 III-IV 期高低风险组患者的临床生存情况





**Figure 5.** (A, B) Comparison chart of gene mutation frequencies. (C) Relationship between tumor mutation load and survival (red means high mutation rate, blue represents low mutation rate). (D) Relationship between TMB and risk score and prognosis

**图 5.** (A, B) 基因突变频率比较图。(C) 肿瘤突变负荷与生存的关系图(红色表示高突变率, 蓝色表示低突变率)。(D) TMB 与风险评分和预后的关系图

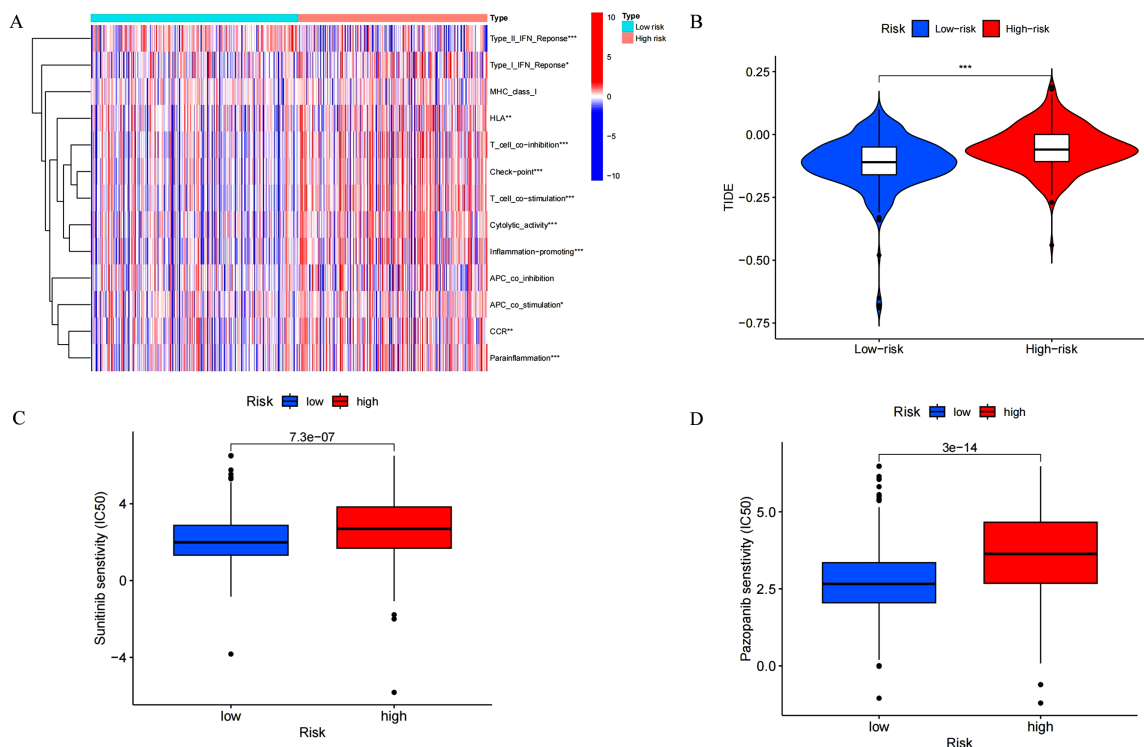
### 3.6. 两组之间的免疫分析及免疫逃逸

鉴于免疫治疗在治疗中受到越来越多的关注, 我们研究了该模型在肿瘤免疫中的作用。我们对 13 条免疫相关通路的分析显示, 高风险组和低风险组在各种通路上存在显著差异, 包括 I 型和 II 型干扰素反应、HLA、T 细胞共抑制、检查点、T 细胞共刺激、细胞溶解活性、促炎反应、APC 共刺激、CCR 和副肿瘤性炎症(图 6(A))。此外, 我们观察到高风险组相比低风险组, 其肿瘤免疫逃逸(TIDE)评分更高(图 6(B))。

### 3.7. 疾病的潜在药物筛选与功能分析

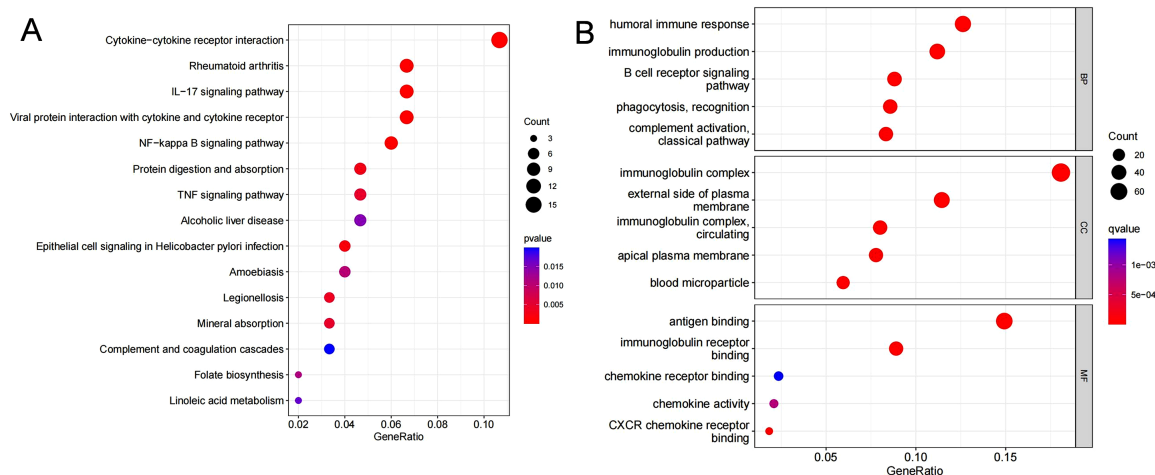
在药物敏感性研究中, 发现与高风险患者相比, 低风险患者对帕唑帕尼和舒尼替尼表现出更高的敏感性(图 6(C), 图 6(D))。这意味着风险评分较低的患者对这些药物产生良好反应的可能性更大, 从而可能获得更好的治疗效果。为了深入了解与 ccRCC 相关-lncRNAs 的潜在机制, 我们对高风险组和低风险组

之间的差异表达基因进行了 GO 和 KEGG 分析。根据 KEGG 分析, 这些 lncRNAs 主要参与多种通路, 如细胞因子 - 细胞因子受体相互作用、类风湿性关节炎、IL-17 信号通路等(图 7(A))。GO 分析显示, 它们参与的重要功能包括体液免疫反应、免疫球蛋白产生等(图 7(B))。



**Figure 6.** (A) Heat map of immune function differences. (B) Scoring of immune escape and immunotherapy in high- and low-risk groups. (C, D) The IC50 score in high- and low-risk drugs

**图 6.** (A) 免疫功能差异热图。(B) 高风险组和低风险组的免疫逃逸评分。(C, D) 高风险组和低风险组药物的 IC50 评分



**Figure 7.** (A, B) KEGG and GO of differential genes in high- and low-risk groups, respectively Enrichment analysis, in which different colors represent the significance of differential enrichment results; the smaller the value of fdr, the more the number of circles. Circle size represents the number of enriched genes

**图 7.** (A, B) KEGG 和 GO 在高风险和低风险组中的差异基因分别进行了富集分析, 其中不同的颜色代表了差异富集结果的重要性; fdr 值越小, 圆圈数量越多。圆圈大小代表了富集基因的数量

## 4. 讨论

肾透明细胞癌(ccRCC)作为最常见的肾细胞癌类型,在治疗局部肿瘤后具有较高的复发率。由于其侵袭性和转移性的特性,它导致了较高的死亡率。ccRCC 转移后,对传统治疗的敏感性降低,导致患者的预后更差。基底膜(BM)作为癌症的屏障起着至关重要的作用。它负责维持组织的完整性和功能,并具有控制肿瘤转移的能力,从而延缓癌症的进展并可能改善患者的预后。基底膜在肾透明细胞癌(ccRCC)的临床进展中的重要性是显而易见的。需要进一步的研究来阐明基底膜在 ccRCC 中作用的详细分子机制。这种理解可能有助于开发针对 ccRCC 中基底膜及其相关调控途径的新型治疗策略。最近的研究利用生物信息技术和大量的疾病基因组信息库来筛选与基底膜相关的蛋白质。最后,他们基于 BM-BASE 数据库的数据,确定了与基底膜密切相关的蛋白质表达基因[20]。然而,尚未构建与基底膜相关 lncRNA 的预测模型。

长链非编码 RNA (lncRNA)对肿瘤的调控作用已逐渐得到全面研究。lncRNA 表达的改变及其突变会促进肿瘤的发生和转移[21]。lncRNA 介导的基因表达涉及多种机制,如转录调控、翻译、蛋白质修饰以及 RNA-蛋白质或蛋白质-蛋白质复合物的形成[22]。lncRNA 介导代谢酶、转录因子和其他参与代谢途径的蛋白质的翻译后修饰之间的相互作用[23]。lncRNA 在发育过程中表现出组织特异性的基因表达模式,特定的 lncRNA 集也参与各种癌症类型[24]。在我们的研究中,我们筛选了与肾透明细胞癌(ccRCC)基底膜相关的 29 个 lncRNA,并用最终选定的 8 个 lncRNA 构建了一个模型,包括 AL161457.2、ITGA9-AS1、LINC01725、AP001021.1、KDM4A-AS1、AC020891.1、AP000919.2 和 AF230666.2。以前的研究发现,ITGA9-AS1 的表达水平与乳腺癌患者的生存有关[25]。LINC01725 在瘢痕疙瘩易感人群中的表达下调,并且瘢痕疙瘩易感人群可能导致肿瘤的发生发展,这提示 LINC01725 对肿瘤发生有潜在影响,但确切的调控机制尚不清楚[26] [27]。KDM4A-AS1 可以在体外促进肝细胞癌细胞的增殖、迁移和侵袭,并在体内促进肝细胞癌的生长和肺转移[28]。KDM4A-AS1 可以增加前列腺癌患者对恩杂鲁胺的耐药性[29]。AF230666.2、AP000919.2、AC020891.1、AP001021.1 和 AL161457.2 的研究较少,需要进一步探索。根据这些与基底膜相关的 lncRNA 确定的风险特征,可以将 ccRCC 患者分为高风险和低风险组。高风险组患者的总生存期(OS)明显低于低风险组患者。最近,lncRNA 在免疫治疗中得到了广泛报道,这使我们意识到 lncRNA 在调节肿瘤细胞免疫逃逸中的重要性。lncRNA NKILA 通过使 T 细胞对激活诱导的细胞死亡敏感来促进肿瘤免疫逃逸[30]。lncRNA IFITM4P 通过口腔癌变中的双重机制上调 PD-L1 来促进免疫逃逸[31]。因此,我们对这八个与基底膜相关的 lncRNA 进行了进一步的免疫相关分析。我们观察到两组之间在免疫相关通路和肿瘤突变负荷(TMB)方面存在显著差异。低风险组患者的 TIDE 预测评分较低。此外,我们评估了敏感免疫治疗药物,发现高风险组的药物敏感性显著降低,低风险组可能获得更有效的免疫治疗。此外,我们进行了 GO 分析和 KEGG 通路分析。结果显示,这些功能大多与肿瘤的发展和免疫治疗有关。

当前的调查存在一定的局限性。首先,未能使用多中心的数据来检验预后模型的准确性。其次,由于实验条件有限,我们没有对预后模型进行实验验证。总之,我们确定了被用于构建风险模型的与 BM 相关的 lncRNAs。这种风险模型可以为 ccRCC 患者提供良好的早期个体化治疗选择。

## 5. 结论

总体而言,我们为 ccRCC 患者开发了首个基于 BM 相关 lncRNA 的风险模型。该模型可用于预测预后和免疫治疗效果,对 ccRCC 患者具有实质性的重要意义。此研究为精准医疗在肾透明细胞癌领域的应用提供了新的视角和工具,有助于指导个体化治疗策略的制定。

## 数据可用性

本研究分析了公开数据集。这些数据可以在以下位置找到：TCGA (<https://tcga-data.nci.nih.gov/tcga/>) 和 BM-BASE 数据库(<https://bmbase.manchester.ac.uk>)获取。

## 参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2018) Cancer Statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21442>
- [2] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L. Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. and Bray, F. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [3] Padala, S.A., Barsouk, A., Thandra, K.C., Saginala, K., Mohammed, A., Vakiti, A., Rawla, P. and Barsouk, A. (2020) Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *World Journal of Oncology*, **11**, 79-87. <https://doi.org/10.14740/wjon1279>
- [4] Strigley, J.R., Delahunt, B., Eble, J.N., Egevad, L., Epstein, J.I., Grignon, D., Hes, O., Moch, H., Montironi, R., Tickoo, S.K., Zhou, M. and Argani, P. (2013) The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *The American Journal of Surgical Pathology*, **37**, 1469-1489. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318299f2d1>
- [5] Rabjerg, M. (2017) Identification and Validation of Novel Prognostic Markers in Renal Cell Carcinoma. *Danish Medical Journal*, **64**, B5339.
- [6] Zhong, T., Jiang, Z., Wang, X., Wang, H., Song, M., Chen, W. and Yang, S. (2022) Key Genes Associated with Prognosis and Metastasis of Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *PeerJ*, **10**, e12493. <https://doi.org/10.7717/peerj.12493>
- [7] Pozzi, A., Yurchenco, P.D. and Iozzo, R.V. (2017) The Nature and Biology of Basement Membranes. *Matrix Biology: Journal of the International Society for Matrix Biology*, **57-58**, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2016.12.009>
- [8] Yurchenco, P.D. (2011) Basement Membranes: Cell Scaffoldings and Signaling Platforms. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **3**, a004911. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a004911>
- [9] Jayadev, R., Chi, Q., Keeley, D.P., Hastie, E.L., Kelley, L.C. and Sherwood, D.R. (2019)  $\alpha$ -Integrins Dictate Distinct Modes of Type IV Collagen Recruitment to Basement Membranes. *The Journal of Cell Biology*, **218**, 3098-3116. <https://doi.org/10.1083/jcb.201903124>
- [10] Li, S., Qi, Y., McKee, K., Liu, J., Hsu, J. and Yurchenco, P.D. (2017) Integrin and Dystroglycan Compensate Each Other to Mediate Laminin-Dependent Basement Membrane Assembly and Epiblast Polarization. *Matrix Biology: Journal of the International Society for Matrix Biology*, **57-58**, 272-284. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2016.07.005>
- [11] Jayadev, R. and Sherwood, D.R. (2017) Basement Membranes. *Current Biology*, **27**, R207-R211. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.02.006>
- [12] Wang, X., Harris, R.E., Bayston, L.J. and Ashe, H.L. (2008) Type IV Collagens Regulate BMP Signalling in *Drosophila*. *Nature*, **455**, 72-77. <https://doi.org/10.1038/nature07214>
- [13] Sherwood, D.R. (2021) Basement Membrane Remodeling Guides Cell Migration and Cell Morphogenesis during Development. *Current Opinion in Cell Biology*, **72**, 19-27. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2021.04.003>
- [14] Foster, M.H. (2017) Basement Membranes and Autoimmune Diseases. *Matrix Biology*, **57-58**, 149-168. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2016.07.008>
- [15] Naba, A., Clauser, K.R., Whittaker, C.A., Carr, S.A., Tanabe, K.K. and Hynes, R.O. (2014) Extracellular Matrix Signatures of Human Primary Metastatic Colon Cancers and Their Metastases to Liver. *BMC Cancer*, **14**, Article No. 518. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-518>
- [16] Tsilibary, E.C. (2003) Microvascular Basement Membranes in Diabetes Mellitus. *The Journal of Pathology: Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, **200**, 537-546. <https://doi.org/10.1002/path.1439>
- [17] Randles, M.J., Lausecker, F., Kong, Q., Suleiman, H., Reid, G., Kolatsi-Joannou, M., Davenport, B., Tian, P., Falcone, S., Potter, P., Van Agtmael, T., Norman, J.T., Long, D.A., Humphries, M.J., Miner, J.H. and Lennon, R. (2021) Identification of an Altered Matrix Signature in Kidney Aging and Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, **32**, 1713-1732. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020101442>
- [18] Chang, T.T., Thakar, D. and Weaver, V.M. (2017) Force-Dependent Breaching of the Basement Membrane. *Matrix Biology: Journal of the International Society for Matrix Biology*, **57-58**, 178-189. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2016.12.005>
- [19] Bridges, M.C., Daulagala, A.C. and Kourtidis, A. (2021) LNCcation: lncRNA Localization and Function. *Journal of*

- Cell Biology*, **220**, e202009045. <https://doi.org/10.1083/jcb.202009045>
- [20] Jayadev, R., Morais, M.R.P.T., Ellingford, J.M., Srinivasan, S., Naylor, R.W., Lawless, C., Li, A.S., Ingham, J.F., Hastie, E., Chi, Q., Fresquet, M., Koudis, N.-M., Thomas, H.B., O'Keefe, R.T., Williams, E., Adamson, A., Stuart, H.M., Banka, S., Smedley, D., Sherwood, D.R. and Lennon, R. (2022) A Basement Membrane Discovery Pipeline Uncovers Network Complexity, Regulators, and Human Disease Associations. *Science Advances*, **8**, eabn2265.
- [21] Bhan, A., Soleimani, M. and Mandal, S.S. (2017) Long Noncoding RNA and Cancer: A New Paradigm. *Cancer Research*, **77**, 3965-3981. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-2634>
- [22] Peng, W.-X., Koirala, P. and Mo, Y.-Y. (2017) LncRNA-Mediated Regulation of Cell Signaling in Cancer. *Oncogene*, **36**, 5661-5667. <https://doi.org/10.1038/onc.2017.184>
- [23] Tan, Y.-T., Lin, J.-F., Li, T., Li, J.-J., Xu, R.-H. and Ju, H.-Q. (2021) LncRNA-Mediated Posttranslational Modifications and Reprogramming of Energy Metabolism in Cancer. *Cancer Communications (London, England)*, **41**, 109-120. <https://doi.org/10.1002/cac2.12108>
- [24] McCabe, E.M. and Rasmussen, T.P. (2021) LncRNA Involvement in Cancer Stem Cell Function and Epithelial-Mesenchymal Transitions. *Seminars in Cancer Biology*, **75**, 38-48. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.12.012>
- [25] Zhang, X., Gao, S., Li, Z., Wang, W. and Liu, G. (2020) Identification and Analysis of Estrogen Receptor  $\alpha$  Promoting Tamoxifen Resistance-Related LncRNAs. *BioMed Research International*, **2020**, Article ID: 9031723. <https://doi.org/10.1155/2020/9031723>
- [26] Russell, S.B., Trupin, K.M., Rodríguez-Eaton, S., Russell, J.D. and Trupin, J.S. (1988) Reduced Growth-Factor Requirement of Keloid-Derived Fibroblasts May Account for Tumor Growth. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **85**, 587-591. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.2.587>
- [27] Deng, Y., Xu, Y., Xu, S., Zhang, Y., Han, B., Liu, Z., Liu, X. and Zhu, Z. (2020) Secondary Data Mining of GEO Database for Long Non-Coding RNA and Competing Endogenous RNA Network in Keloid-Prone Individuals. *Aging (Albany NY)*, **12**, 25076-25089. <https://doi.org/10.18632/aging.104054>
- [28] Chen, T., Liu, R., Niu, Y., Mo, H., Wang, H., Lu, Y., Wang, L., Sun, L., Wang, Y., Tu, K. and Liu, Q. (2021) HIF-1 $\alpha$ -Activated Long Non-Coding RNA KDM4A-AS1 Promotes Hepatocellular Carcinoma Progression via the miR-411-5p/KPNA2/AKT Pathway. *Cell Death & Disease*, **12**, Article No. 1152. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04449-2>
- [29] Zhang, B., Zhang, M., Yang, Y., Li, Q., Yu, J., Zhu, S., Niu, Y. and Shang, Z. (2022) Targeting KDM4A-AS1 Represses AR/AR-Vs Deubiquitination and Enhances Enzalutamide Response in CRPC. *Oncogene*, **41**, 387-399. <https://doi.org/10.1038/s41388-021-02103-x>
- [30] Huang, D., Chen, J., Yang, L., Ouyang, Q., Li, J., Lao, L., Zhao, J., Liu, J., Lu, Y., Xing, Y., Chen, F., Su, F., Yao, H., Liu, Q., Su, S. and Song, E. (2018) NKILA LncRNA Promotes Tumor Immune Evasion by Sensitizing T Cells to Activation-Induced Cell Death. *Nature Immunology*, **19**, 1112-1125. <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0207-y>
- [31] Shi, L., Yang, Y., Li, M., Li, C., Zhou, Z., Tang, G., Wu, L., Yao, Y., Shen, X., Hou, Z. and Jia, H. (2022) LncRNA IFITM4P Promotes Immune Escape by Up-Regulating PD-L1 via Dual Mechanism in Oral Carcinogenesis. *Molecular Therapy: The Journal of the American Society of Gene Therapy*, **30**, 1564-1577. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2022.01.003>