

免疫相关相互作用扰动网络揭示胶质母细胞瘤的生物学特性和临床意义

刘灶渠^{1,2,3,#}, 徐雨迪^{4,#}, 王宇慧^{5,#}, 翁思远¹, 徐辉¹, 任雨晴⁶, 郭春光⁷,
刘龙^{8,*}, 张振宇^{9,*}, 韩新巍^{1,2,3,*}

1 郑州大学第一附属医院介入放射科

2 郑州大学介入研究所

3 河南省介入诊疗与临床研究中心

4 郑州大学第一附属医院神经内科

5 郑州大学第三附属医院临床检验科

6 郑州大学第一附属医院呼吸与危重症医学科

7 郑州大学第一附属医院血管外科

8 郑州大学第一附属医院肝胆胰外科

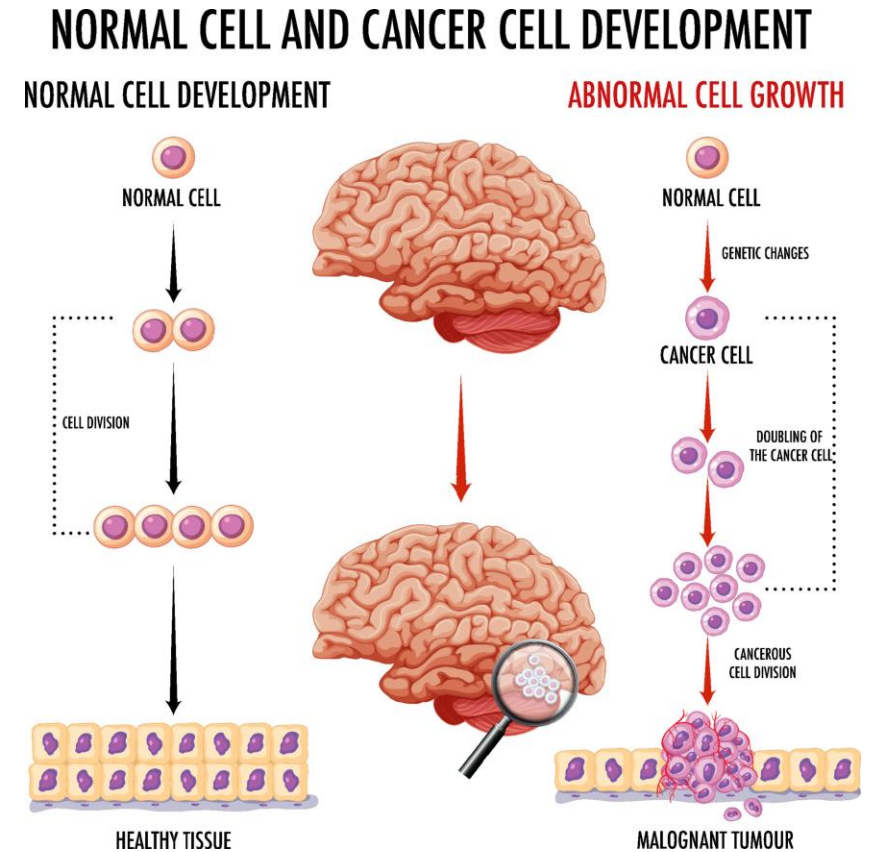
9 郑州大学第一附属医院神经外科



Liu, Zaoqu, Yudi Xu, Yuhui Wang, Siyuan Weng, Hui Xu, Yuqing Ren, Chunguang Guo, Long Liu, Zhenyu Zhang, and Xinwei Han. 2023. “Immune-related interaction perturbation networks unravel biological peculiarities and clinical significance of glioblastoma.” *iMeta* e127. <https://doi.org/10.1002/imt2.127>

引言

- 胶质母细胞瘤（GBM）具有浸润性的生长模式和极大的治疗难度，其中部分原因可能是由于肿瘤的异质性较高。
- 因此，通过亚型探索来解读GBM的异质性并促进个体化治疗是目前迫切需要的。

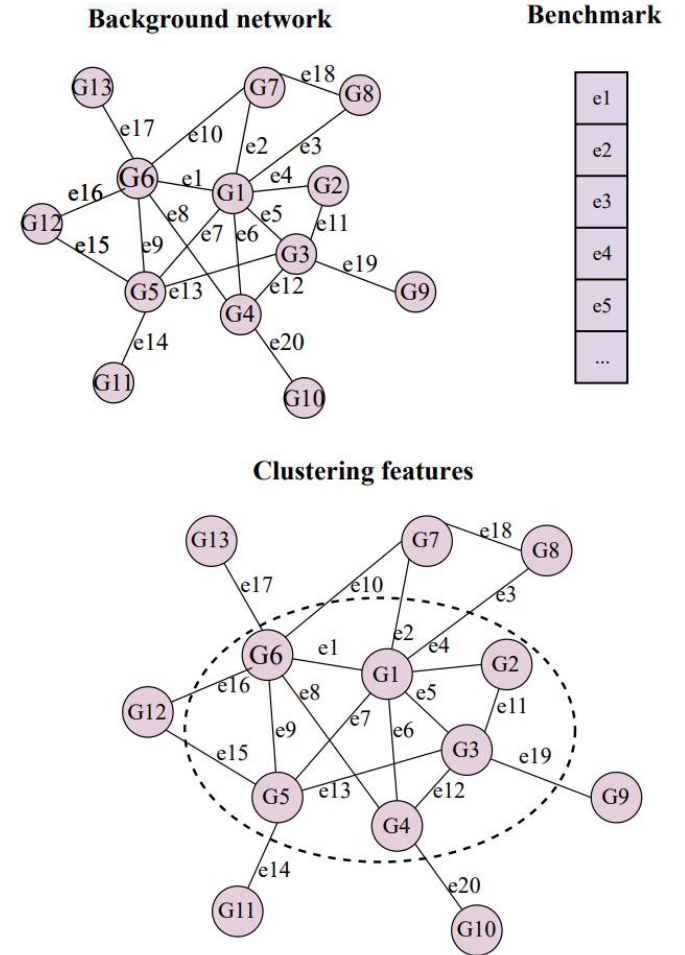


图片来源: <https://www.vecteezy.com/vector-art/6771384-diagram-showing-human-brain-and-cancer>

引言

- 既往的亚型研究是基于bulk RNA-seq的数据，忽略了生物系统是动态变化的这一事实。相反，包含基因和相互作用信息的生物网络受时间和条件的变化影响较小。
- GBM中的癌细胞可以产生促血管生成和炎症微环境，这种微环境招募免疫细胞和分子渗透到肿瘤组织中，导致GBM中的免疫网络错综复杂。
- 在本研究中，我们引入了免疫相关相互作用扰动网络，该方法既考虑了生物网络中重要的相互作用信息，又体现了肿瘤与免疫微环境之间的复杂关系。

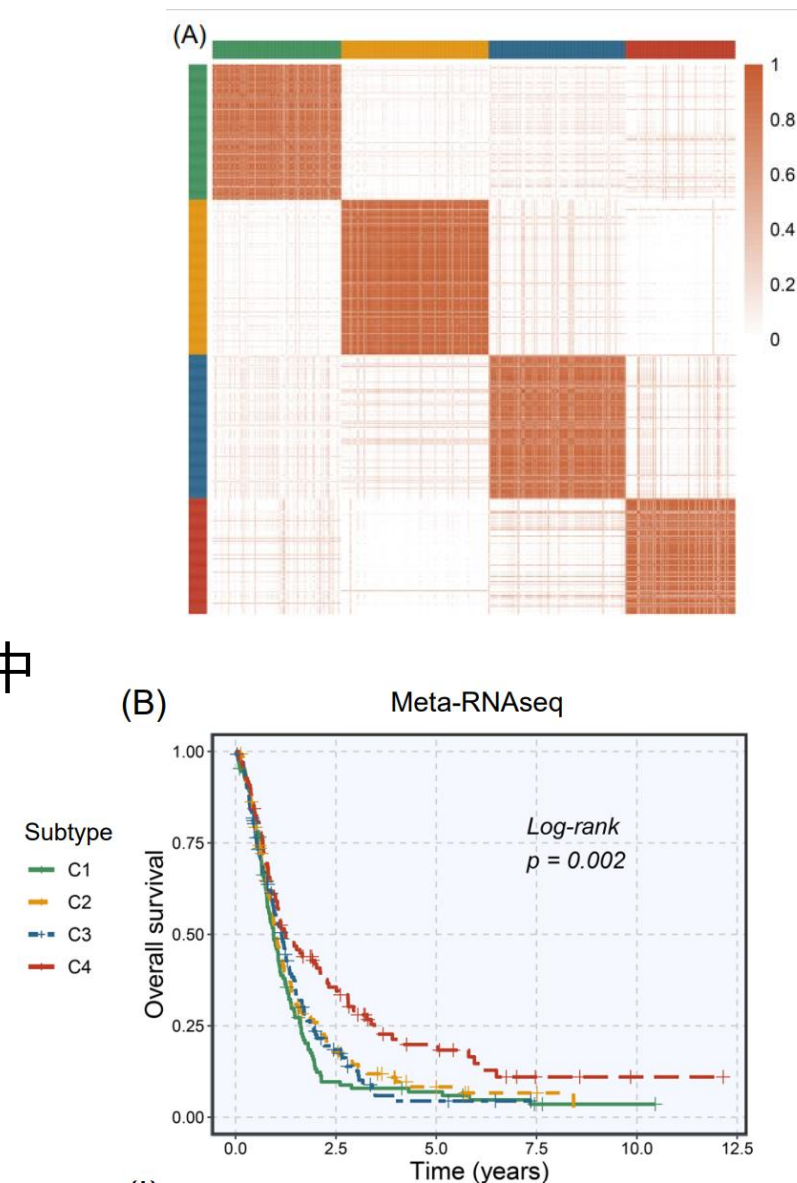
Construction of immune-related interaction perturbation networks



结果

◆ 利用免疫相关边扰动矩阵构建四种亚型

- 1461个在肿瘤样本中具有较高扰动且异质性较强的相互作用（由606个基因形成）被用来进行共识聚类。
- 根据相互作用扰动矩阵，通过共识聚类将Meta-RNAseq队列中的532个GBM样本分为四种亚型。
- Kaplan-Meier生存分析表明，四种亚型的预后存在显著差异，其中C4亚型的总体生存时间最长 ($p = 0.002$)。

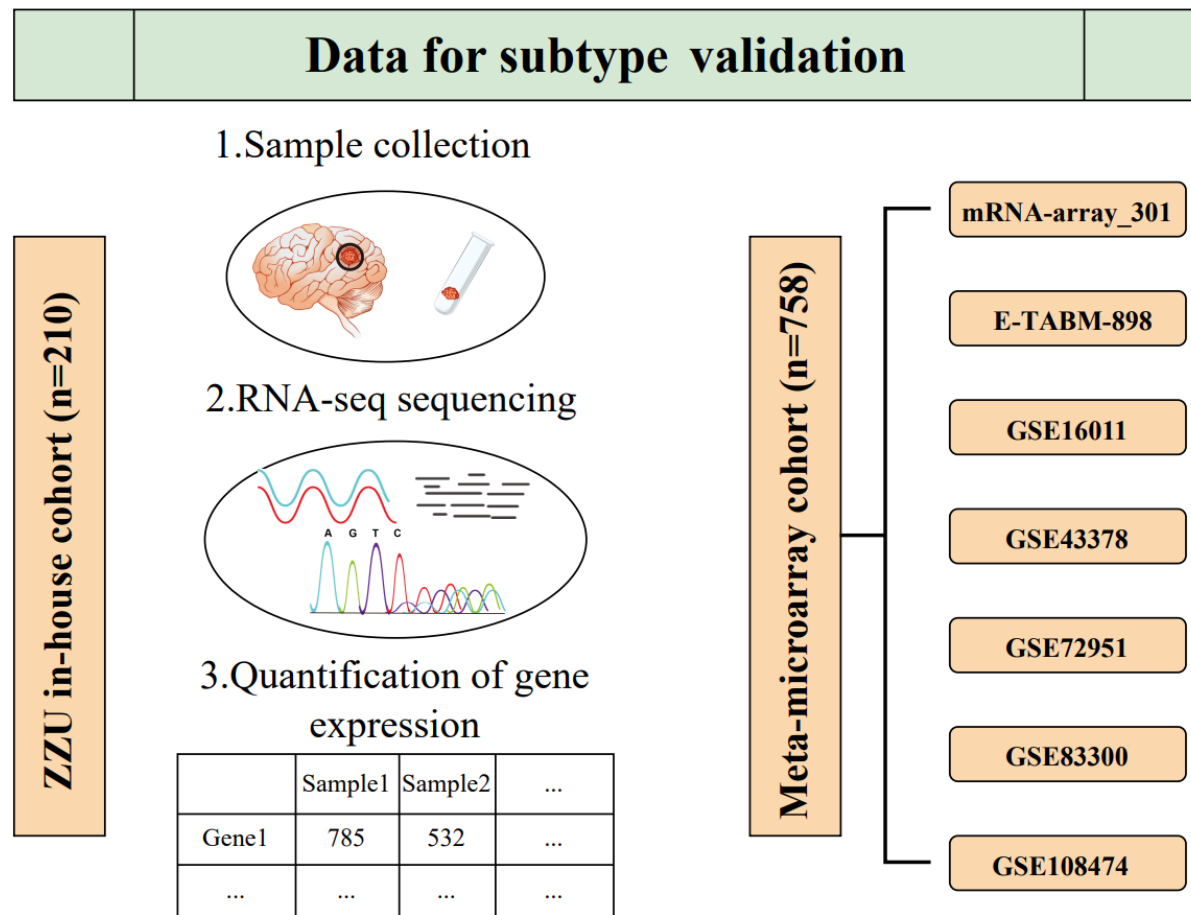


结果

◆在外部队列和内部队列中进行亚型验证

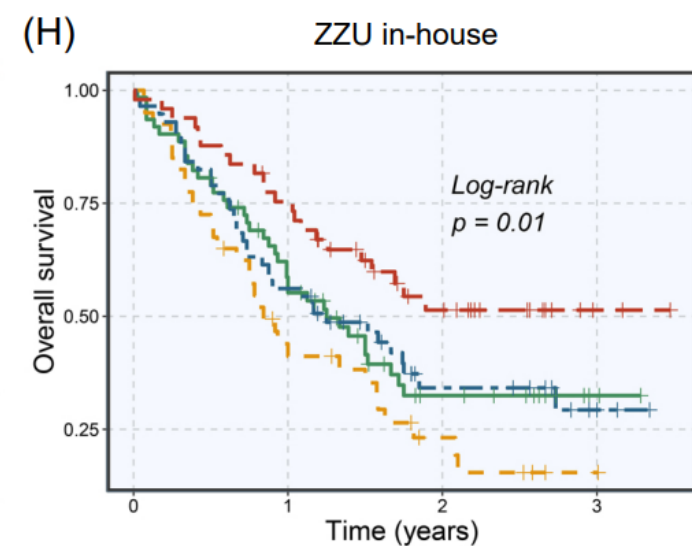
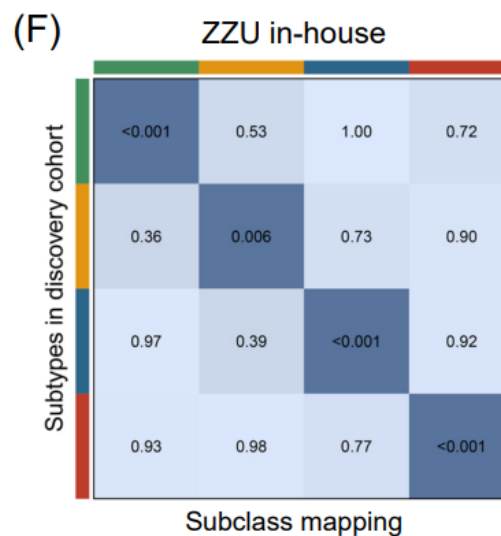
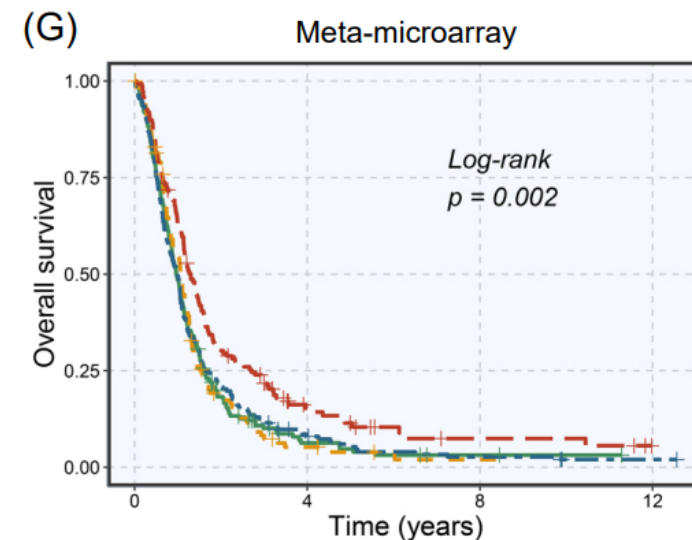
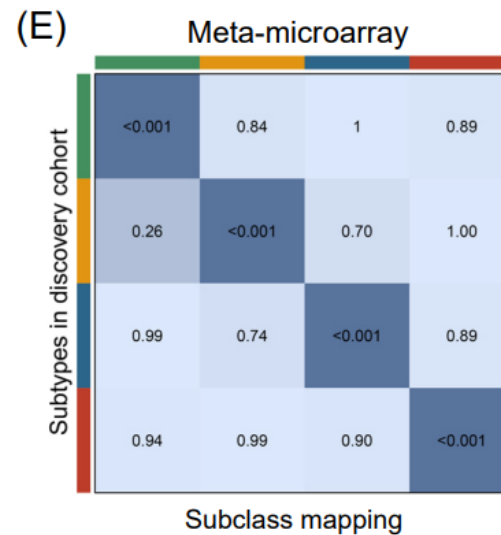
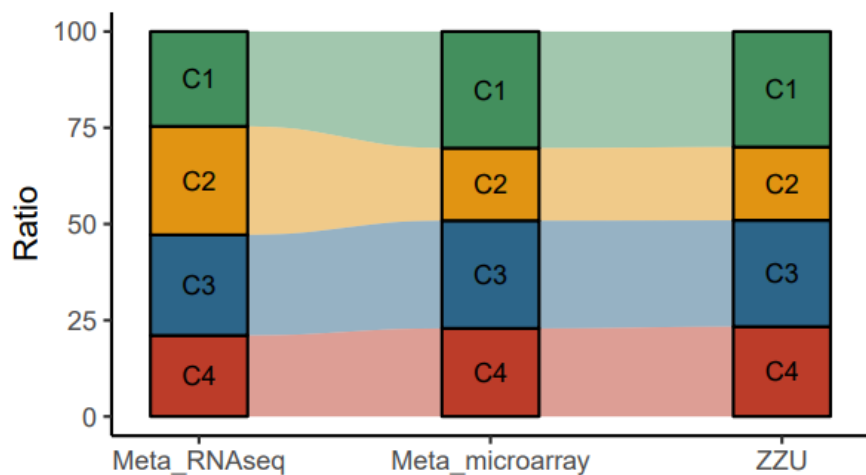
➤ 为了验证我们构建的亚型在跨平台队列中的可靠性和可重复性，我们在两个队列中进行了最近模板预测（NTP）：

- **Meta-microarray 队列** (包含来自公共芯片数据集的758个合格的GBM样本)
- **ZZU in-house 队列** (包含210份来自郑州大学第一附属医院 [ZZU]的GBM样本)



结果

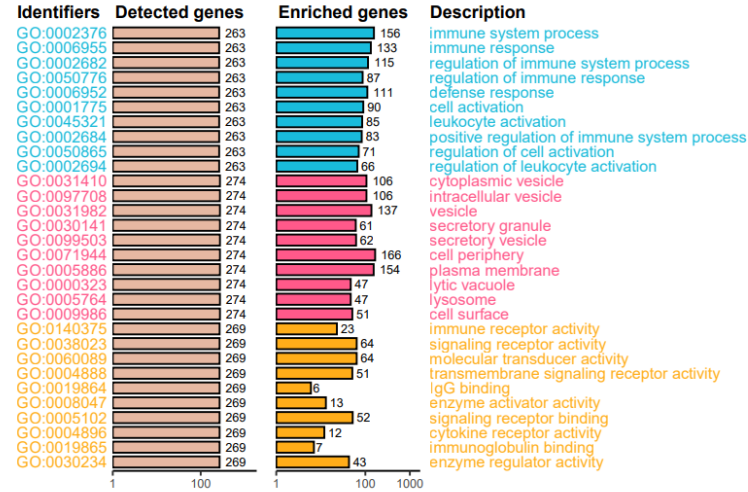
- 两个验证队列显示出与训练集相似的转录组特性和临床特征。
- 四种亚型在不同队列中也具有相似的比例。



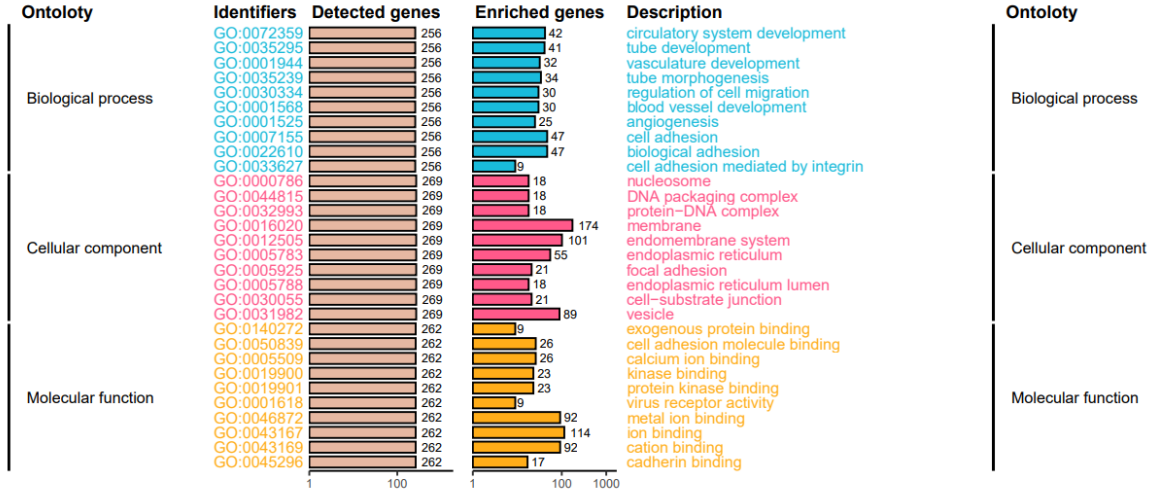
结果

◆ 四种亚型潜在的生物学特性

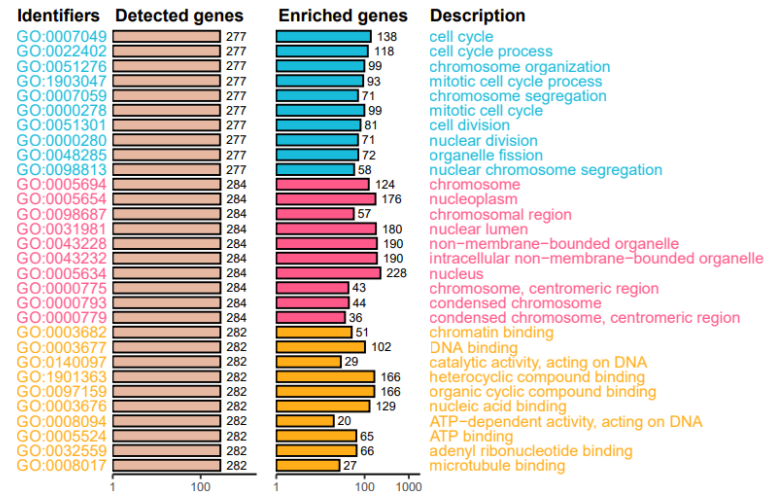
(A) Biological function of C1



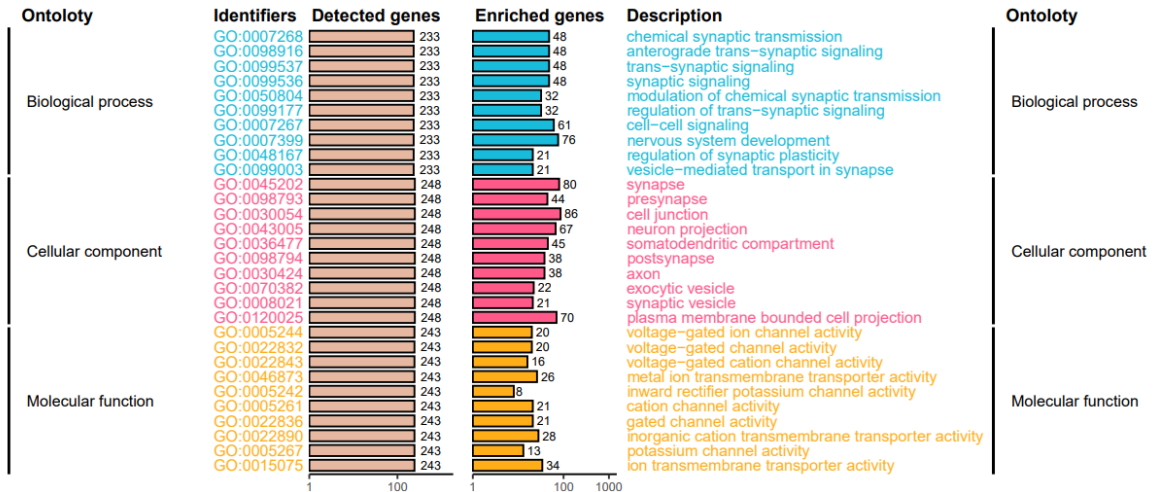
(B) Biological function of C2



(C) Biological function of C3

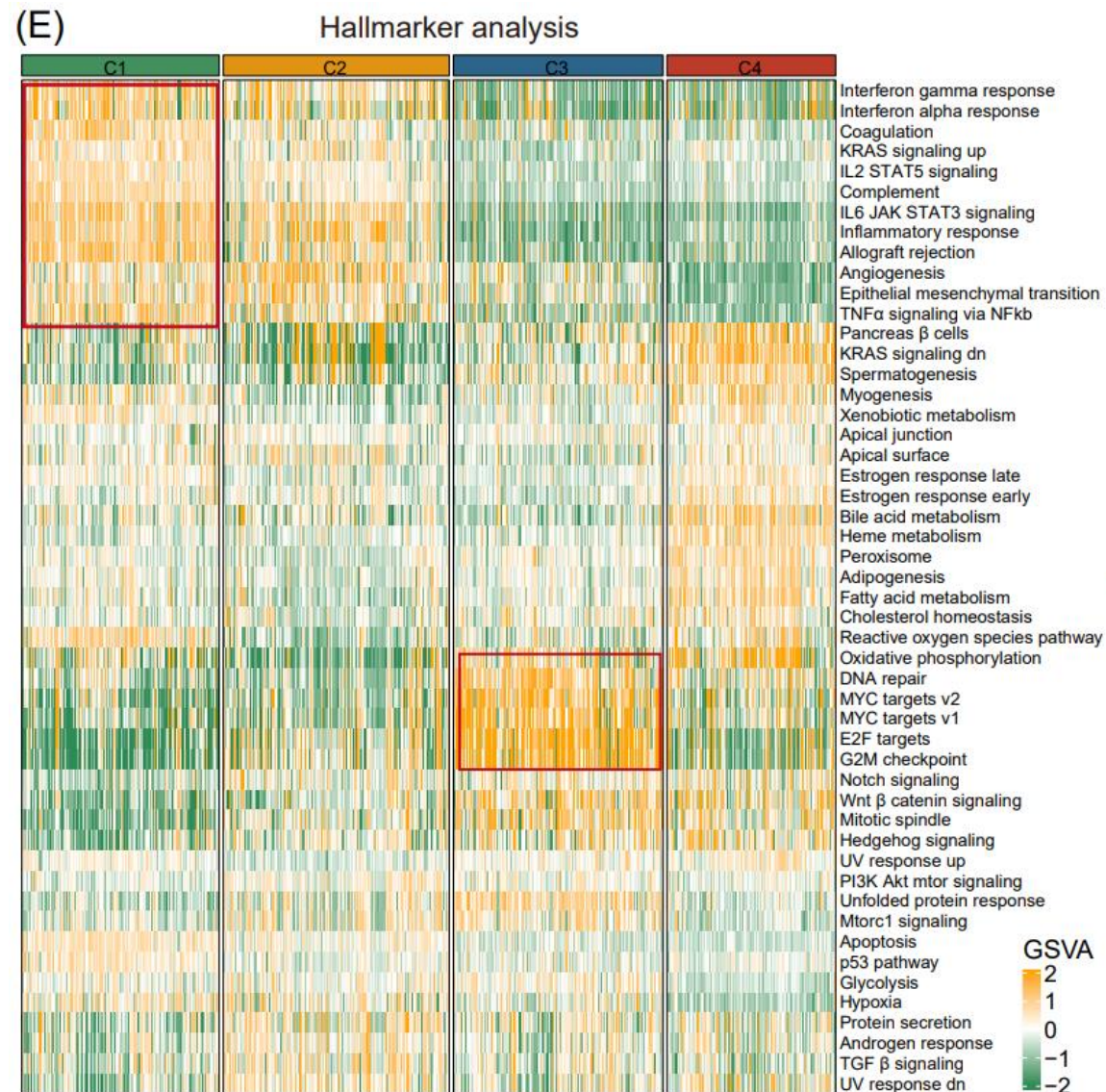
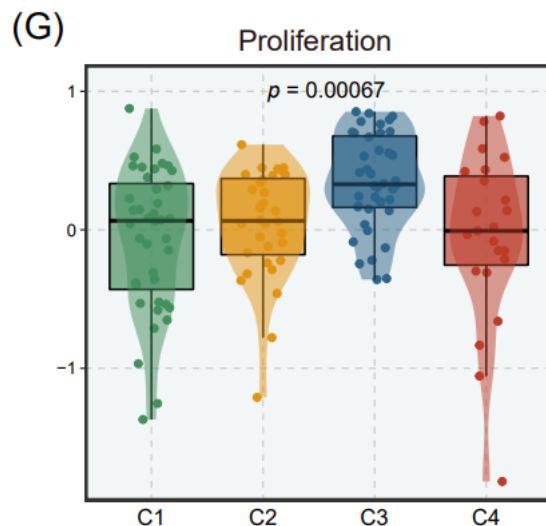
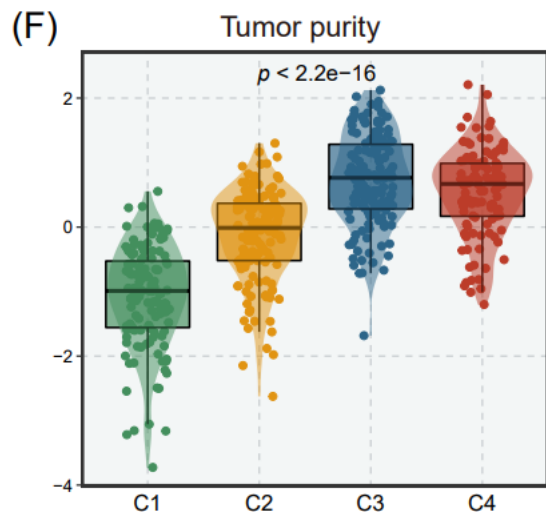


(D) Biological function of C4



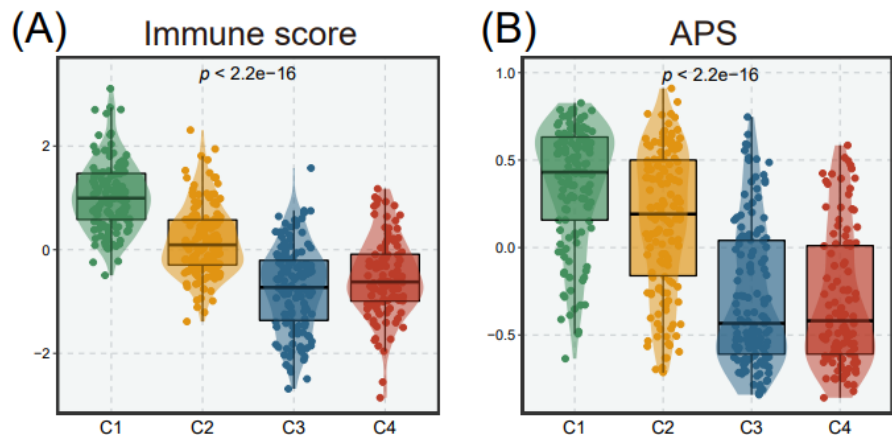
结果

- C1: 免疫浸润型 GBM
- C2: 侵袭型 GBM
- C3: 增殖型 GBM
- C4: 突触形成型 GBM

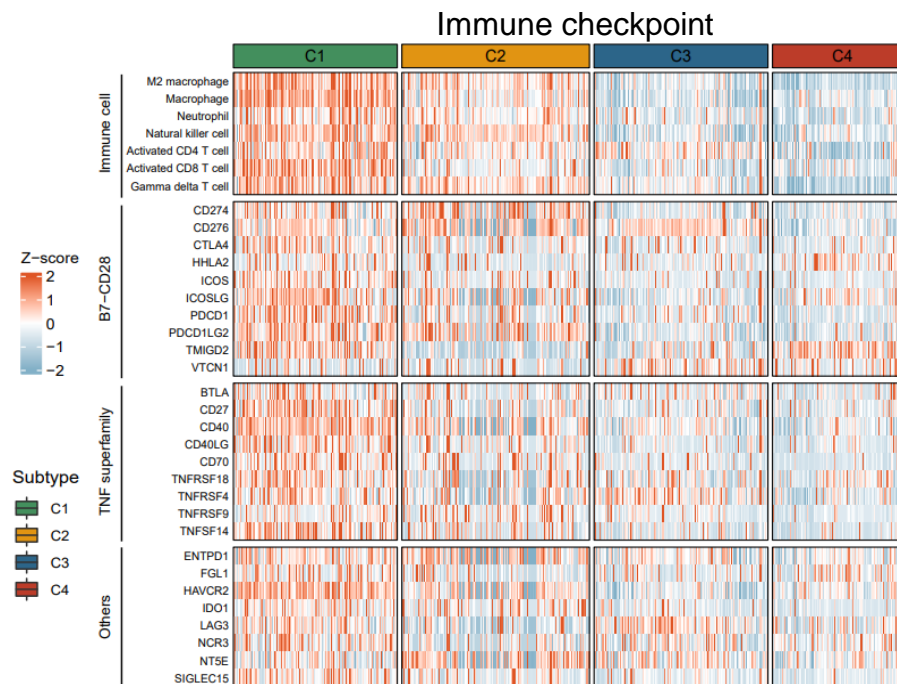
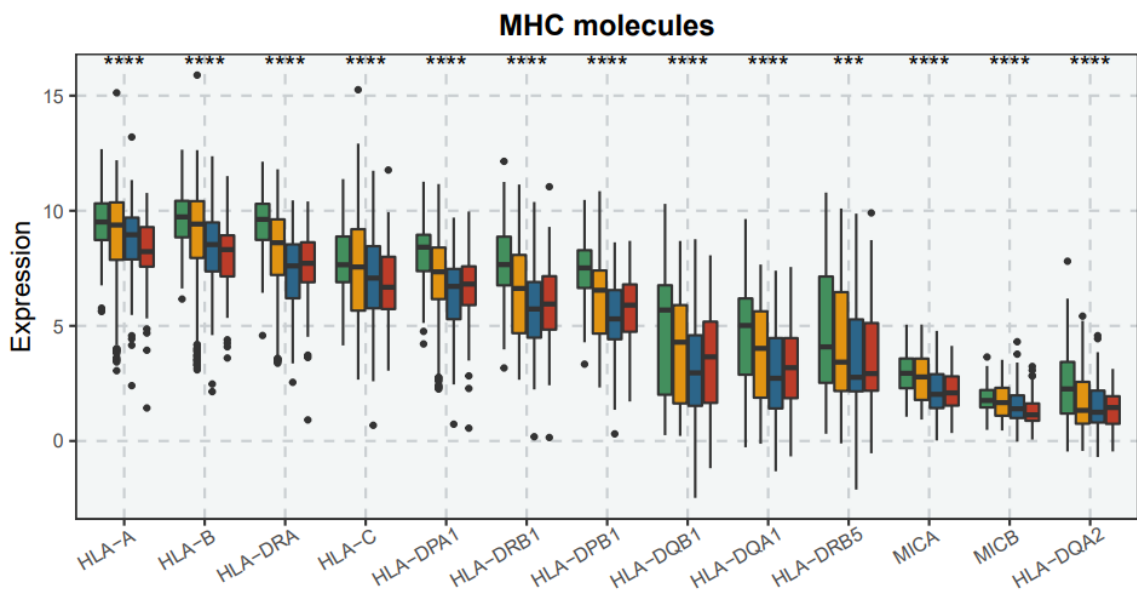


结果

◆ 四种亚型的免疫景观和免疫治疗潜力



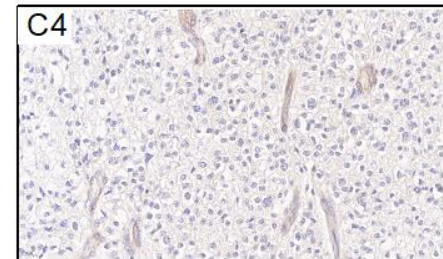
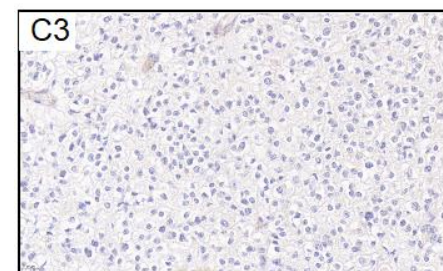
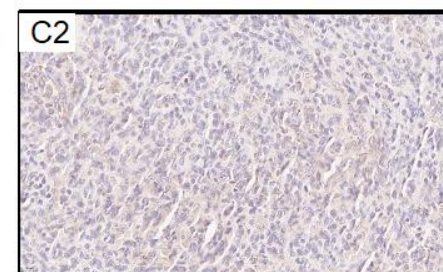
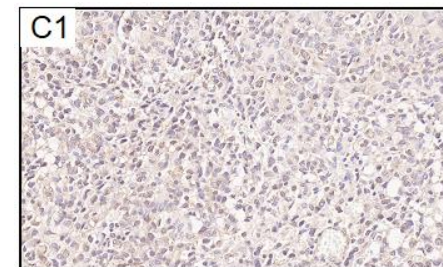
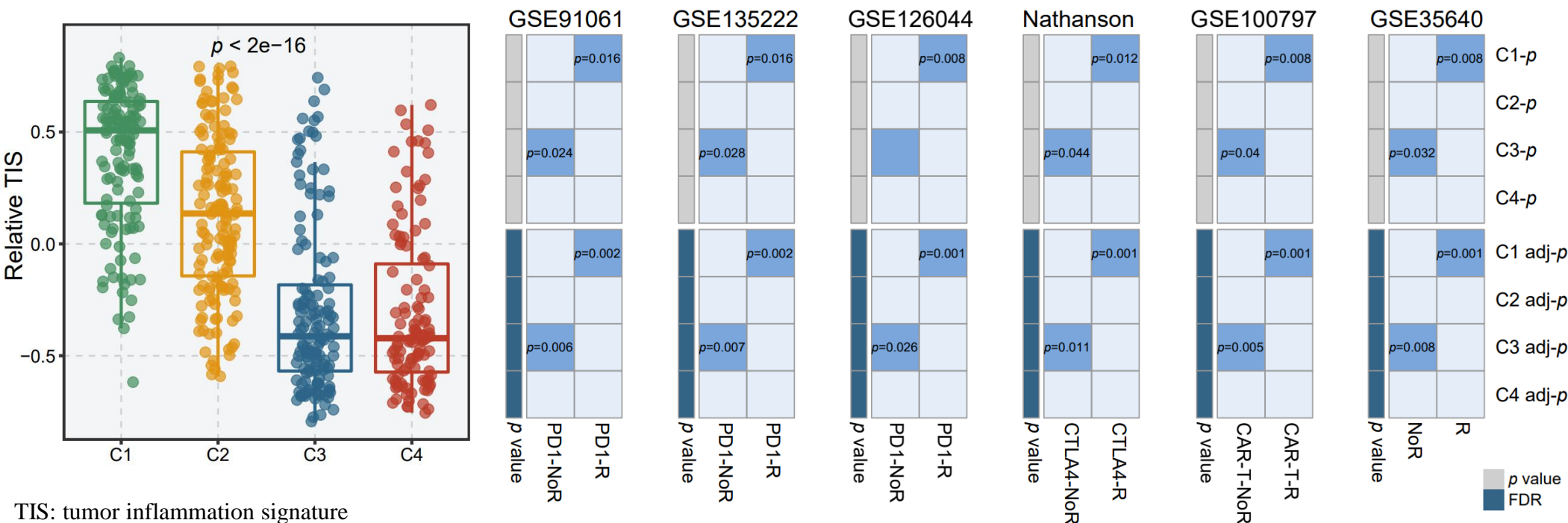
- C1具有更高的免疫评分和更好的抗原提呈能力。
- C1中免疫检查点、共刺激分子和共抑制分子的表达升高。
- C1亚型可能从免疫治疗中获益。



MHC: major histocompatibility complex; APS: antigen processing and presenting machinery score

结果

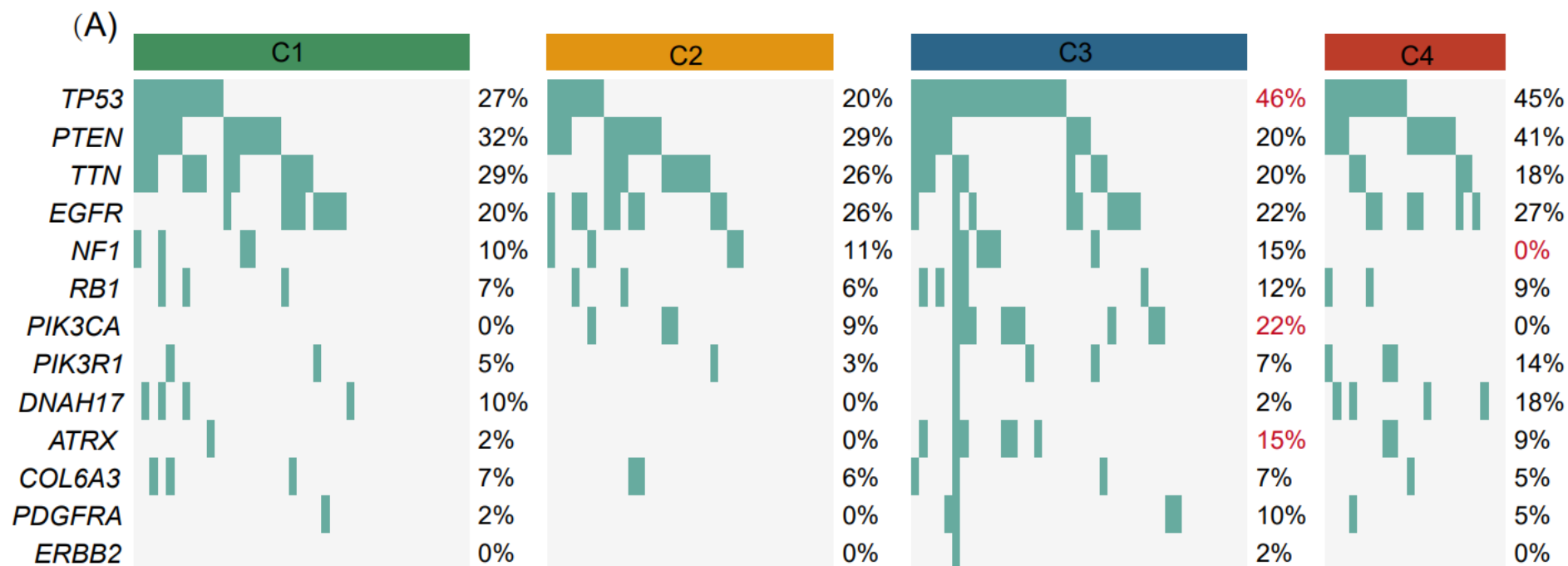
- C1的TIS得分最高，而C3得分最低。
- C1与所有免疫治疗队列中的应答者具有相同的转录特征。相反，C3与非应答者表现出类似的表达模式。
- C1的PD-L1表达水平明显升高，而C3的表达水平相对较低。



结果

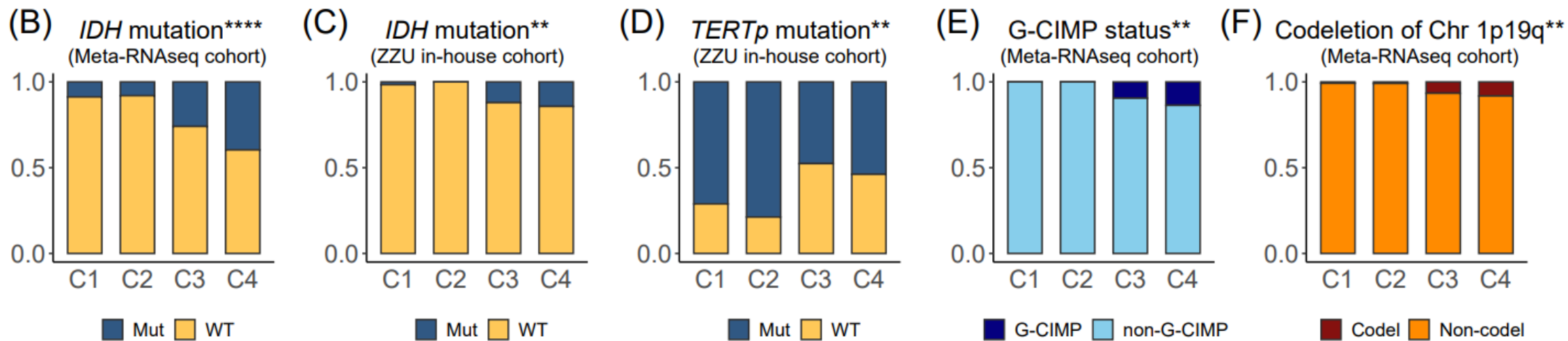
◆ 四种亚型具有不同的基因组特征

- *TP53*、*ATRX*和*PIK3CA*突变在C3中普遍存在，这与C3的增殖特性相一致。
- *NF1*突变被认为是耐药胶质瘤的生物标志物，但在C4中却很少见。



结果

- *TERTp* 突变是不良临床结局的独立指标，在C2中较高。
- C4亚型中*IDH*突变率最高，这与C4的良好预后相对应。
- G-CIMP状态和chr1p19q缺失状态在C4中尤为明显，它们都是预后的有利因素，与C4预后较好的特征相吻合。



结果

◆ 四种亚型的潜在治疗药物

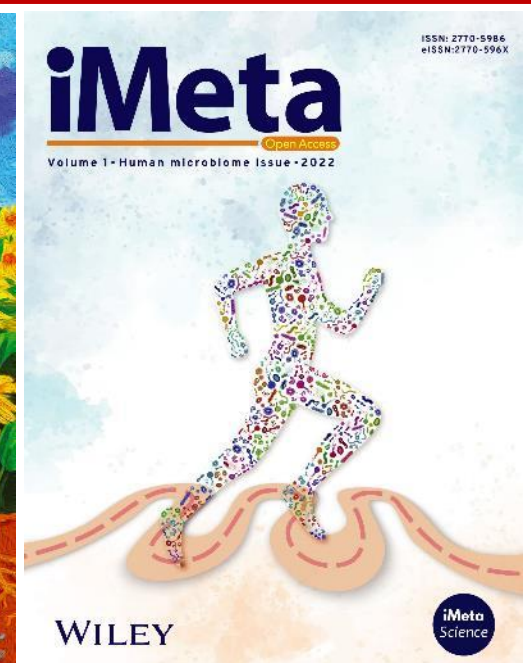
- 我们探索了针对四种亚型的干预措施，识别出的潜在治疗药物也四种亚型各自的生物学特征相吻合。

Drugs	Specific	Scaled IC50 (mRNA)				Action	Clinical stage	Putative targets	Targeted pathways
AZD6482	C1	-0.39	-0.19	0.54	0.04	Targeted	in clinical development	PI3Kbeta	PI3K signaling
Vinblastine	C2	0.09	-0.24	0.08	0.12	Cytotoxic	clinically approved	Microtubules	Cytoskeleton
Axitinib	C2	-0.05	-0.49	0.47	0.14	Targeted	in clinical development	PDGFR, KIT, VEGFR	RTK signaling
Masitinib	C2	0.34	-0.34	-0.00	0.07	Targeted	clinically approved	KIT	RTK signaling
OSI-930	C2	0.01	-0.26	0.13	0.18	Targeted	in clinical development	KIT, VEGFR, PDGFR	RTK signaling
Pazopanib	C2	0.30	-0.51	0.17	0.12	Targeted	in clinical development	VEGFR, PDGFRA, PDGFRB, KIT	RTK signaling
Bryostat1	C2	0.22	-0.57	-0.27	0.84	Targeted	in clinical development	PRKC	Other
Vorinostat	C3	0.23	0.33	-0.48	-0.12	Targeted	clinically approved	HDAC inhibitor Class I, IIa, IIb, IV	Chromatin histone acetylation
Cisplatin	C3	0.39	0.31	-0.58	-0.14	Cytotoxic	clinically approved	DNA crosslinker	DNA replication
Cytarabine	C3	0.10	0.50	-0.44	-0.24	Cytotoxic	clinically approved	DNA synthesis	DNA replication
Temozolomide	C3	0.50	0.36	-0.67	-0.24	Cytotoxic	clinically approved	DNA alkylating agent	DNA replication
AZD7762	C3	-0.13	0.59	-0.35	-0.20	Targeted	in clinical development	CHEK1, CHEK2	Genome integrity
MK-2206	C3	0.29	0.46	-0.58	-0.24	Targeted	in clinical development	AKT1, AKT2	PI3K signaling
Midostaurin	C3	0.45	0.28	-0.56	-0.21	Targeted	in clinical development	KIT	RTK signaling
Bicalutamide	C3	0.33	0.26	-0.51	-0.10	Targeted	clinically approved	ANDR (androgen receptor)	Other
Ruxolitinib	C3	0.42	0.49	-0.64	-0.36	Targeted	clinically approved	JAK1, JAK2, TYK2	Other
Tamoxifen	C3	0.12	0.63	-0.52	-0.33	Targeted	clinically approved	ER	Other
Nilotinib	C4	0.09	0.27	0.05	-0.53	Targeted	clinically approved	ABL	ABL signaling
Embelin	C4	0.12	0.70	-0.42	-0.56	Targeted	in clinical development	XIAP	Apoptosis regulation
AT-7519	C4	0.02	0.07	0.16	-0.31	Targeted	in clinical development	CDK9	Cell cycle
Vinorelbine	C4	-0.01	0.67	-0.25	-0.58	Cytotoxic	clinically approved	Microtubules	Cytoskeleton
5-Fluorouracil	C4	0.35	0.40	-0.18	-0.72	Cytotoxic	clinically approved	DNA antimetabolite	DNA replication
Bleomycin	C4	0.36	0.63	-0.38	-0.80	Cytotoxic	clinically approved	DNA damage	DNA replication
Doxorubicin	C4	0.46	0.58	-0.50	-0.70	Cytotoxic	clinically approved	DNA intercalating	DNA replication
Cetuximab	C4	0.35	0.50	-0.28	-0.73	Targeted	clinically approved	EGFR	EGFR signaling
TAK-715	C4	0.42	0.65	-0.51	-0.73	Targeted	in clinical development	p38a	JNK and p38 signaling
ZSTK474	C4	-0.17	0.69	-0.19	-0.49	Targeted	in clinical development	PI3K	PI3K signaling
OSI-027	C4	0.11	0.78	-0.15	-0.99	Targeted	in clinical development	MTORC1/2	TOR signaling
Bexarotene	C4	0.05	0.64	-0.22	-0.64	Targeted	clinically approved	Retinoic acid X family agonist	Other
Shikonin	C4	0.06	0.84	-0.36	-0.75	Not defined	in clinical development	unknown	Other
Tipifarnib	C4	0.27	0.61	-0.34	-0.71	Targeted	in clinical development	Farnesyl-transferase (FNTA)	Other

总结

- 该研究引入了免疫相关相互作用扰动网络框架，该框架既考虑了生物网络中重要的相互作用信息，又体现了肿瘤与免疫微环境之间的复杂关系。
- 基于免疫相关相互作用扰动网络，识别出了四种具有不同临床结果和生物学特征的胶质母细胞瘤亚型，并在外部队列和内部队列中得到了验证。
- 该分型为理解胶质母细胞瘤异质性和促进个体化治疗提供了前景。

Liu, Zaoqu, Yudi Xu, Yuhui Wang, Siyuan Weng, Hui Xu, Yuqing Ren, Chunguang Guo, Long Liu, Zhenyu Zhang, and Xinwei Han. 2023. “Immune-related interaction perturbation networks unravel biological peculiarities and clinical significance of glioblastoma.” iMeta e127. <https://doi.org/10.1002/imt2.127>



“iMeta”是由威立、肠菌分会和本领域数百位华人科学家合作出版的开放获取期刊，主编由中科院微生物所刘双江研究员和荷兰格罗宁根大学傅静远教授共同担任。目的是发表原创研究、方法和综述以促进宏基因组学、微生物组和生物信息学发展。目标是发表前10%(IF > 15)的高影响力论文。期刊特色包括视频投稿、可重复分析、图片打磨、青年编委、前3年免出版费、50万用户的社交媒体宣传等。2022年的三月、六月和九月期已正式在线出版发行！



主页: <http://www.imeta.science>

出版社: <https://wileyonlinelibrary.com/journal/imeta>



投稿: <https://mc.manuscriptcentral.com/imeta>



office@imeta.science



[iMeta](#)

[宣传片](#)

