

ASXL3 基因在前列腺癌中的表达

张晋辉^{1,2}, 刘梦洋^{2,3}, 崔金龙^{2,3}, 任一鸣^{1,2}, 蔡 谊^{2,3}, 明道靖², 任学群¹, 袁 帅²



1. 河南大学淮河医院普外科 (河南开封 475000)
2. 武汉大学中南医院循证与转化医学中心 (武汉 430071)
3. 武汉大学中南医院泌尿外科 (武汉 430071)

【摘要】目的 探讨 *ASXL3* 基因在前列腺癌中的表达变化及其临床意义。**方法** 从 TCGA、GEPIA2、STRING 和 TIMER 等多个生物信息学数据库获取数据, 使用 R 软件或在线工具分析 *ASXL3* mRNA 的表达变化, 及其与前列腺癌患者预后、临床特征以及免疫细胞浸润之间的关系, 并对 *ASXL3* 可能相互作用的基因以及表达相关基因进行 GO 富集和 KEGG 通路分析。利用 qRT-PCR 验证 *ASXL3* mRNA 在前列腺癌细胞系中的表达情况。**结果** 前列腺癌组织中 *ASXL3* mRNA 的表达水平较正常组织显著降低, *ASXL3* mRNA 高表达与患者较好的总生存期相关, 且 *ASXL3* mRNA 表达与多种免疫细胞浸润正相关。STRING 数据库分析显示 *ASXL3* 蛋白可能与 BAP1、EZH2、*ASXL2* 和 BRD4 等相互作用。与人正常前列腺基质细胞 WPMY-1 相比, *ASXL3* mRNA 在前列腺癌细胞系 (LNCaP、C4-2、PC-3、DU145) 中显著低表达。**结论** *ASXL3* 在前列腺癌组织中表达下调, 且与患者总生存期密切相关, 有望成为前列腺癌预后生物标志物和潜在治疗靶点。

【关键词】 *ASXL3*; 前列腺癌; 预后; 免疫浸润; 生物标志物

The expression of *ASXL3* in prostate cancer

ZHANG Jinhui^{1,2}, LIU Mengyang^{2,3}, CUI Jinlong^{2,3}, REN Yiming^{1,2}, CAI Yi^{2,3}, MING Daojing², REN Xuequn¹, YUAN Shuai²

1. Department of General Surgery, Huaihe Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, Henan Province, China

2. Center for Evidence-Based and Translational Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

3. Department of Urology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

Corresponding author: REN Xuequn, Email: renxuequn001@163.com; YUAN Shuai, Email: yuanshuai021@whu.edu.cn

【Abstract】Objective To explore the expression and clinical significance of *ASXL3* in prostate cancer. **Methods** The data were obtained from multiple bioinformatics databases, including TCGA, GEPIA2, STRING and TIMER. R or online tools were used to analyze the expression of *ASXL3* mRNA and its association with the prognosis, clinical features, and immune cell infiltration in prostate cancer. GO and KEGG pathway enrichment analyses were

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202312105

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82373411); 湖北省自然科学基金面上项目 (2023AFB742)

通信作者: 任学群, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, Email: renxuequn001@163.com

袁帅, 博士, 副研究员, Email: yuanshuai021@whu.edu.cn

conducted using *ASXL3* interacting proteins or expression-related genes. The expression of *ASXL3* mRNA in prostate cancer cell lines was verified by using qRT-PCR. **Results** The expression level of *ASXL3* mRNA in prostate cancer tissues was significantly lower compared to normal tissues. The high expression of *ASXL3* mRNA was related to the better overall survival of prostate cancer patients, and the expression of *ASXL3* mRNA was positively correlated with the infiltration of various immune cells. STRING database analysis revealed potential interactions of *ASXL3* with BAP1, EZH2, *ASXL2*, and BRD4. *ASXL3* mRNA expression was significantly lower in prostate cancer cell lines (LNCaP, C4-2, PC-3, DU145) than normal prostate stromal cell WPMY-1. **Conclusion** *ASXL3* is down-regulated in prostate cancer tissues and is associated with overall survival, which may provide a novel prognostic biomarker and potential therapeutic target for prostate cancer.

【Keywords】 *ASXL3*; Prostate cancer; Prognosis; Immune infiltration; Biomarkers

前列腺癌是男性最常见的恶性肿瘤之一，也是全球癌症死亡的主要原因之一^[1]。相对于欧美发达国家，亚洲地区前列腺癌发病率较低^[2-3]，然而，近年来我国前列腺癌的发病率呈逐年上升趋势，已逐渐演变为威胁我国老年男性健康的重要疾病^[4-5]。因此，寻找新的前列腺癌生物标志物和治疗靶点迫在眉睫。

ASXL (Additional sex combs-like) 基因家族属于表观遗传学调节因子之一^[6]。该家族成员参与形成 Trithorax-group (TrxG) 蛋白和 Polycomb-group (PcG) 蛋白复合物，进而在转录中发挥调控作用。TrxG 蛋白和 PcG 蛋白在转录中分别起到激活和抑制作用，通过形成不同的复合物，维持关键发育调控基因的特异性转录^[7]。*ASXL3* 能够与 PcG 蛋白形成复合物，在发育过程中维持同源基因的抑制状态，还可能通过组蛋白的甲基化引起染色质结构的变化^[8]。*ASXL3* 基因突变可以引起 Bainbridge-Ropers 综合征和自闭症^[9-10]。近年来的研究发现，*ASXL3* 基因在多种癌症中发挥重要作用，例如 *ASXL3* 与 BRD4 结合形成的 BAP1 复合物能够控制小细胞肺癌中增强子的活性^[11]。此外，在前列腺癌中，循环游离 DNA 中的 *ASXL3* 基因甲基化改变可能是神经内分泌性前列腺癌的诊断标志物^[12-13]。

本研究通过探索 *ASXL3* 在前列腺癌中的表达及其对患者预后的影响，并分析 *ASXL3* 在前列腺癌中可能发挥的调控作用，以及与免疫细胞浸润之间的关系。此外，还通过 qRT-PCR 对前列腺癌细胞系中 *ASXL3* mRNA 的表达进行初步验证，旨在为前列腺癌治疗提供新的靶点，并为探寻其发病机制提供理论基础。

1 材料和方法

1.1 细胞培养

人正常前列腺基质永生化细胞 WPMY-1 以及前列腺癌细胞系 (LNCaP、PC-3 和 DU145) 均来自于上海中科院细胞库，C4-2 来源于武汉普诺赛生命科技有限公司。WPMY-1 细胞在含有 5% FBS 的 DMEM 培养液中培养，LNCaP、C4-2 细胞在含有 10% FBS 的 1640 培养液中培养，PC-3 细胞在含有 10% FBS 的 F-12K 培养液中培养，DU145 细胞在含有 10% FBS 的 DMEM 培养液中培养，以上培养液均购自 Gibco 公司；培养液中添加青霉素-链霉素-两性霉素 B 溶液 (碧云天生物技术有限公司)。所有细胞在 37℃、5% CO₂ 的培养箱 (赛默飞世尔科技公司) 中培养 2~3 代，取对数生长期的细胞 (约 1 × 10⁶ 个) 进行后续的 RNA 提取和 qRT-PCR。

1.2 RNA的提取和qRT-PCR

使用 Eastep® Super 总 RNA 提取试剂盒 (Promega 公司) 对 WPMY-1、LNCaP、C4-2、PC-3、DU145 细胞进行 RNA 提取。随后，采用逆转录试剂盒 (Takara Bio 公司) 将 RNA 逆转录成 cDNA。使用 Genious 2X SYBR Green Fast qPCR Mix (ABclonal 公司) 进行 qPCR 检测。*GAPDH* 的正向引物：5'-CCATGGAGAAGGCTGGGG-3'，反向引物：5'-CAAAGTTGTCATGGATGACC-3'。*ASXL3* 的正向引物：5'-TTACCGTGGCCTCTGGTTTC-3'，反向引物：5'-CCGTACAGACGATGCTACCC-3'。

1.3 差异表达及临床特征分析

使用 R (version 4.3.2) 软件进行数据提取和分析。使用 TCGA biolinks 软件包 (version 2.30.0)

下载 TCGA 数据库 (<https://www.cancer.gov/ccg/research/genome-sequencing/tcga>) 中前列腺肿瘤样本及正常组织的 RNA 测序数据及临床信息数据。利用 dplyr 软件包 (version 1.1.4) 对数据进行整合和预处理, 比较 *ASXL3* mRNA 在正常样本与肿瘤组织中的表达情况以及不同临床特征中的表达变化情况, ggplot2 (version 3.4.4) 和 gghalves 软件包 (version 0.1.4) 用于绘图, 使用 ggsignif 包 (version 0.6.4) 通过 *t* 检验比较不同分组之间的差异, 并绘制显著性标记, 探讨其与 Gleason 评分、TP53 突变、区域淋巴结转移以及年龄的关系。

1.4 生存分析

使用 GEPIA2 (<http://gepia2.cancer-pku.cn/#index>) 工具分析 *ASXL3* 的表达与前列腺癌总生存期的关系^[14]。

1.5 相互作用蛋白分析

使用 STRING Version 12.0 (<https://cn.string-db.org/>)^[15] 探索 *ASXL3* 最为相关的基因构建蛋白作用网络及其他相关信息。

1.6 GO和KEGG分析

使用 R 软件通过 Pearson 相关分析筛选出在 TCGA 数据库中与 *ASXL3* 最相关的基因 ($r > 0.5$, $P < 0.05$)。选取该基因集及在 STRING 数据库中与 *ASXL3* 最为相关的前 50 个相互作用蛋白分别在 DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/>) 上进行 GO 和 KEGG 分析, 使用 ggplot2 软件包 (version 3.4.4) 进行绘图。在 GO 功能富集分析中, 分别从生物学过程 (biological process, BP)、细胞组成 (cellular component, CC)、分子功能 (molecular function, MF) 三个方面进行研究。使用 R 软件分析 *ASXL3* mRNA 表达与其它基因的相关性, 并采用 Pearson 相关性系数筛选 cor 相关系数 > 0.5 且 P 值 < 0.05 的基因。

1.7 免疫浸润分析

使用 TIMER (<https://cistrome.shinyapps.io/timer/>) 分析前列腺癌中 *ASXL3* 与肿瘤的纯度、B 细胞、CD8+T 细胞、CD4+T 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞的相关性^[16-17]。

1.8 统计学分析

采用 R 语言分析 *ASXL3* mRNA 的差异表达以及与临床特征的相关性, 通过 *t* 检验计算统计学差异。利用 SPSS 22.0 进行正常及前列腺癌细胞系中 *ASXL3* mRNA 的表达分析, 采用 *t* 检验计算统计学差异。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *ASXL3* mRNA在前列腺癌组织中的表达分析

从 TCGA 数据库中下载了 554 例 RNA 测序数据, 表达差异分析结果显示, *ASXL3* mRNA 水平在前列腺癌组织中的表达显著低于正常组织 (图 1)。

2.2 *ASXL3* mRNA表达与前列腺癌患者临床特征的关系

ASXL3 mRNA 的表达与 Gleason 评分呈负相关, 8~10 分的肿瘤样本中 *ASXL3* mRNA 的表达显著低于 6~7 分患者 ($P < 0.05$) (图 2-A)。与 TP53 未突变患者相比, TP53 突变患者中 *ASXL3* mRNA 的表达水平显著降低 ($P < 0.01$) (图 2-B)。在区域淋巴结转移方面, 淋巴结转移 (N1) 患者组织中 *ASXL3* mRNA 水平显著低于无淋巴结转移 (N0) 患者 ($P < 0.05$) (图 2-C)。此外, *ASXL3* mRNA 的表达在不同年龄 (41~60 岁 vs. 61~80 岁) 患者中差异无统计学意义 (图 2-D)。

2.3 *ASXL3* mRNA表达与前列腺癌患者预后的关系

根据 *ASXL3* mRNA 表达水平的中位数, 患者被分为高表达组和低表达组。结果显示, 高表达 *ASXL3* mRNA 组患者的总生存期显著优于低表达组患者 ($\text{HR}=0.14$, $P < 0.05$) (图 3)。提示 *ASXL3* 可作为前列腺癌的预后生物标志物。

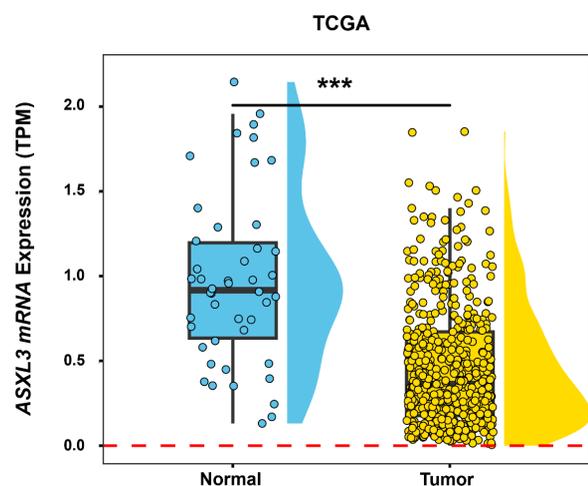


图1 *ASXL3* mRNA在正常组织和前列腺癌组织中的表达差异

Figure 1. The difference expression of *ASXL3* between normal and prostate tumor tissues

注: *** $P < 0.001$ 。

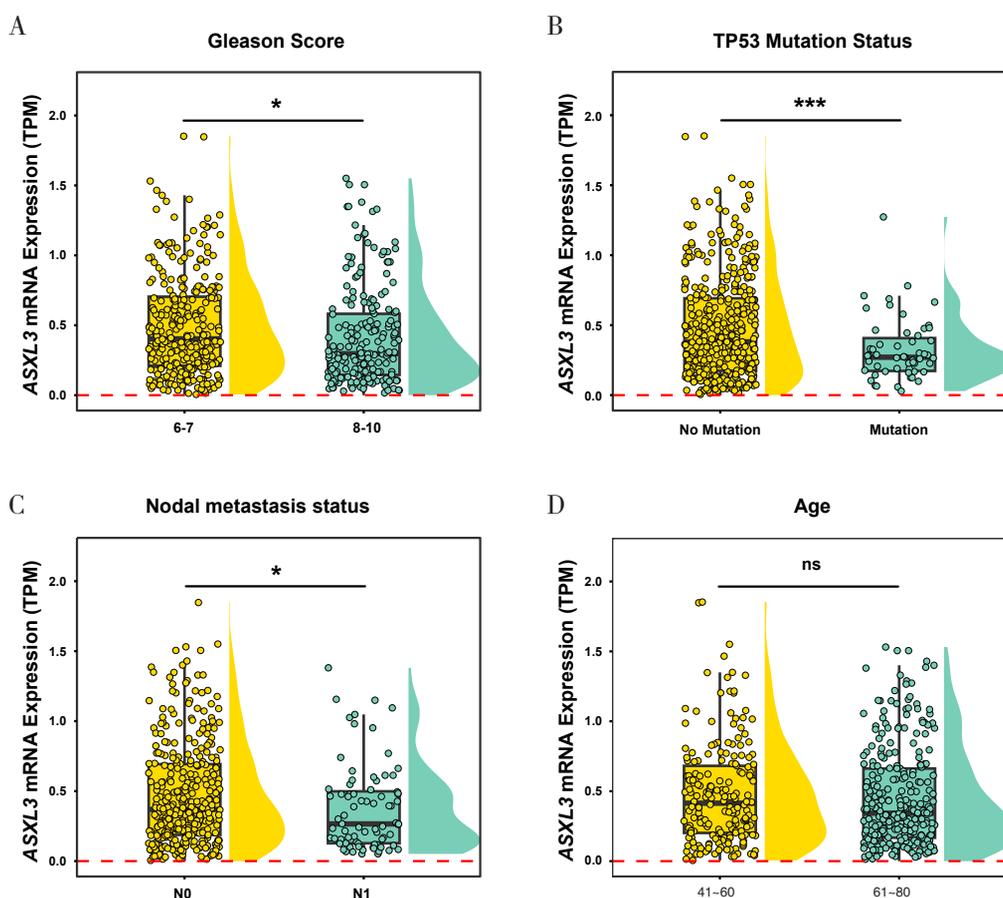


图2 ASXL3 mRNA表达水平与前列腺癌患者临床特征的相关性分析

Figure 2. Correlation analysis between ASXL3 mRNA expression level and clinical characteristics in prostate cancer patients

注：A：Gleason评分；B：TP53突变；C：区域淋巴结转移；D：年龄；ns：无统计学意义；* $P < 0.05$ ；*** $P < 0.001$ 。

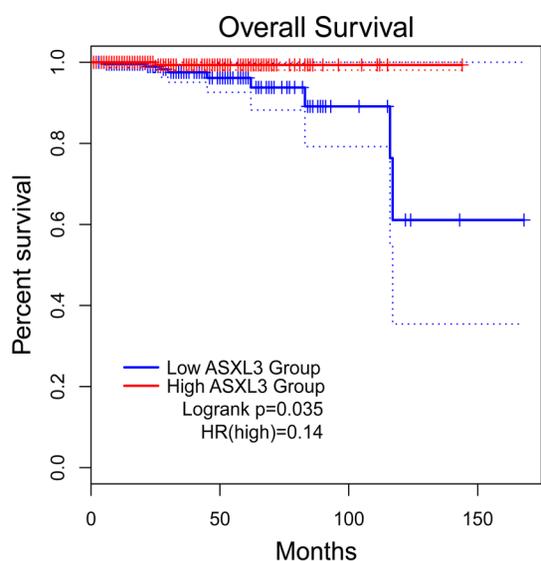


图3 ASXL3 mRNA表达与前列腺癌患者总生存期的关系

Figure 3. The relationship between ASXL3 mRNA expression and overall survival in prostate cancer patients

2.4 ASXL3相互作用蛋白及功能分析

蛋白质相互作用网络结果展示了前 20 位最相关的互作蛋白 (图 4-A)，评分前 4 位分别为 BAP1 (0.917)、EZH2 (0.810)、ASXL2 (0.786)、BRD4 (0.773)。GO 功能富集分析显示，这些蛋白在 BP 方面主要富集在染色质重塑 (GO: 0006338, chromatin remodeling)、RNA 聚合酶 II 对转录的负调节 (GO: 0000122, negative regulation of transcription from RNA polymerase II promoter)、染色质组织 (GO: 0006325, chromatin organization) (图 4-B)；在 CC 方面主要富集在 PcG 蛋白复合体 (GO: 0031519, PcG protein complex)、PRC1 复合体 (GO: 0035102, PRC1 complex)、核质 (GO: 0005654, nucleoplasm) (图 4-C)；在 MF 方面主要富集在核染色质结合 (GO: 0003682, chromatin binding)、组蛋白结合 (GO: 0042393, histone binding)、甲基化组蛋白结合 (GO: 0035064, methylated histone binding)

(图4-D)。在KEGG通路分析中, *ASXL3* 及其相关互作蛋白主要富集在多梳蛋白抑制复合物 (hsa03083, polycomb repressive complex)、干细胞多能性调控通路 (hsa04550, signaling pathways regulating pluripotency of stem cells)、ATP依赖的染色质重塑 (hsa03082, ATP-dependent chromatin remodeling) (图4-E)。提示 *ASXL3* 及其相互作用蛋白可能在染色质的重塑以及 PcG 复合体功能中发挥重要作用。

2.5 *ASXL3* mRNA表达相关基因的GO、KEGG 通路分析

首先利用TCGA数据库筛选出与 *ASXL3* mRNA 表达正相关的基因 ($r > 0.5$, $P < 0.05$),

随后进行GO功能富集和KEGG通路分析。结果显示, *ASXL3* mRNA 表达相关基因GO功能富集和KEGG通路分析显示, *ASXL3* 的正相关基因在BP方面主要富集在JAK-STAT级联正向调节 (GO: 0046427, positive regulation of JAK-STAT cascade)、肽代谢过程 (GO: 0006518, peptide metabolic process)、复制叉处理 (GO: 0031297, replication fork processing) (图5-A); 在CC方面主要富集在核质 (GO: 0005654, nucleoplasm)、受体复合物 (GO: 0043235, receptor complex)、胞浆 (GO: 0005829, cytosol) (图5-B); 在MF方面主要富集在蛋白质结合 (GO: 0005515, protein binding)、RNA结合 (GO: 0003723, RNA binding)、大分子复合物的结

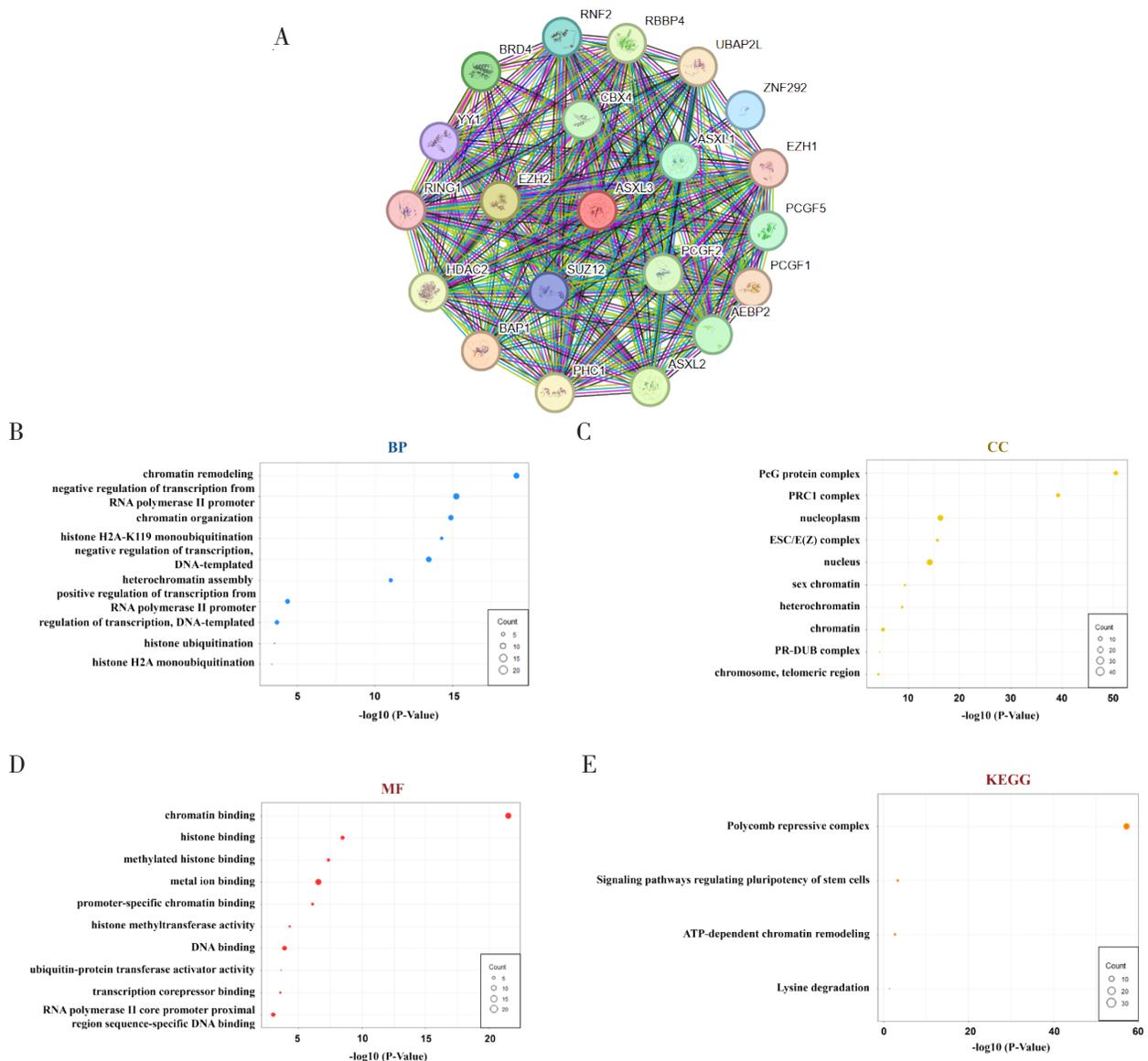


图4 蛋白质相互作用网络分析及GO、KEGG富集分析

Figure 4. Protein interaction network analysis and GO and KEGG enrichment analysis

注: A: *ASXL3*及其相互作用蛋白网络; B: 生物学过程 (BP) 分析; C: 细胞组成 (CC) 分析; D: 分子功能 (MF) 分析; E: KEGG通路分析。

合 (GO: 0044877, macromolecular complex binding) (图 5-C)。而在 KEGG 通路分析中, *ASXL3* mRNA 的正相关基因主要富集在 ECM 受体相互作用 (hsa04512, ECM-receptor interaction)、多巴胺能突触 (hsa04728, dopaminergic synapse)、光传导 (hsa04744, phototransduction)、内吞作用 (hsa04144, endocytosis) (图 5-D)。

2.6 *ASXL3* mRNA 表达与免疫细胞浸润的相关性分析

ASXL3 mRNA 表达与免疫细胞浸润的相关性分析显示, *ASXL3* mRNA 表达与肿瘤的纯度 (P

< 0.01) 呈负相关, 而与 B 细胞 ($P < 0.01$)、CD8+T 细胞 ($P < 0.01$)、CD4+T 细胞 ($P < 0.01$)、巨噬细胞 ($P < 0.01$)、中性粒细胞 ($P < 0.01$)、树突状细胞 ($P < 0.01$) 的浸润呈正相关 (图 6)。提示 *ASXL3* 可能参与免疫细胞浸润过程。

2.7 *ASXL3* mRNA 在前列腺癌细胞系中的表达

qRT-PCR 检测结果显示, 与 WPMY-1 相比, *ASXL3* mRNA 在前列腺癌细胞系 LNCaP、C4-2、PC-3、DU145 中显著低表达 (图 7), $P < 0.01$ 。

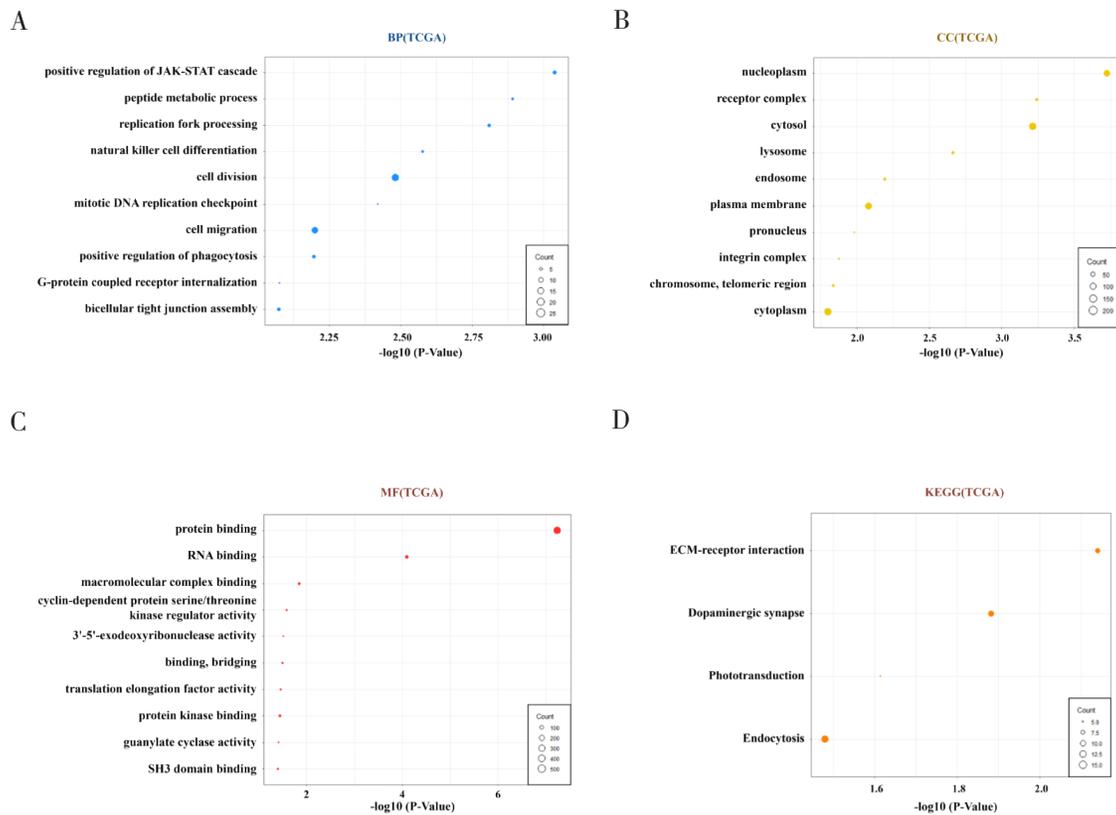


图 5 *ASXL3* mRNA 表达相关基因的 GO 分析和 KEGG 通路分析

Figure 5. GO analysis and KEGG pathway analysis of *ASXL3* mRNA expression related genes

注: A: 生物学过程(BP)分析; B: 细胞组成(CC)分析; C: 分子功能(MF)分析; D: KEGG 通路分析。

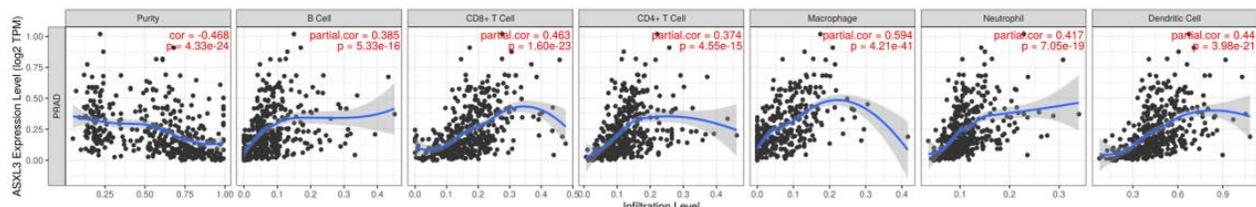


图 6 前列腺癌中 *ASXL3* mRNA 表达与免疫细胞浸润的相关性

Figure 6. Correlation between *ASXL3* mRNA expression and immune cells infiltrating in prostate cancer

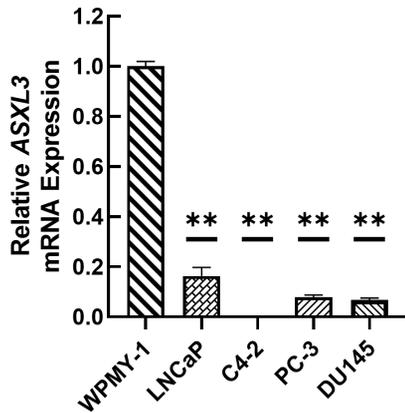


图7 ASXL3 mRNA在前列腺癌细胞系中的表达水平

Figure 7. The expression levels of ASXL3 mRNA in prostate cancer cell lines

注: ** $P < 0.01$ 。

3 讨论

本研究发现前列腺癌组织中 ASXL3 mRNA 表达水平显著低于正常组织, 高 ASXL3 mRNA 表达与患者总生存期正相关, 表明 ASXL3 可能参与抑制前列腺癌的发生发展。

ASXL3 作为一种重要的表观遗传因子, 可以作为 BAP1 复合体的一部分, 通过调节细胞中 H2A 的去泛素化水平或解除染色质上的抑制状态, 进而影响基因的表达^[18-20]。ASXL3 在肺癌中发挥着重要的作用, 其编码的蛋白可将 BRD4 桥接到 BAP1 复合物进而控制小细胞肺癌的增强子活性^[11], 同时其被证明是人呼吸道上皮细胞中的一种新型多能性因子, 可作为小细胞肺癌的潜在靶点^[21-22]。在前列腺癌中, 有研究发现在神经内分泌性前列腺癌中可检测到循环游离 DNA 中的 ASXL3 高甲基化, 有望成为神经内分泌性前列腺癌的潜在靶点^[12-13]。本研究发现, ASXL3 mRNA 表达与患者年龄无相关性, 但与区域淋巴结转移和 TP53 突变相关。同时, Gleason 评分为 6~7 分的患者 ASXL3 mRNA 表达水平显著高于 8~10 分的患者, 表明 ASXL3 可能作为前列腺癌恶性进展的标志物。STRING 数据库分析显示最可能与 ASXL3 相互作用的蛋白, 包括 BAP1、EZH2、ASXL2 等。已有研究表明 ASXL3 可能与 BRD4 和 BAP1 复合物相互作用, 调控增强子活性, 为治疗 ASCL1 依赖性小细胞肺癌提供潜在靶点^[11,22]。

也有研究表明 ASXL 家族可以与 BAP1、EZH2、NCOA1 和核受体等共同调节表观遗传^[23], 但 ASXL3 如何参与并调节表观遗传尚未可知, 仍需更深入的研究。此外, GO 和 KEGG 富集分析发现 ASXL3 正相关基因主要富集在 JAK-STAT 级联的正向调控、蛋白质结合和 ECM 受体相互结合等过程, 提示 ASXL3 可能在这些通路中发挥重要作用。

免疫系统是人体重要的防御系统, 对于预防包括癌症在内的多种疾病至关重要。免疫细胞是免疫系统重要的组成部分, 可以分为固有性免疫应答细胞和适应性免疫应答细胞, 主要的免疫细胞有 B 细胞、CD8+T 细胞、CD4+T 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞。由于不同肿瘤中免疫细胞的数量并不相同, 有学者提出依据免疫细胞的多少将肿瘤分为“冷肿瘤”和“热肿瘤”^[24]。在“热肿瘤”中, 存在更多的免疫细胞可以使得肿瘤被免疫系统识别和攻击, 而“冷肿瘤”内存在极少的肿瘤细胞使得肿瘤无法被免疫系统识别, 这为肿瘤的免疫治疗带来了极大的难度。前列腺癌为“冷肿瘤”^[25], 其在发展过程中难以被免疫系统识别和攻击, 治疗较为困难^[26], 但目前研究仍在探寻有效的针对前列腺癌免疫治疗的方法。本研究中, ASXL3 mRNA 与这些免疫细胞的浸润呈正相关, 这可能为前列腺癌免疫治疗提供新的思路, 但仍需更为透彻地研究 ASXL3 mRNA 与免疫浸润之间的关系, 探讨其作为免疫治疗靶点的可行性。此外本研究通过 qRT-PCR 技术验证了 ASXL3 mRNA 在前列腺癌细胞系中的低水平表达, 为后续细胞实验奠定基础。

综上, ASXL3 在前列腺癌中低表达且与患者预后显著相关, 提示 ASXL3 有望成为潜在的前列腺癌生物标志物。同时, ASXL3 mRNA 与免疫细胞浸润呈正相关, 可能为前列腺癌治疗提供新的靶点。

参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1): 17-48. DOI: 10.3322/caac.21763.
- 2 Wojcik GL, Graff M, Nishimura KK, et al. Genetic analyses of diverse populations improves discovery for complex traits[J]. Nature, 2019, 570(7762): 514-518. DOI:

- 10.1038/s41586-019-1310-4.
- 3 Wang A, Shen J, Rodriguez AA, et al. Characterizing prostate cancer risk through multi-ancestry genome-wide discovery of 187 novel risk variants[J]. *Nat Genet*, 2023, 55(12): 2065–2074. DOI: [10.1038/s41588-023-01534-4](https://doi.org/10.1038/s41588-023-01534-4).
 - 4 Qi J, Li M, Wang L, et al. National and subnational trends in cancer burden in China, 2005–2020: an analysis of national mortality surveillance data[J]. *Lancet Public Health*, 2023, 8(12): e943–e955. DOI: [10.1016/s2468-2667\(23\)00211-6](https://doi.org/10.1016/s2468-2667(23)00211-6).
 - 5 邓通, 蔡林, 陈征, 等. 1990 年与 2017 年中国前列腺癌疾病负担分析 [J]. *医学新知*, 2020, 30(4): 252–259. [Deng T, Cai L, Chen Z, et al. Analysis of the burden of prostate cancer in China in 1990 and 2017[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2020, 30(4): 252–259.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.2020.04.01](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.2020.04.01).
 - 6 Micol JB, Abdel-Wahab O. The role of additional sex combs-like proteins in cancer[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2016, 6(10): a026526. DOI: [10.1101/cshperspect.a026526](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026526).
 - 7 Piunti A, Shilatifard A. The roles of polycomb repressive complexes in mammalian development and cancer[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(5): 326–345. DOI: [10.1038/s41580-021-00341-1](https://doi.org/10.1038/s41580-021-00341-1).
 - 8 Li T, Hodgson JW, Petruk S, et al. Additional sex combs interacts with enhancer of zeste and trithorax and modulates levels of trimethylation on histone H3K4 and H3K27 during transcription of hsp70[J]. *Epigenetics Chromatin*, 2017, 10(1): 43. DOI: [10.1186/s13072-017-0151-3](https://doi.org/10.1186/s13072-017-0151-3).
 - 9 Kuechler A, Czeschik JC, Graf E, et al. Bainbridge-ropers syndrome caused by loss-of-function variants in ASXL3: a recognizable condition[J]. *Eur J Hum Genet*, 2017, 25(2): 183–191. DOI: [10.1038/ejhg.2016.165](https://doi.org/10.1038/ejhg.2016.165).
 - 10 Guo H, Wang T, Wu H, et al. Inherited and multiple de novo mutations in autism/developmental delay risk genes suggest a multifactorial model[J]. *Mol Autism*, 2018, 9: 64. DOI: [10.1186/s13229-018-0247-z](https://doi.org/10.1186/s13229-018-0247-z).
 - 11 Szczepanski AP, Zhao Z, Sosnowski T, et al. ASXL3 bridges BRD4 to BAP1 complex and governs enhancer activity in small cell lung cancer[J]. *Genome Med*, 2020, 12(1): 63. DOI: [10.1186/s13073-020-00760-3](https://doi.org/10.1186/s13073-020-00760-3).
 - 12 Zhang C, Qian J, Wu Y, et al. Identification of novel diagnosis biomarkers for therapy-related neuroendocrine prostate cancer[J]. *Pathol Oncol Res*, 2021, 27: 1609968. DOI: [10.3389/pore.2021.1609968](https://doi.org/10.3389/pore.2021.1609968).
 - 13 Beltran H, Romanel A, Conteduca V, et al. Circulating tumor DNA profile recognizes transformation to castration-resistant neuroendocrine prostate cancer[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(4): 1653–1668. DOI: [10.1172/jci131041](https://doi.org/10.1172/jci131041).
 - 14 Tang Z, Kang B, Li C, et al. GEPIA2: an enhanced web server for large-scale expression profiling and interactive analysis[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(W1): W556–W560. DOI: [10.1093/nar/gkz430](https://doi.org/10.1093/nar/gkz430).
 - 15 Szklarczyk D, Gable AL, Nastou KC, et al. The STRING database in 2021: customizable protein-protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets[J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(D1): D605–D612. DOI: [10.1093/nar/gkaa1074](https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1074).
 - 16 Li T, Fan J, Wang B, et al. TIMER: a web server for comprehensive analysis of tumor-infiltrating immune cells[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(21): e108–e110. DOI: [10.1158/0008-5472.Can-17-0307](https://doi.org/10.1158/0008-5472.Can-17-0307).
 - 17 Li B, Severson E, Pignon JC, et al. Comprehensive analyses of tumor immunity: implications for cancer immunotherapy[J]. *Genome Biol*, 2016, 17(1): 174. DOI: [10.1186/s13059-016-1028-7](https://doi.org/10.1186/s13059-016-1028-7).
 - 18 Sahtoe DD, van Dijk WJ, Ekkebus R, et al. BAP1/ASXL1 recruitment and activation for H2A deubiquitination[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10292. DOI: [10.1038/ncomms10292](https://doi.org/10.1038/ncomms10292).
 - 19 Campagne A, Lee MK, Zielinski D, et al. BAP1 complex promotes transcription by opposing PRC1-mediated H2A ubiquitylation[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 348. DOI: [10.1038/s41467-018-08255-x](https://doi.org/10.1038/s41467-018-08255-x).
 - 20 Daou S, Barbour H, Ahmed O, et al. Monoubiquitination of ASXLs controls the deubiquitinase activity of the tumor suppressor BAP1[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4385. DOI: [10.1038/s41467-018-06854-2](https://doi.org/10.1038/s41467-018-06854-2).
 - 21 Shukla V, Rao M, Zhang H, et al. ASXL3 is a novel pluripotency factor in human respiratory epithelial cells and a potential therapeutic target in small cell lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(22): 6267–6281. DOI: [10.1158/0008-5472.Can-17-0570](https://doi.org/10.1158/0008-5472.Can-17-0570).
 - 22 Tsuboyama N, Wang R, Szczepanski AP, et al. Therapeutic targeting of BAP1/ASXL3 sub-complex in ASCL1-dependent small cell lung cancer[J]. *Oncogene*, 2022,

- 41(15): 2152–2162. DOI: [10.1038/s41388-022-02240-x](https://doi.org/10.1038/s41388-022-02240-x).
- 23 Katoh M. Functional proteomics of the epigenetic regulators ASXL1, ASXL2 and ASXL3: a convergence of proteomics and epigenetics for translational medicine[J]. *Expert Rev Proteomics*, 2015, 12(3): 317–328. DOI: [10.1586/14789450.2015.1033409](https://doi.org/10.1586/14789450.2015.1033409).
- 24 Li J, Byrne KT, Yan F, et al. Tumor cell–intrinsic factors underlie heterogeneity of immune cell infiltration and response to immunotherapy[J]. *Immunity*, 2018, 49(1): 178–193. e7. DOI: [10.1016/j.immuni.2018.06.006](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.06.006).
- 25 Cha E, Fong L. Immunotherapy for prostate cancer: biology and therapeutic approaches[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(27): 3677–3685. DOI: [10.1200/jco.2010.34.5025](https://doi.org/10.1200/jco.2010.34.5025).
- 26 Sridaran D, Bradshaw E, Deselm C, et al. Prostate cancer immunotherapy: improving clinical outcomes with a multi–pronged approach[J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(10): 101199. DOI: [10.1016/j.xcrm.2023.101199](https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101199).

收稿日期: 2023 年 12 月 20 日 修回日期: 2024 年 01 月 26 日
本文编辑: 桂裕亮 曹越

引用本文: 张晋辉, 刘梦洋, 崔金龙, 等. *ASXL3*基因在前列腺癌中的表达[J]. 医学新知, 2024, 34(3): 282–290. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202312105](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202312105)
Zhang JH, Liu MY, Cui JL, et al. The expression of *ASXL3* in prostate cancer [J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2024, 34(3): 282–290. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202312105](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202312105)