

• 综 述 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.08.024

网络首发 网络首发:https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1097.R.20230130.1557.013.html(2023-01-30)

ASXL1 突变促进高危 MDS 患者疾病进展的 机制及潜在治疗靶点^{*}

黄龄乐 综述,王 利[△]审校
(重庆医科大学附属第一医院血液内科 400016)

[摘要] 骨髓增生异常综合征(MDS)是一种异质性的髓系克隆性造血疾病,以骨髓造血功能异常、外周血细胞减少及急性髓系白血风险增加为特点。附加性梳样结构 1(ASXL1)突变是 MDS 患者常见基因突变,尤其在国际预后积分系统(IPSS)危险分层的高危组或进展期患者中发生频率更高,且提示预后不良。ASXL1 突变蛋白通过干扰与组蛋白相互作用,影响染色质凝缩状态调控基因表达。该文对 ASXL1 突变在 高危 MDS 患者中的生理病理机制做一综述,并总结了潜在治疗靶点。

[关键词] 骨髓增生异常综合征;附加性梳样结构 1;突变;治疗;综述

[中图法分类号] R551.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)08-1242-06

Mechanism of ASXL1 mutation in promoting disease progression in high-risk MDS patients and potential therapeutic target^{*}

HUANG Lingle,WANG Li[△]
(Department of Hematology,the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical
University,Chongqing 400016,China)

[Abstract] Myelodysplastic syndrome (MDS) is a heterogeneous myeloid clonal hematopoietic disease characterized by abnormal hematopoietic function of bone marrow,peripheral blood cells decrease and acute myeloid leukemia transforming risk increase. The additional sex combs-like 1 (ASXL1) mutation is a common gene mutation in MDS patients,its occurrence frequency is higher especially in the high-risk group or progressive stage patients of the International Prognostic Scoring System (IPSS),moreover which indicating a poor prognosis. The ASXL1 mutant protein affects the condensation of chromatin to regulated gene expression by interfering with the interaction with histones. This article reviews the physiological and pathological mechanisms of ASXL1 mutation in high-risk MDS patients,and summarizes the potential therapeutic targets.

[Key words] myelodysplastic syndrome;additional sex combs-like 1;mutation;treatment;reveiw

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome,MDS)是髓系造血异常相关血液系统疾病,80%以上的 MDS 患者常常伴有遗传学异常,包括染色体异常和基因突变,其中发生频率较高的基因突变包括 WT1、TP53、ASXL1、SF3B1、JAK2 等。既往研究表明,附加性梳样结构 1(additional sex combs-like 1,ASXL1)的基因突变与 MDS 患者预后不良相关,尤其是伴多种基因突变的高危 MDS 患者,其治疗反应差、生存率低。ASXL1 突变通过影响表观遗传学修饰使基因表达失调,从而损害造血功能、促进疾病发生和进展。随着对 MDS 发病机制的不断研究,临床在伴 ASXL1 突变的高危 MDS 患者治疗方面有了明显进展,多项体内、体外研究提示,通过恢复失活的表

观遗传调控因子活性稳定野生型 ASXL1、抑制下游信号途径纠正基因表达失控、基因编辑技术校正 ASXL1 突变细胞等方法,可能增加分化,减少恶性细胞生长,改善病理结局。故对此深入探讨和进一步研究的意义重大。

1 ASXL

哺乳动物的 3 个 ASXL 家族基因(ASXL1、ASXL2 和 ASXL3)是果蝇 ASX 的人类同源物。ASXL1 位于染色体 20q11,包含 13 个外显子、12 个内含子、羧基末端植物同源结构域(plant homeodomain,PHD)、ASXN 结构域(HARE-HTH)和 ASXH 结构域(DEUBAD)^[1-2]。ASXL1 编码是由 1 541 个氨基酸残基组成的染色质结合蛋白,其作为

^{*} 基金项目:重庆市科卫联合项目(2018ZDXM001);重庆市自然科学基金项目(cstc2018jcyjAX0688)。 作者简介:黄龄乐(1997—),在读硕士研究生,主要从事血液系统肿瘤研究。 [△] 通信作者,E-mail:liwangls@yahoo.com。

维 A 酸受体配体依赖的共激活剂发挥作用,并与核受体共激活剂协同作用,在局部区域破坏染色质,增强或抑制某些特定基因的转录。ASXL1 突变位点常位于外显子 12,错义突变、无义突变和移码突变会影响其外显子,导致 ASXL1 编码蛋白的 PHD 的截短或改变,影响染色质修饰复合物的形成^[3],引起多谱系骨髓发育不良、全血细胞减少和进展为白血病^[4-6]。体细胞 ASXL1 突变在各种骨髓恶性肿瘤中被检测到,包括 MDS、急性髓细胞性白血病(acute myeloid leukemia,AML)和骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasm,MPN)^[7],该基因在 MDS 患者中突变发生率为 15%~20%,是 MDS 患者预后的独立危险因素^[4]。

2 ASXL1 促进高危 MDS 患者疾病进展的机制

2.1 生理作用

ASXL1 基因在各种组织中普遍表达,通过影响组蛋白(如 H3K27me3、H2AK119ub、H3K4me3 等)的修饰过程,激活、抑制与分化、增殖相关基因的转录,从而在表观遗传学调控中发挥作用^[1,8]。果蝇附加性结构(additional sex,ASX)被认为是三胸组蛋白(trithorax group protein,TrxG)和聚梳子组蛋白(polycomb group protein,PcG)的增强子,通过与 TrxG 或 PcG 复合物相互作用,激活或抑制基因表达,从而调控细胞命运^[7,9-10]。ASX 与组蛋白去泛素酶(Calypso)形成多梳抑制性去泛素酶(PR-DUB)复合物。果蝇 Calypso 的人类同源物是 BRCA1 相关蛋白 1(BRCA1-associated protein 1,BAP1)。哺乳动物 ASXL1 的 N 端 ASXH 结构域与羧基末端水解酶 BAP1 结合形成 PR-DUB 复合物。ASXL1 在靶基因上调 H3K27me3 和 H2AK119ub 修饰,而 H3K27me3 和 H2AK119ub 在 PcG 介导基因抑制的建立和维持中起协同作用^[10]。ASXL1 通过与多梳蛋白抑制复合物(polycomb repressive complexes,PRC)2 相互作用调控转录,其中 PRC2 的功能核心复合物由 SUZ12、EED、RBBP4、RBBP7、EZH1 或 EZH2 组成^[5]。PRC1 主要由 E3 连接酶 RING1A/RING1B 组成,其催化 H2AK119 单泛素化^[3,11],H2AK119ub 修饰与染色质抑制状态相关。野生型 ASXL1 通过与 PRC2 复合物相互作用来维持 H3K27me3 的水平^[3-4,12],PRC2 通过染色质的表观遗传修饰来维持基因处于抑制状态,失活的 ASXL1 突变会导致 PRC2 活性降低,从而使基因异常激活^[8]。此外,ASXL1 基因编码一种保守的 circRNA 及 2 种不同的线性同工型。环状同工型浓度、稳定性高,可反馈调节长异构体的表达或稳定性^[13]。

2.2 病理作用

2.2.1 疾病进展中的作用

ASXL1 是克隆性造血和 MDS 患者中最常见的突变之一,ASXL1 突变常导致缺乏 C-末端 PHD 结

域的截短蛋白表达,使其失去染色质相互作用和修饰结构域^[2,14],通过破坏表观遗传修饰引起造血干细胞(hematopoietic stem cell,HSC)的分化阻滞和异常增殖。ASXL1 截短增强 PR-DUB 复合物活性,造血前体细胞系中截短的高活性 PR-DUB 复合物稳定表达导致总 H2AK119ub 几乎整体消除,H3K27me3 明显缺失,最终促进骨髓细胞扩增。同时,蛋白截短改变了 ASXL1 蛋白的功能状态及其与 PRC2 的关联,使染色质重塑失控。过度表达截短 ASXL1 蛋白的人类 HSC 和造血祖细胞(hematopoietic progenitor cell,HSPC)产生了一种 MDS 样表型,损伤正常的集落形成,导致骨髓偏斜和骨髓细胞成熟受损^[15]。ASXL1-MT 的强制表达抑制了 ASXL1-WT 的功能,并通过 H3K27me3 减少引起 miR125a 和 HOXA 基因的去抑制,导致小鼠骨髓移植模型中 MDS/AML 的发展^[16]。此外,在 ASXL1 突变的细胞中观察到了与细胞死亡和存活相关的许多基因组失调,并在干扰造血和促进白血病转化发挥作用^[6,17]。

ASXL1 缺失导致造血功能受损。ASXL1 缺失的红系祖细胞中,HOXA 和 P21 基因 H3K27me3 明显减少^[18],骨髓中凋亡和有丝分裂细胞增加,HSC 及 HSPC 数量减少,造血重建能力受损^[7],并伴随着整个分化过程中红系祖细胞凋亡增加及 G₀/G₁ 期细胞积累^[15]。红系发育和稳态相关的基因表达改变与 H3K27me3 和 H3K4me3 的水平较低有关,ASXL1-MT 小鼠红系分化相关基因(如 Id3、Tjp1 和 Sox6)位点的 H3K4me3 水平明显降低^[19]。有研究表明,ASXL1 的缺失通过降低 FOXO3、GCN5、H3K4me3 的表达导致红系分化受损^[3]。此外,ASXL1 系统性缺失比条件性缺失产生更严重的血液学表型。ASXL1-MT 表现出 HSC 功能受损,表明 ASXL1 突变对干细胞功能的负面影响。

ASXL1 编码 PR-DUB 复合物的组成部分,参与表观遗传调节造血的染色质修饰。PR-DUB 复合物去除 H2AK119ub 中的单泛素,从而抑制 PRC1 靶基因。ASXL1 突变抑制 PRC2 功能,随后以显性负向方式上调其靶基因,这有助于髓系恶性肿瘤的发展。p15INK4B 在响应致癌信号和外源性抗增殖信号继而表达增加时需要 ASXL1。ASXL1 和 BAP1 在 INK4B 簇富集,调控 INK4B 表达。ASXL1 突变与 p15INK4B 的低表达水平和原代骨髓细胞中 HSPC 的增殖优势相关,且 ASXL1 在多种细胞系中的缺失导致对生长抑制信号抵抗^[20]。ASXL1-MT 也通过募集 BRD4 导致基因表达增强^[12]。

ASXL1-MT 失去了与多种 DNA 结合转录调节因子的相互作用,ASXL1 等位基因的缺失明显上调了 JAK-STAT 信号传导途径、核因子(nuclear factor,NF)- κ B 信号传导途径、FOXO 信号传导途径和转录调节基因^[17]。野生型 Akt1 和组成型活性 Akt1

可以有效地与 ASXL1 结合。ASXL1-MT 与 BAP1 协同作用,去磷酸化并稳定磷酸化的 Akt,导致 Akt/哺乳动物西罗莫司靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)途径的激活,引起线粒体激活、活性氧(reactive oxygen species,ROS)水平升高和 DNA 损伤增加相关的 HSC 功能障碍^[21-22]。胰岛素样生长因子-1 刺激不能使 ASXL1 缺陷 MEFs 的 Akt 磷酸化,ASXL1-MT 可能会改变增殖驱动信号转导途径的活性,从而诱导造血细胞的克隆优势。ROS 介导的 DNA 损伤导致 ASXL1-MT 小鼠 HSPC 功能障碍,ROS 的减少可有效地逆转 ASXL1-MT 小鼠 HSPC 的功能障碍。这些发现表明,ASXL1-MT 至少部分通过抑制上述肿瘤抑制基因及信号通路,促进细胞周期进程和减少凋亡,特别是在缺氧等应激条件下。

BAP1 是一种肿瘤抑制因子,与多种细胞过程有关,如细胞生长、细胞周期进程、DNA 损伤反应和内质网代谢应激反应等^[23]。ASXL1-MT 通过抑制 ASXL1-WT 与 BAP1 的相互作用,削弱 ASXL1-BAP1-TF 调节靶基因和白血病细胞生长功能,从而促进白血病发生。BAP1 稳定并诱导 ASXL1-MT 的单泛素化,又反过来增强 BAP1 的催化活性^[3]。BAP1 在 H2AK119 中的高活性是 ASXL1 突变驱动的小鼠骨髓恶性肿瘤的关键分子机制之一。过度活跃的突变体 ASXL1/BAP1 复合物异常去泛素化 H2AK119ub,诱导后部 Hoxa 基因和 IRF8 的上调,导致白血病转化和骨髓分化受损^[1-3,7]。在 H2AK119ub 的去泛素化过程中,癌症相关的 ASXL1 突变异常增强了 BAP1 功能,这增加了 PR-DUB 活性,是 ASXL1 突变致癌作用的基础^[17,22,24]。高度活跃的 ASXL1-MT/BAP1 复合物促进 HSPC 的异常髓样分化,并加速 RUNX1-ETO 驱动的白血病生成。ASXL1 缺失和 ASXL1-MT 过表达都诱导造血细胞中 H3K27me3 的整体减少,并诱导 miR125a 和 Hoxa9 的去表达,导致小鼠 BMT 模型中骨髓分化受损和 MDS/AML 疾病发展^[3-4,7]。

ASXL1、HCFC1 和 OGT 组成蛋白质复合物,ASXL-OGT 轴的破坏抑制了骨髓分化和 H3K4 甲基化及 H2B 糖基化,并损伤了其参与骨髓分化、剪接和核糖体功能的基因转录功能。OGT 的再激活增加了内源性 ASXL1 的表达水平,诱导了骨髓分化并降低了体内和体外的白血病发生率。MLL5 是一种已知的 HCFC1/OGT 相互作用蛋白,负责 ASXL1-OGT 轴的基因激活。ASXL1-OGT-HCFC1 复合物与 OGT 和 MLL5 协同作用,在分化相关基因的 H3K4me3 修饰中发挥关键作用^[10]。

此外,ASXL1 与叉头转录因子 FOXK1 和 FOXK2 相互作用,调节 FOXK1/K2 靶基因的转录。ASXL1-MT 蛋白的表达水平升高,且失去了与 FOXK1/K2 相互作用的能力^[25]。ASXL1 缺陷细胞

还显示出 CD11b⁺ 和 CD15⁺ 细胞的生成明显减少,改变粒单分化 CD34⁺ 人细胞的基因表达,并使粒单核细胞分化受损。也有研究表明,缺乏 C 端固有无序区(IDR)的 ASXL1-MT 通过影响无膜细胞器副斑成分的相互作用,最终损伤 HSPC 的再生潜能^[9,26]。

2.2.2 与其他基因协同、拮抗作用

ASXL1 突变与表观遗传因子(IDH2、EZH2)、剪接因子(SRSF2、U2AF1)、信号转导分子(JAK2、NRAS、SETBP1)、转录因子(RUNX1)和内聚力复合物成分(STAG2)突变共存。ASXL1 突变与 DN-MT3A、FLT3-ITD、NPM1、WT1 和 SF3B1 突变相互排斥^[1,5,7]。在 ASXL1 突变病例中,差异甲基化 CpG 位点也在具有活性组蛋白标记 H3K4me1 的区域中被发现,该区域位于增强子区域,可能影响附近基因的转录。既往在其他癌症中被认为是肿瘤抑制基因和癌基因的多个基因,包括 RASSF1、miR-663、AR-ID5B、FIP1L1、BCL6、TRPM2、ADORA1、ADORA2A、TFA2PA 和 DIRC2,都属于 ASXL1 甲基化标记基因,可能参与疾病进展^[21,27-28]。但有部分研究提示单独的 ASXL1 突变不足以诱导血液疾病。

2.2.2.1 TET2

在骨髓前体细胞中,截短的 ASXL1-BAP1 复合物的表达与 TET2 功能丧失协同作用,增加体内髓系细胞的分化。此外,ASXL1 和 TET2 双基因敲除小鼠比 ASXL1 或 TET2 小鼠更快出现 MDS^[7]。TET2 突变与对去甲基化药物的治疗反应增加相关^[4],而 ASXL1-MT 与较低的治疗反应相关。

2.2.2.2 SETBP1

在 MDS 患者中,ASXL1 突变经常与 SETBP1 突变共存。SETBP1 突变位于 SKI 同源区,SETBP1-MT 抑制泛素化和 SETBP1 的降解,导致 SETBP1 蛋白的表达及稳定性增加。此外,SETBP1-MT 的表达抑制 Pp2a 活性,导致 Akt 活化和 ASXL1 突变细胞中后部 HOXA 基因表达增强,并诱导了永生细胞的自我更新^[29]。有数据显示,SETBP1-MT 是 ASXL1-MT 的 MDS 关键驱动因素。SETBP1-MT 增强了 ASXL1-MT 诱导的分化阻滞,抑制了细胞凋亡,并增强了髓系集落产量。ASXL1-MT 和 SETBP1-MT 的组合激活了干细胞信号并抑制了转化生长因子(transforming growth factor,TGF)- β 信号通路,加速 MDS 向 AML 转化^[29-30]。

2.2.2.3 RUNX1

ASXL1-MT/BAP1 可以促进 RUNX1 突变体的 MDS/AML 发展^[7,24]。ASXL1 突变本身不足以诱导恶性血液病的发展,然而,通过突变 RUNX1 或病毒插入突变的共现表达能增加白血病发生的易感性。在 MDS 中,ASXL1/RUNX1 变异与总体不良和无进展生存期相关^[28]。此外,ASXL1 和 RUNX1 突变的患者对去甲基化药物的反应较差^[6]。

2.2.2.4 HOXA 簇

ASXL1 对维持 HOX 基因的激活和沉默都很重要,涉及身体模式和染色质重塑。HILGENDORF 等^[15]发现 HOXA 簇可能受到 ASXL1 下调的影响,与小鼠的恶性转化有关。ASXL1 敲除后,HOXA9 的表达明显增加,ASXL1 的破坏可部分通过 HOXA 簇影响髓系肿瘤的驱动。

2.2.2.5 EZH2

在 ASXL1 突变的患者中,常共存 EZH2 突变。ASXL1/EZH2 共变异可能协同作用于 PRC2 的活性,并耗尽 H3K27 的甲基化,从而干扰正常转录^[5]。

2.3 预后不良

ASXL1 突变是 MDS 常见的分子异常,是 MDS 患者生存的独立预后不良因素^[7-8]。ASXL1-MT 患者的总生存期明显短于 ASXL1-WT 患者。在单变量分析中,ASXL1 突变的患者进展为 AML 的时间明显更短。部分研究提示,ASXL1 突变类型对 MDS 预后没有影响。克隆进化模式表明,ASXL1 突变可能是主要克隆人群中发生的早期突变事件,并可作为疾病复发的克隆标记。ASXL1 突变需要其他致癌基因突变的共同出现才能导致造血转化。通过多变量分析,染色体缺失或基因突变导致的 ASXL1 改变与更短的总生存期和更高的 AML 进展率相关。单变量分析显示,ASXL1del/ASXL1-MT 患者对 AZA 的反应较差^[31]。此外,MDS 的 ASXL1-MT 预示着对去甲基化药物和来那度胺治疗的不良反应^[32-33]。在 MDS 至 CMML 的进展中,ASXL1 突变的早期存在和负荷增加具有明显的决定性作用。

3 ASXL1 相关治疗靶点

恢复失活的表现遗传调控因子的活性是 ASXL1-MT 潜在的治疗靶点^[3]。BAP1 的缺失导致 H3K27me3 增加、EZH2 表达增加和 PRC2 靶基因抑制。因此,在 ASXL1 突变或 EZH2 抑制的患者中,抑制 BAP1 可能是潜在的靶点^[4]。BAP1 表达减少通过延迟 ASXL1 突变导致的 H2AK119 下降,抑制了转录因子 AP-1 和 EGR1/2 及骨髓发育异常相关基因的上调^[2]。在 ASXL1Y591X 过度表达的 HSPC 和 ASXL1 突变的原代白血病细胞中使用靶向 BAP1 的 shRNAs 可以部分挽救病理结果。

OGT 直接结合并稳定了野生型 ASXL1。O-连接 N-乙酰葡萄糖胺水解酶(O-GlcNAcase, OGA)抑制剂可以增强 OGT 活性,从而恢复野生型 ASXL1 肿瘤抑制功能^[7]。PUGNAc 是一种 OGA 抑制剂,可引发 OGT 激活,增加 ASXL1 的稳定性,并以剂量依赖的方式促进全反式维 A 酸或粒细胞集落刺激因子诱导的 HL60 或 32D 细胞分化,从而减少白血病细胞衍生髓样集落的形成。此外,体外 PUGNAc 处理损伤了 ASXL1-MT 诱导的白血病细胞的植入,并延长了系列移植小鼠的存活时间^[10]。

采用 mTOR 抑制剂西罗莫司治疗老龄 ASXL1-MT 基因敲入(knock-in, Ki)小鼠和年龄匹配的对照小鼠,提示西罗莫司治疗降低了老年 ASXL1-MT Ki 小鼠中 pLT-HSC 的频率,恢复了分化的白细胞数量,改善了线粒体激活、DNA 损伤和分化缺陷功能。采用 Akt 抑制剂哌立福新治疗也会使老龄 ASXL1-MT Ki 小鼠的细胞周期状态恢复正常^[22]。

在体外,使用 CRISPR/Cas9 校正 ASXL1G710X 突变 KBM5 细胞,结果显示白血病生长减少,骨髓分化增加,HOXA 和 BCL2 基因表达减少。ASXL1 突变导致对 BCL2 的依赖,并增加对 BCL2 抑制剂维奈托克的敏感度。此外,ASXL1 突变细胞的基因体甲基化增加,对 AZA 的敏感度增加^[8,34]。ASXL1 突变校正会使 PRC2 功能恢复,包括 HOXA 基因下调和整体 H3K27me3 水平上升,以及细胞生长减少和骨髓分化增加。这些结果表明,白血病细胞中驱动突变的唯一校正提高了小鼠存活率。ASXL1 和 BAP1 之间的相互作用在 ASXL1 突变纠正的 KBM5 克隆中得到恢复^[35]。

ASXL1 突变导致血液疾病中 INK4B 启动子的 DNA 甲基化,治疗 ASXL1 突变癌症患者可考虑使用 DNA 甲基化抑制剂,激活表观遗传学沉默的 INK4B。BRD4 抑制剂通过影响 BRD4 结合乙酰化的组蛋白及非组蛋白调节基因表达,影响细胞周期。组蛋白去乙酰化酶抑制剂通过影响组蛋白修饰,调控表观遗传学。此外,mTOR 抑制剂、Akt 抑制剂可改善 DNA 损伤、细胞分化。

4 小结与展望

ASXL1 是 MDS 患者最常见的突变之一,其在各种组织中普遍表达,通过与组蛋白相互作用维持基因处于抑制状态。ASXL1 突变蛋白缺乏染色质相互作用和修饰的 PHD 结构域,破坏表观遗传修饰激活基因过度表达,导致对生长抑制信号抵抗,从而干扰造血和促进白血病转化。ASXL1 与 BAP1 形成 PR-DUB 复合物,其去除 H2AK119ub 中的单泛素,从而抑制 PRC1 靶基因。高度活跃的 ASXL1-MT/BAP1 复合物削弱调节靶基因和白血病细胞生长功能,加速白血病发生。ASXL1 突变抑制 PRC2 功能,随后以显性负向方式上调其靶基因。ASXL1 缺失降低 H3K27me3 和 H3K4me3 水平导致红系分化受损,影响 HSC 功能受损。ASXL1 突变也可通过与 RUNX1、TET2、SETBP1、EZH2 等基因相互作用,影响疾病进程及治疗效果。此外,ASXL1-MT 通过影响骨髓干细胞分化再生、各种信号转导途径推动 MDS 进展。恢复表观遗传调控因子的活性或抑制下游信号途径是潜在的治疗靶点。抑制 BAP1 蛋白可部分去除抑制转录因子和骨髓发育异常相关基因的上调;OGA 抑制剂通过增强 OGT 活性稳定 ASXL1-WT 促进细胞分化。BRD4 抑制剂和组蛋白去乙酰化

酶抑制剂通过修饰组蛋白调节下游基因。

ASXL1-MT 通过表观遗传学调控及与其他基因相互作用促进疾病发生发展,并导致高危 MDS 伴 ASXL1 突变患者预后不良。目前,此类患者的治疗仍存在难点,如何恢复失活的表观遗传调控因子是治疗的热点,这仍需要研究人员对 ASXL1-MT 蛋白的生物学过程进行深入研究。

参考文献

- [1] TAKESHI F, TOSHIO K. ASXL1 mutation in clonal hematopoiesis[J]. *Exp Hematol*, 2020, 83:74-84.
- [2] BAI J, CHEN Z, CHEN C, et al. Reducing hyperactivated BAP1 attenuates mutant ASXL1-driven myeloid malignancies in human haematopoietic cells[J]. *Cancer Lett*, 2021, 519: 78-90.
- [3] ASADA S, KITAMURA T. Aberrant histone modifications induced by mutant ASXL1 in myeloid neoplasms[J]. *Int J Hematol*, 2019, 110(2):179-186.
- [4] HEUSER M, YUN H, THOL F. Epigenetics in myelodysplastic syndromes[J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 51:170-179.
- [5] JIAN J, QIAO Y, LI Y, et al. Mutations in chronic myelomonocytic leukemia and their prognostic relevance[J]. *Clin Transl Oncol*, 2021, 23(9): 1731-1742.
- [6] VENNEY D, MOHD-SARIP A, MILLS K I. The impact of epigenetic modifications in myeloid malignancies[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 5013.
- [7] ASADA S, FUJINO T, GOYAMA S, et al. The role of ASXL1 in hematopoiesis and myeloid malignancies[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(13):2511-2523.
- [8] RAHMANI N E, RAMACHANDRA N, SAHU S, et al. ASXL1 mutations are associated with distinct epigenomic alterations that lead to sensitivity to venetoclax and azacytidine[J]. *Blood Cancer J*, 2021, 11(9):157.
- [9] HU J, XU J, TIAN T, et al. TET2 rs2454206, TET2 rs12498609 and ASXL1 rs3746609 single nucleotide polymorphisms in patients with myelodysplastic syndromes[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2019, 74:44-50.
- [10] INOUE D, FUJINO T, SHERIDAN P, et al. A novel ASXL1-OGT axis plays roles in H3K4 methylation and tumor suppression in myeloid malignancies[J]. *Leukemia*, 2018, 32(6):1327-1337.
- [11] VALENCIA-MARTINEZ A, SANNA A, MAS ALA E, et al. Mutated ASXL1 and number of somatic mutations as possible indicators of progression to chronic myelomonocytic leukemia of myelodysplastic syndromes with single or multilineage dysplasia [J]. *Haematologica*, 2017, 102(9):e332-335.
- [12] HOSONO N. Genetic abnormalities and pathophysiology of MDS[J]. *Int J Clin Oncol*, 2019, 24(8):885-892.
- [13] KOH W, GONZALEZ V, NATARAJAN S, et al. Dynamic ASXL1 exon skipping and alternative circular splicing in single human cells[J]. *PLoS One*, 2016, 11(10):e0164085.
- [14] HAMADOU W S, ABED R E, BESBES S, et al. Familial hematological malignancies: ASXL1 gene investigation[J]. *Clin Transl Oncol*, 2016, 18(4):385-390.
- [15] HILGENDORF S, FOLKERTS H, SCHURINGA J J, et al. Loss of ASXL1 triggers an apoptotic response in human hematopoietic stem and progenitor cells[J]. *Exp Hematol*, 2016, 44(12):1188-1196.
- [16] WILLIAMS L, DOUCETTE K, KARP J E, et al. Genetics of donor cell leukemia in acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2021, 56(7):1535-1549.
- [17] XIA Y K, ZENG Y R, ZHANG M L, et al. Tumor-derived neomorphic mutations in ASXL1 impairs the BAP1-ASXL1-FOXK1/K2 transcription network[J]. *Protein Cell*, 2021, 12(7):557-577.
- [18] CHIEREGHIN C, TRAVAGLINO E, ZAMPINI M, et al. The genetics of myelodysplastic syndromes: clinical relevance[J]. *Genes*, 2021, 12(8):1144.
- [19] SHI H, YAMAMOTO S, SHENG M, et al. ASXL1 plays an important role in erythropoiesis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:28789.
- [20] WU X, BEKKER-JENSEN I H, CHRISTENSEN J, et al. Tumor suppressor ASXL1 is essential for the activation of INK4B expression in response to oncogene activity and anti-proliferative signals[J]. *Cell Res*, 2015, 25(11):1205-1218.

- [21] NIELSEN H M, ANDERSEN C L, WESTMAN M, et al. Publisher correction: epigenetic changes in myelofibrosis: distinct methylation changes in the myeloid compartments and in cases with ASXL1 mutations[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 17311.
- [22] FUJINO T, GOYAMA S, SUGIURA Y, et al. Mutant ASXL1 induces age-related expansion of phenotypic hematopoietic stem cells through activation of Akt/mTOR pathway [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1826.
- [23] SAHTOE D D, DIJK W J, EKKEBUS R, et al. BAP1/ASXL1 recruitment and activation for H2A deubiquitination[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10292.
- [24] ASADA S, GOYAMA S, INOUE D, et al. Mutant ASXL1 cooperates with BAP1 to promote myeloid leukaemogenesis [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2733.
- [25] BAAS R, WAL F, BLEIJERVELD O B, et al. Proteomic analysis identifies novel binding partners of BAP1[J]. *PLoS One*, 2021, 16(9): e0257688.
- [26] YAMAMOTO K, GOYAMA S, ASADA S, et al. A histone modifier, ASXL1, interacts with NONO and is involved in paraspeckle formation in hematopoietic cells[J]. *Cell Rep*, 2021, 36(8): 109576.
- [27] WEST R R, CALVO K R, EMBREE L J, et al. ASXL1 and STAG2 are common mutations in GATA2 deficiency patients with bone marrow disease and myelodysplastic syndrome [J]. *Blood Adv*, 2022, 6(3): 793-807.
- [28] NAGASE R, INOUE D, PASTORE A, et al. Expression of mutant ASXL1 perturbs hematopoiesis and promotes susceptibility to leukemic transformation[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(6): 1729-1747.
- [29] DEVILLIER R, MANSAT-DE M V, GELSI-BOYER V, et al. Role of ASXL1 and TP53 mutations in the molecular classification and prognosis of acute myeloid leukemias with myelodysplasia-related changes [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(10): 8388-8396.
- [30] MANGAONKAR A A, GANGAT N, AL-KALLI A, et al. Prognostic impact of ASXL1 mutations in patients with myelodysplastic syndromes and multilineage dysplasia with or without ring sideroblasts[J]. *Leuk Res*, 2018, 71: 60-62.
- [31] MARTÍN I, VILLAMÓN E, ABELLÁN R, et al. Myelodysplastic syndromes with 20q deletion: incidence, prognostic value and impact on response to azacitidine of ASXL1 chromosomal deletion and genetic mutations[J]. *Br J Haematol*, 2021, 194(4): 708-717.
- [32] SALLMAN D A, KOMROKJI R, CLUZEAU T, et al. ASXL1 frameshift mutations drive inferior outcomes in CMML without negative impact in MDS [J]. *Blood Cancer J*, 2017, 7(12): 633.
- [33] IDOSSA D, LASHO T L, FINKE C M, et al. Mutations and karyotype predict treatment response in myelodysplastic syndromes[J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(11): 1420-1426.
- [34] WU Z J, ZHAO X, BANASZAK L G, et al. CRISPR/Cas9-mediated ASXL1 mutations in U937 cells disrupt myeloid differentiation[J]. *Int J Oncol*, 2018, 52(4): 1209-1223.
- [35] VALLETTA S, DOLATSHAD H, BARTENSTEIN M, et al. ASXL1 mutation correction by CRISPR/Cas9 restores gene function in leukemia cells and increases survival in mouse xenografts [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(42): 44061-44071.

(收稿日期: 2022-12-08 修回日期: 2023-01-27)