

PBX3 在急性髓系白血病中的高表达及其临床意义

张 慧¹ 陈子翔² 赵纯毅² 邵启祥² 赵杨静²

摘要 目的 探讨前 B 细胞白血病同源盒基因 3(PBX3) 在急性髓系白血病(AML) 患者骨髓样本中的表达及其临床意义。方法 通过生物信息学方法,分析美国癌症和肿瘤基因组计划数据库(TCGA) 33 种类型癌症转录组测序数据,获得 PBX3 mRNA 在泛癌中的表达水平,进一步分析 AML 患者中 PBX3 mRNA 表达水平与患者临床病理特征、预后的关系。利用全转录组基因表达差异分析,探究 AML 中 PBX3 相关分子特征。结果 PBX3 mRNA 表达水平在 12 种癌症类型中上调,其中在 AML 患者中上调最为显著。PBX3 高表达 AML 患者总生存时间和无病生存时间较 PBX3 低表达患者缩短,且与 AML 分子遗传学事件 FLT3、NPM1 和 DNMT3A 基因突变有关。PBX3 表达与多个同源盒基因(包括多数 HOXA 和 HOXB 基因、MEIS1) 呈正相关,且这些同源盒基因在 AML 患者中表达水平均与总生存时间呈负相关。结论 AML 患者骨髓中 PBX3 基因高表达可能是预后不良的潜在生物标志物,其与同源盒基因可能存在广泛的相互作用。

关键词 急性髓系白血病; 前 B 细胞白血病同源盒基因 3; 同源盒基因; 预后标志物

中图分类号 R 735.2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2022)12-2012-08

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.12.028

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML) 是一类由基因突变导致的造血干/祖细胞克隆性增殖失调、高度异质性血液系统恶性肿瘤。尽管目前在治疗白血病方面取得了一些进展,但由于药物耐药、复发和难治性等原因,AML 患者总体预后仍然较差^[1]。高通量测序筛选和识别新型 AML 预后分子标志物有助于阐明发病机制和预后评估,为优化 AML 患者治疗方案提供依据。前 B 细胞白血病同源盒基因(pre-B-cell leukemia homologous box, PBX)

家族有 4 个亚型(PBX1~4),编码含有同源结构域 DNA 结合区和蛋白相互作用域的蛋白质,该结构域促进其与 PBX 辅因子的相互作用,包括 Meis 同源盒基因(meis homeobox, MEIS) 和同源盒基因(homeobox gene, HOX) 蛋白^[2]。转录因子 PBX3 基因位于 9 号染色体,编码蛋白可结合特定靶基因的启动子区域调控基因表达。PBX 蛋白最为广泛研究的功能是调控哺乳动物早期发育和运动系统的形成过程,目前越来越多报道认为 PBX3 参与多种实体瘤的发生发展,如在结肠癌^[3]、肝癌^[4] 和血液系统恶性肿瘤^[5] 中异常高表达,促进细胞存活、侵袭和增殖^[6]。然而, PBX3 在 AML 患者中的表达异常及其临床意义尚不清楚,因此,该研究利用美国癌症和肿瘤基因组计划(the cancer genome atlas, TCGA) 数据库对 AML 患者中 PBX3 基因进行了详细的表达谱和临床意义分析,为 PBX3 作为 AML 新型分子标志物提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 TCGA 和 GEO 来源 AML 患者样本 UCSC Xena(<https://xena.ucsc.edu/>) 是一个整合收集了多种公共数据库多组学数据和相关注释的在线网站。TCGA 是一个为研究人员提供多种癌症基因组图谱,可用于数据分析的公共数据库。GTEX 数据库收集了来自人体多组织器官样本的转录组测序和基因分析数据。从 UCSC Xena(<http://xena.ucsc.edu/>) 和 cBioPortal(<http://www.cbioportal.org/>) 网站分别下载来自 151 例 AML 患者队列的转录组测序数据和相应临床数据。由于 TCGA 数据库中无正常人骨髓样本,从 UCSC Xena 网站下载 GTEX 数据库的基因表达文件和表型注释文件,从中提取出收录的 70 例正常人骨髓样本的转录组测序数据,再与 TCGA 数据库来源的 AML 转录组数据联合分析。从 GEO 网站(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 下载数据集 GSE9476 表达谱数据,该数据集包含 26 例 AML 患者白血病骨髓细胞和 38 例健康人造血细胞转录组测序数据,用于验证 PBX3 在 AML 患者和健康对照中表达差异。

2022-08-24 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 82100183、81701545); 江苏省大学生创新创业训练计划项目(编号: 2021102991051X)

作者单位: ¹ 江苏大学附属医院检验科, 镇江 212001

² 江苏大学医学院检验医学系, 镇江 212013

作者简介: 张 慧, 女, 副主任技师;

赵杨静, 女, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: zhaoyangjing@ujs.edu.cn

1.2 生物信息学数据分析 利用 R 软件调用 Bioconductor ggplot2 包分析来源于 UCSC Xena 网站经 Toil 流程统一处理的 TCGA 和 GTEx 的 TPM 格式的 33 种类型癌症转录组测序数据, 获得 PBX3 mRNA 在泛癌中的表达模式。利用 R 软件调用 Bioconductor edgeR 包进行差异分析, 根据 PBX3 表达水平的中位值将患者分为高表达组和低表达组, 差异基因筛选条件是 $|\log_2 FC| > 1$ & $FDR < 0.05$ 。

1.3 统计学处理 对于两组独立样本进行比较, 检验数据不服从正态分布使用 Mann-Whitney U 非参数检验计算; 采用 Kaplan-Meier 生存曲线和单因素、多因素 Cox 回归评估基因表达与 AML 患者预后的相关性; 以 Shapiro-Wilk 检验比较两组连续变量之间的差异, 以 χ^2 检验比较分类变量之间的差异来绘制基线资料表; 利用 Pearson 相关性分析 PBX3 与其他基因表达的线性相关性。

2 结果

2.1 PBX3 在 AML 患者中的表达情况 通过分析来源于 TCGA 和 GTEx 的癌组织和正常组织转录组测序数据, 探究 PBX3 在 33 种类型癌症中的表达水平, 结果显示, PBX3 在 12 种肿瘤中表达上调, 其中在 AML 中上调最为显著(图 1)。为了进一步了解 PBX3 在 AML 中的表达, 提取来源于 TCGA 和 GTEx 数据库的 151 例 AML 和 70 例正常骨髓样本的转录组测序数据, 结果显示, PBX3 mRNA 表达水平在 AML 患者骨髓样本中高于正常对照组(图 2A)。来源于 GEO 数据库的数据集 GSE9476 的转录组测序数据显示, PBX3 mRNA 表达水平在 AML 患者骨髓样本中也高于正常对照(图 2B)。

2.2 高表达 PBX3 对 AML 患者预后的影响 利

用 TCGA 数据集中 151 例 AML 患者临床数据, 分析 PBX3 表达对患者生存的影响。根据 PBX3 表达水平的中位值将患者分为高表达组和低表达组。Kaplan-Meier 生存分析结果表明在总 AML 患者中, 高表达 PBX3 组患者总生存时间(图 3A) 和无病生存时间(图 3B) 都低于低表达 PBX3 组。在 AML 化疗患者队列中, 高表达 PBX3 患者总生存时间有低于低表达组的趋势, 差异无统计学意义(图 3C), 但无病生存时间低于低表达组(图 3D)。单因素 Cox 回归分析显示在 TCGA 队列中, 高表达 PBX3 是 AML 患者总生存时间和无病生存时间预后不良的预测因子, 但多因素变量分析提示 PBX3 不是 AML 患者总生存(OS) 和无病生存(DFS) 的独立不良预后因素, 见表 1。通过比较 PBX3 高表达组中接受和未接受造血干细胞移植患者的生存时间, 结果显示, 在高表达 PBX3 患者中, 接受造血干细胞移植治疗能延长总生存时间(图 4A), 但不影响无病生存时间(图 4B)。

2.3 PBX3 与 AML 患者临床特征的关系 比较高表达组之间各临床特征的差异, 结果显示, PBX3 高低表达组之间在性别、年龄、外周血原始细胞比例上差异无统计学意义($P > 0.05$), 但两组患者在 FAB 分类上差异有统计学意义($P < 0.001$), PBX3 高表达多发于 FAB-M5 患者, 而少见于 FAB-M3 患者。此外, PBX3 表达还与患者染色体核型有关($P < 0.001$), PBX3 高表达主要出现在 11q23 核型患者中, 而 PBX3 低表达主要出现在正常、t(15;17)、t(8;21)、inv(16) 和复杂核型患者中。在 AML 患者常见基因突变中, PBX3 高表达与 FMS 样酪氨酸激酶 3(FMS-like tyrosine kinase 3, FLT3)、核磷蛋白 1(nucleophosmin 1, NPM1)、DNA 甲基转移酶 3A(DNA

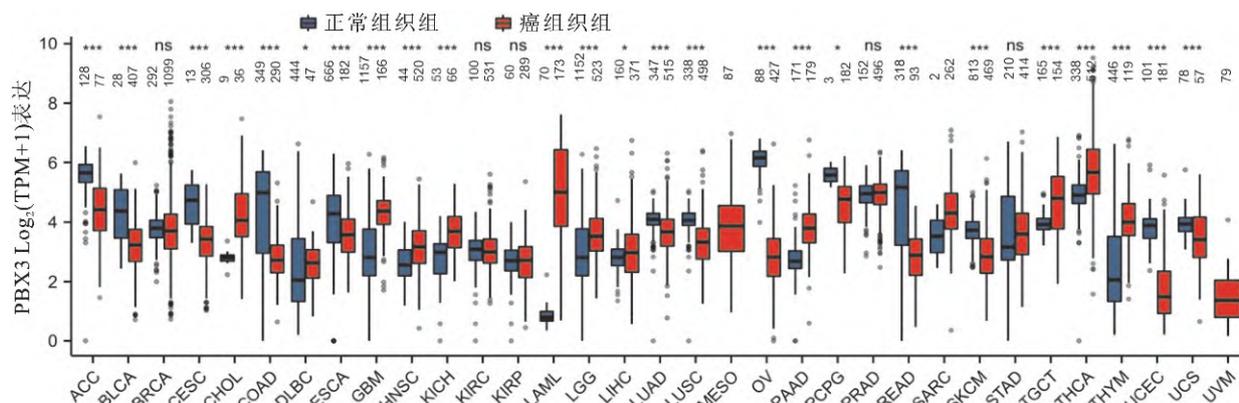


图1 PBX3 mRNA 在多种人类肿瘤中表达
与正常组织组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

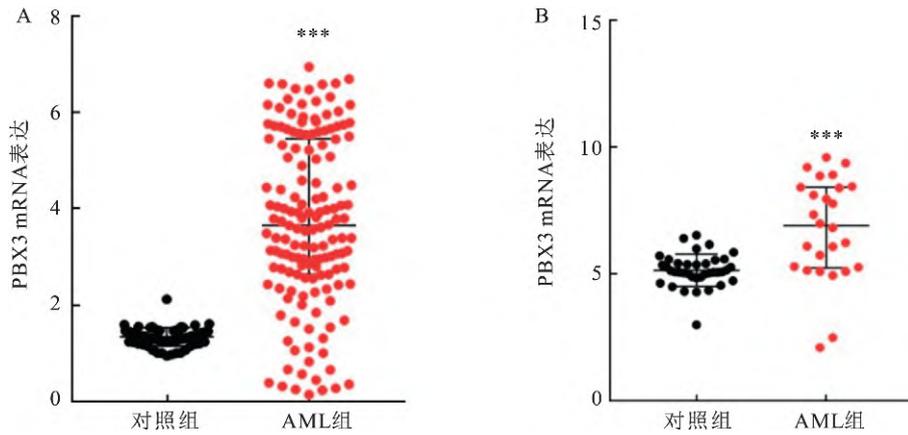


图2 PBX3 mRNA 在 AML 中的表达情况

A: TCGA 数据库中 PBX3 mRNA 在 70 例对照组和 151 例 AML 患者骨髓中表达差异; B: GSE9476 数据集中 PBX3 mRNA 在 38 例对照组和 26 例 AML 患者骨髓中表达差异; 与对照组比较: *** $P < 0.001$

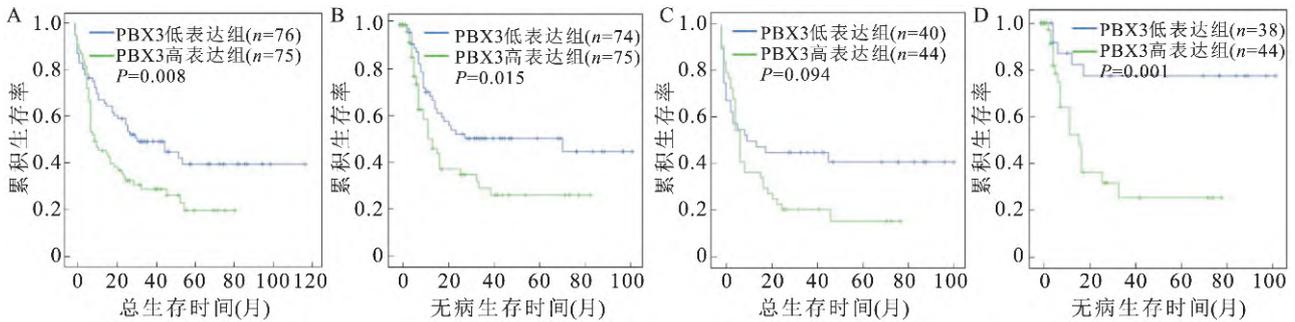


图3 PBX3 mRNA 表达对 AML 总生存和无病生存时间的影响

A: 总 AML 患者中 PBX3 高、低表达组间总生存时间差异; B: 总 AML 患者中 PBX3 高、低表达组间无病生存时间差异; C: AML 化疗患者中 PBX3 高、低表达组间总生存时间差异; D: AML 化疗患者中 PBX3 高、低表达组间无病生存时间差异

表 1 Cox 回归分析 AML 患者总生存和无病生存预后因素

项目	OS 单因素分析		OS 多因素分析		DFS 单因素分析		DFS 多因素分析	
	HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
PBX3 表达	1.701 (1.134 ~ 2.551)	0.010	1.143 (0.696 ~ 1.877)	0.597	1.790 (1.100 ~ 2.914)	0.019	1.575 (0.956 ~ 2.596)	0.075
年龄	3.195 (2.128 ~ 4.796)	<0.001	2.101 (1.315 ~ 3.358)	0.002	1.457 (0.878 ~ 2.416)	0.145		
白细胞计数	1.237 (0.826 ~ 1.852)	0.301			2.005 (1.238 ~ 3.246)	0.005	1.812 (1.106 ~ 2.970)	0.018
核型风险	1.854 (1.419 ~ 2.424)	<0.001	2.287 (1.630 ~ 3.207)	<0.001	1.348 (0.978 ~ 1.857)	0.068		
治疗方案	0.539 (0.358 ~ 0.812)	0.003	0.504 (0.306 ~ 0.830)	0.007	1.549 (0.941 ~ 2.548)	0.085		
FLT3 突变	1.557 (1.013 ~ 2.395)	0.044	2.057 (1.240 ~ 3.413)	0.005	1.564 (0.931 ~ 2.630)	0.091		
NPM1 突变	1.146 (0.731 ~ 1.797)	0.554			1.292 (0.765 ~ 2.183)	0.338		
CEBPA 突变	0.982 (0.494 ~ 1.951)	0.959			1.483 (0.706 ~ 3.113)	0.298		
DNMT3A 突变	1.785 (1.133 ~ 2.813)	0.012	1.489 (0.918 ~ 2.416)	0.107	1.512 (0.867 ~ 2.636)	0.145		
IDH1 突变	0.799 (0.387 ~ 1.649)	0.544			0.515 (0.187 ~ 1.417)	0.199		
IDH2 突变	1.029 (0.547 ~ 1.934)	0.930			1.081 (0.534 ~ 2.189)	0.828		
TET2 突变	1.270 (0.639 ~ 2.523)	0.495			0.916 (0.368 ~ 2.278)	0.850		
RUNX1 突变	2.166 (1.171 ~ 4.008)	0.014	2.918 (1.471 ~ 5.792)	0.002	1.533 (0.658 ~ 3.574)	0.323		
TP53 突变	4.838 (2.507 ~ 9.340)	<0.001	3.704 (1.655 ~ 8.289)	0.001	3.082 (0.946 ~ 10.035)	0.062		

methyltransferase 3 alpha ,DNMT3A) 基因突变有关 , PBX3 低表达与肿瘤蛋白 p53 (tumor protein p53 , TP53) 、增强子结合蛋白(CCAAT enhancer binding

protein alpha ,CEBPA) 基因野生型有关。见表 2 和图 5。

2.4 AML 中 PBX3 相关分子特征 根据 PBX3 表

表 2 急性髓系白血病患者 PBX3 表达与临床特征的关系

项目	n	PBX3 表达		P 值
		低表达 (n = 76)	高表达 (n = 75)	
性别(男/女)	82/69	43/43	39/36	0.572
年龄(岁)	56 (21~88)	54 (22~81)	60 (21~88)	0.217
白细胞计数(×10 ⁹ /L)	16 (0~224)	11 (0~224)	30 (2~172)	<0.001
外周血原始细胞比例(%)	39 (0~97)	35 (0~97)	45 (0~97)	0.221
骨髓原始细胞比例(%)	72 (30~100)	70 (30~100)	76 (30~98)	0.046
FAB 分类				
M0	15	10	5	0.182
M1	36	15	21	0.233
M2	37	21	16	0.368
M3	15	15	0	<0.001
M4	29	11	18	0.137
M5	15	1	14	<0.001
M6	2	1	1	0.992
M7	1	1	0	0.319
No data	1	1	0	0.319
核型				
Normal	63	48	15	<0.001
t(15;17)	14	14	0	<0.001
t(8;21)	5	5	0	0.024
inv(16)	10	10	0	0.001
+8	8	4	4	0.985
del(5)	1	1	0	0.319
-7/del(7)	7	4	3	0.712
11q23	4	0	4	0.041
Others	12	5	7	0.531
Complex	22	17	5	0.006
No data	3	1	2	0.552
基因突变				
FLT3 (+/-)	43/108	11/65	32/43	<0.001
NPM1 (+/-)	38/113	0/76	38/37	<0.001
DNMT3A (+/-)	35/116	12/64	23/52	0.030
IDH1 (+/-)	14/137	6/70	8/67	0.557
DH2 (+/-)	16/135	7/69	9/66	0.578
TET2 (+/-)	12/139	4/72	8/67	0.220
RUNX1 (+/-)	13/138	4/72	9/66	0.140
TP53 (+/-)	11/140	11/65	0/75	0.001
NRAS (+/-)	7/144	4/72	3/72	0.712
CEBPA (+/-)	13/138	11/65	2/73	0.010
WT1 (+/-)	10/141	3/73	7/68	0.183
PTPN11 (+/-)	6/145	2/74	4/71	0.395
KIT (+/-)	7/144	5/71	2/73	0.253
U2AF1 (+/-)	7/144	3/73	4/71	0.685
KRAS (+/-)	7/144	2/74	5/70	0.238
SMC1A (+/-)	6/145	2/74	4/71	0.395
SMC3 (+/-)	6/145	2/74	4/71	0.395
PHF6 (+/-)	4/149	2/74	2/73	0.989
STAG2 (+/-)	2/149	0/76	2/73	0.152
RAD21 (+/-)	3/148	1/75	2/73	0.552

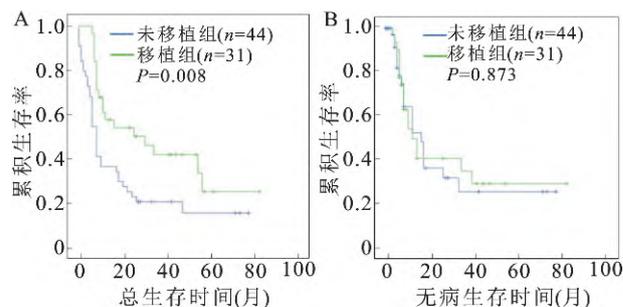


图 4 PBX3 高表达患者中造血干细胞移植对生存时间的影响

A: PBX3 高表达组中总 AML 患者 PBX3 高、低表达组间总生存时间差异; B: PBX3 高表达组中总 AML 患者 PBX3 高、低表达组间无病生存时间差异

达水平的中位值将患者分为高、低表达组,比较两组间全转录组基因表达差异。按照筛选条件 $|\log_2 FC| > 1$ & $FDR < 0.05$,共鉴定出 270 个差异表达基因,包括 111 个与 PBX3 表达正相关基因和 159 个负相关基因(图 6A),热图展示了与 PBX3 表达最显著正相关和负相关的前 20 个基因(图 6B),其中正相关最为显著的前 20 个基因中有 13 个是 HOX 家族基因。表 3 总结了多个 HOXA 和 HOXB 基因以及 MEIS1 在 PBX3 高表达组相对低表达组 mRNA 水平表达差异,Pearson 相关性分析也表明在 AML 中这些同源盒基因与 PBX3 表达均呈正相关(表 3 和图 7)。这些同源盒基因在 AML 患者中表达水平均与总生存时间均呈负相关,其中 HOXA2、HOXA3、HOXA5、HOXA9、HOXA10、HOXA11、HOXB2、HOXB5、HOXB6 和 MEIS1 高表达提示患者总生存预后差,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

目前已有一些研究^[6]报道转录因子 PBX3 在多种实体肿瘤中高表达,促进和维持肿瘤恶性表型,与肿瘤的发生发展有关。该研究通过分析 TCGA 数据库 33 种类型癌症的转录组数据显示,其中 12 种肿瘤中 PBX3 mRNA 水平在癌组织相对正常对照中上调,验证了在肝癌、胶质瘤、胰腺癌、甲状腺癌等实体肿瘤中 PBX3 的异常高表达,说明 PBX3 在多种肿瘤中发挥致癌作用。

由于 PBX3 在 AML 中异常高表达最为显著,该研究重点探究了 PBX3 在 AML 中的表达及其临床意义。近年多项研究鉴定 PBX3 在 AML 中的促癌作用。研究^[7]表明 HOXA 基因家族及其调控在 AML 的发生发展中起着重要作用,HOXA9 对白血

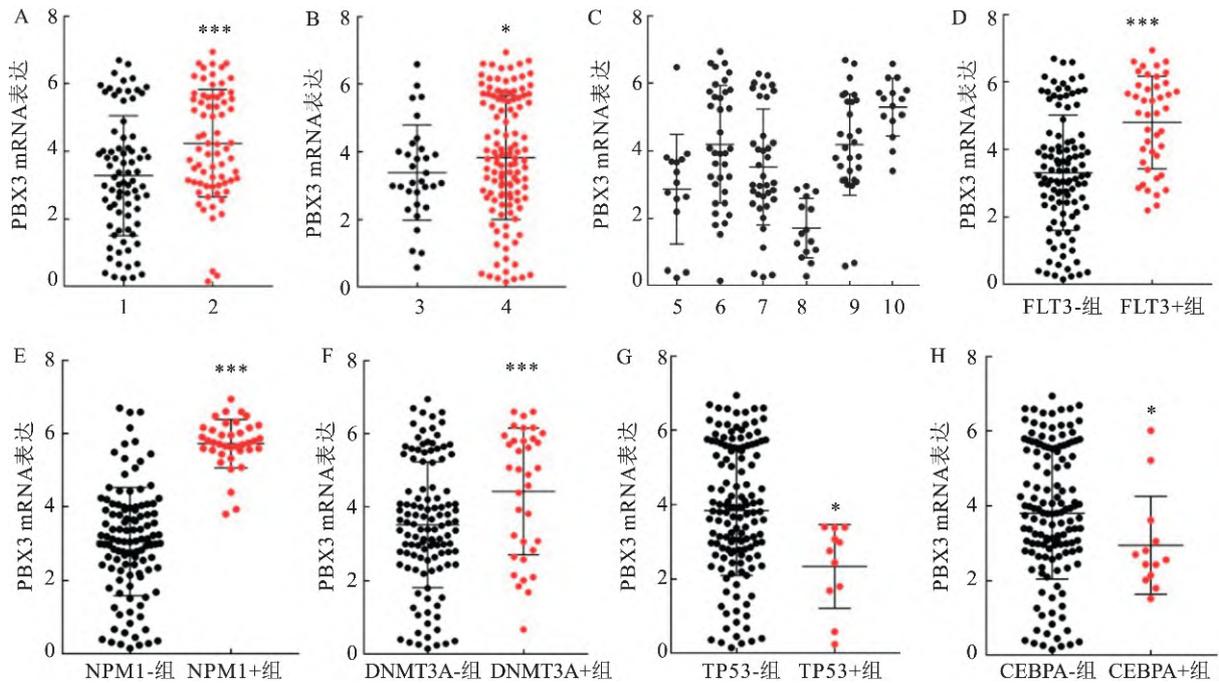


图5 AML患者PBX3表达与临床特征的关系

A~H: PBX3在不同白细胞计数分组、不同骨髓原始细胞比例分组、不同FAB分组、有无FLT3突变组、有无NPM1突变组、有无DNMT3A突变组、有无TP53突变组、有无CEBPA突变组中的表达差异; 1: 白细胞计数 $\leq 20 \times 10^9/L$ 组; 2: 白细胞计数 $> 20 \times 10^9/L$ 组; 3: 骨髓原始细胞比例 $\leq 50\%$ 组; 4: 骨髓原始细胞比例 $> 50\%$ 组; 5~10: M0、M1、M2、M3、M4、M5组; 与对照组比较: * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$

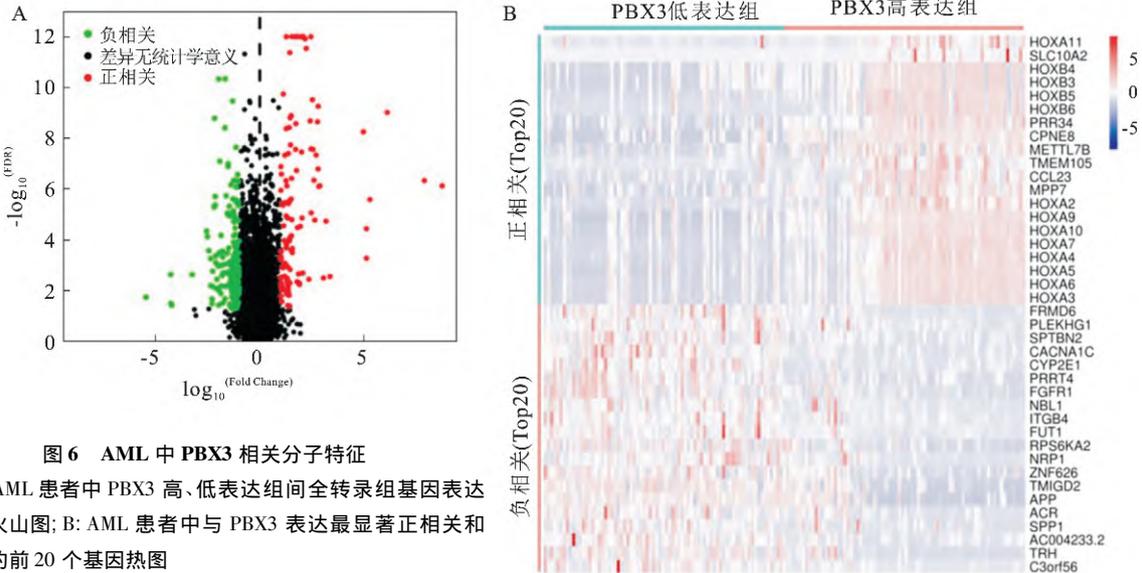


图6 AML中PBX3相关分子特征

A: AML患者中PBX3高、低表达组间全转录组基因表达差异的火山图; B: AML患者中与PBX3表达最显著正相关和负相关的前20个基因热图

病细胞存活至关重要,而PBX3是HOXA基因发挥作用的关键转录调节因子和辅因子,抑制PBX3和HOXA9转录可阻止NPM1驱动的血白血病增殖,多个数据集^[8]的临床观察进一步支持了PBX3过表达与NPM1突变型AML总生存差有关。MEIS1是维持白血病干细胞的重要调节因子,HOXA9/PBX3/MEIS1复合体转录激活下游分子是MLL基因重排

白血病造血系统转化的原因^[8-9]。靶向敲除HOXA/PBX3能提高细胞遗传学正常的AML细胞对标准化疗敏感^[10-11],说明靶向此通路可以为提高AML生存提供新策略。此外,白血病动物模型研究^[12]也揭示了PBX3的致癌作用。PBX3和MEIS1过表达可转化小鼠的正常造血干细胞,诱导出现AML潜伏期和上调相应HOXA基因簇表达^[13]。

表3 AML 中 PBX3 与同源盒基因家族表达相关性

同源盒基因	PBX3 高、低表达组间表达差异			与 PBX3 表达相关性		与 AML 总生存	
	logFC	P 值	FDR	Pearson Cor	P 值	相关性	P 值
HOXA1	1.467	5.97E-11	1.74E-08	0.532	<0.001	负相关	0.136
HOXA2	2.216	2.02E-15	2.69E-12	0.647	<0.001	负相关	0.019
HOXA3	2.076	2.25E-16	9.39E-13	0.745	<0.001	负相关	0.013
HOXA4	2.163	7.63E-16	1.14E-12	0.737	<0.001	负相关	0.066
HOXA5	1.821	4.77E-16	9.39E-13	0.745	<0.001	负相关	0.033
HOXA6	1.994	4.32E-16	9.39E-13	0.748	<0.001	负相关	0.073
HOXA7	2.438	1.31E-16	9.39E-13	0.781	<0.001	负相关	0.052
HOXA9	1.533	2.43E-16	9.39E-13	0.694	<0.001	负相关	0.004
HOXA10	1.709	3.47E-16	9.39E-13	0.720	<0.001	负相关	0.005
HOXA11	2.513	3.60E-13	2.87E-10	0.426	<0.001	负相关	0.006
HOXB2	1.193	2.25E-10	4.48E-08	0.606	<0.001	负相关	0.037
HOXB3	1.450	3.11E-12	1.49E-09	0.660	<0.001	负相关	0.062
HOXB4	1.498	2.45E-12	1.22E-09	0.655	<0.001	负相关	0.294
HOXB5	2.405	4.59E-12	1.96E-09	0.630	<0.001	负相关	0.011
HOXB6	2.758	5.17E-12	2.13E-09	0.661	<0.001	负相关	0.006
HOXB7	2.687	2.16E-10	4.39E-08	0.476	<0.001	负相关	0.172
HOXB8	2.782	8.95E-10	1.53E-07	0.378	<0.001	负相关	0.691
HOXB9	2.812	6.41E-09	7.53E-07	0.379	<0.001	负相关	0.067
MEIS1	1.259	1.09E-11	3.96E-09	0.651	<0.001	负相关	0.022

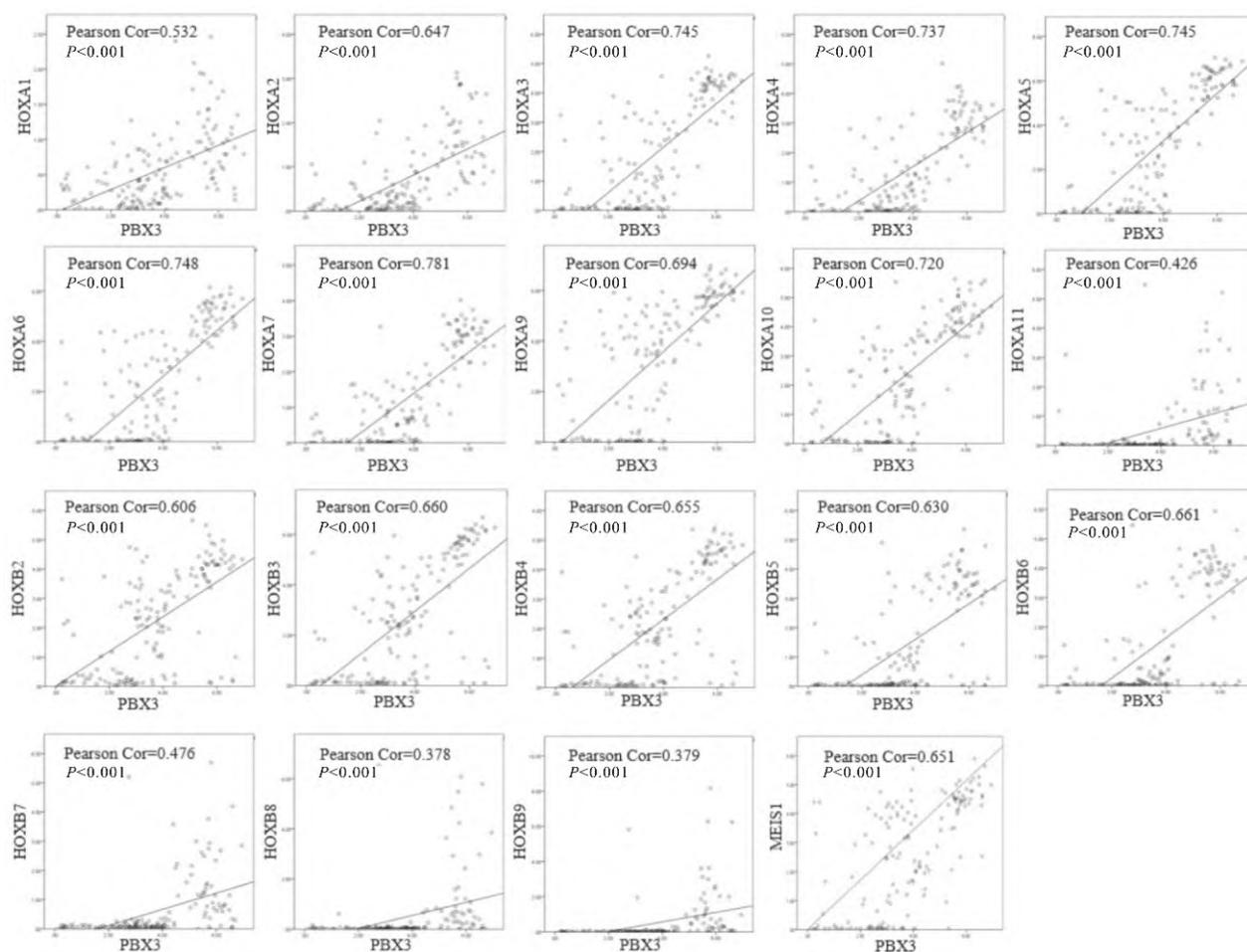


图7 AML 中 PBX3 与同源盒基因表达相关性

HOXA9/PBX3/MEIS1 复合体可活化下游靶基因 FLT3 的转录。FLT3 是公认的 AML 和其他许多实体肿瘤的致癌基因,是细胞遗传学正常 AML 患者中最高频突变的基因^[13-14]。MLL-AF9 诱导的 AML 小鼠模型中敲除 Pbx3 基因会通过促进白血病干细胞凋亡,延长小鼠生存期,降低白血病负担,PBX3 是 MLL 重排白血病的潜在预后标志物和治疗靶点^[9]。致癌融合蛋白 NUP98-HOXD13 (NHD13) 诱导的 AML 转基因小鼠模型中,PBX3 是恶性细胞持续增殖和生存所必需的,在 NHD13 细胞中沉默 Pbx3 会导致体外增殖减少、凋亡增加和集落形成减少,说明 PBX3 在小鼠白血病转化过程中发挥重要作用^[14-15]。

该研究表明在所有癌症类型中,PBX3 mRNA 水平在 AML 患者中上调最为显著,来源于 GEO 的独立数据集也证实了 PBX3 在 AML 中的异常高表达。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示,PBX3 高表达 AML 患者的总生存时间和无病生存时间低于 PBX3 低表达患者,且能从造血干细胞移植治疗中受益,但 Cox 回归分析发现 PBX3 表达不是 AML 患者生存的独立预后因素。此外,PBX3 高表达与 FLT3、NPM1 和 DNMT3A 基因突变有关,可能是由于 HOXA/PBX3/MEIS1 复合体可活化下游靶点基因导致。AML 患者全转录组与 PBX3 mRNA 表达相关的分子特征分析显示,多个 HOXA 和 HOXB 基因以及 MEIS1 都与 PBX3 表达呈正相关,这些同源盒基因在 AML 患者中表达水平均与总生存时间都呈负相关,进一步说明 PBX3 与 HOXA 基因家族存在广泛的相互作用,是 HOXA 基因发挥作用的关键转录调节因子。

综上所述,该研究表明 PBX3 在泛癌中表达上调,在 AML 患者中上调最为显著。PBX3 异常过表达与 AML 患者临床病理特征和预后相关,提示 AML 患者生存较差,其主要可能通过与 HOXA 基因家族、MEIS1 等同源盒基因相互协作发挥调控下游靶基因促进 AML 发生发展的作用。后续研究拟利用 AML 样本验证 PBX3 表达与患者各临床病理指标的关系,深入研究其与其他同源盒基因调控 AML 发生发展的分子机制。

参考文献

[1] Dohner H, Weisdorf D J, Bloomfield C D. Acute myeloid leu-

mia [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(12): 1136-52.

- [2] Longobardi E, Penkov D, Mateos D, et al. Biochemistry of the tale transcription factors PREP, MEIS, and PBX in vertebrates [J]. *Dev Dyn*, 2014, 243(1): 59-75.
- [3] Lamprecht S, Kaller M, Schmidt E M, et al. PBX3 is part of an EMT regulatory network and indicates poor outcome in colorectal cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(8): 1974-86.
- [4] Han H, Du Y, Zhao W, et al. PBX3 is targeted by multiple miRNAs and is essential for liver tumour-initiating cells [J]. *Nat Commun*, 2015, 6(1): 8271.
- [5] Li Z, Huang H, Li Y, et al. Up-regulation of a HOXA-PBX3 homeobox-gene signature following down-regulation of miR-181 is associated with adverse prognosis in patients with cytogenetically abnormal AML [J]. *Blood*, 2012, 119(10): 2314-24.
- [6] Morgan R, Pandha H S. PBX3 in cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(2): 431.
- [7] Zhang W, Zhao C, Zhao J, et al. Inactivation of PBX3 and HOXA9 by down-regulating H3K79 methylation represses NPM1-mutated leukemic cell survival [J]. *Theranostics*, 2018, 8(16): 4359-71.
- [8] Nagy Á, Ösz Á, Budezies J, et al. Elevated HOX gene expression in acute myeloid leukemia is associated with NPM1 mutations and poor survival [J]. *J Adv Res*, 2019, 20: 105-16.
- [9] Guo H, Chu Y, Wang L, et al. PBX3 is essential for leukemia stem cell maintenance in MLL-rearranged leukemia [J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(2): 324-35.
- [10] Ye J, Luo D, Yu J, et al. Transcriptome analysis identifies key regulators and networks in acute myeloid leukemia [J]. *Hematology*, 2019, 24(1): 487-91.
- [11] Dickson G J, Liberante F G, Kettyle L M, et al. HOXA/PBX3 knockdown impairs growth and sensitizes cytogenetically normal acute myeloid leukemia cells to chemotherapy [J]. *Haematologica*, 2013, 98(8): 1216-25.
- [12] Li Z, Zhang Z, Li Y, et al. PBX3 is an important cofactor of HOXA9 in leukemogenesis [J]. *Blood*, 2013, 121(8): 1422-31.
- [13] Li Z, Chen P, Su R, et al. PBX3 and MEIS1 cooperate in hematopoietic cells to drive acute myeloid leukemias characterized by a core transcriptome of the MLL-rearranged disease [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(3): 619-29.
- [14] Thorne R M, Milne T A. Dangerous liaisons: cooperation between Pbx3, Meis1 and Hoxa9 in leukemia [J]. *Haematologica*, 2015, 100(7): 850-3.
- [15] Novak R L, Harper D P, Caudell D, et al. Gene expression profiling and candidate gene resequencing identifies pathways and mutations important for malignant transformation caused by leukemogenic fusion genes [J]. *Exp Hematol*, 2012, 40(12): 1016-27.

(下转第 2024 页)

- dose study[J]. *J Am Acad Dermatol* 2019 80(4): 913–21.
- [15] Papp K, Szepietowski J C, Kirciak L, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib cream for the treatment of atopic dermatitis: results from 2 phase 3, randomized, double-blind studies[J]. *J Am Acad Dermatol* 2021 85(4): 863–72.
- [16] Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease[J]. *N Engl J Med*, 2020 382(19): 1800–10.
- [17] Kennedy Crispin M, Ko J M, Craiglow B G, et al. Safety and efficacy of the JAK inhibitor tofacitinib citrate in patients with alopecia areata[J]. *JCI Insight* 2016 1(15): e89776.
- [18] Almutairi N, Nour T M, Hussain N H. Janus kinase inhibitors for the treatment of severe alopecia areata: an open-label comparative study[J]. *Dermatology* 2019 235(2): 130–6.
- [19] Agarwal A, Rochwerg B, Lamontagne F, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19[J]. *BMJ* 2020 370: m3379.
- [20] Colombel J F. Herpes zoster in patients receiving JAK inhibitors for ulcerative colitis: mechanism, epidemiology, management, and prevention[J]. *Inflamm Bowel Dis* 2018 24(10): 2173–82.
- [21] Mease P, Charles-Schoeman C, Cohen S, et al. Incidence of venous and arterial thromboembolic events reported in the tofacitinib rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis development programmes and from real-world data[J]. *Ann Rheum Dis* 2020, 79(11): 1400–13.
- [22] Ytterberg S R, Bhatt D L, Mikuls T R, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis[J]. *N Engl J Med* 2022 386(4): 316–26.
- [23] Smolen J S, Genovese M C, Takeuchi T, et al. Safety profile of baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis with over 2 years median time in treatment[J]. *J Rheumatol*, 2019, 46(1): 7–18.
- [24] Pabst O, Slack E. IgA and the intestinal microbiota: the importance of being specific[J]. *Mucosal Immunol* 2020 13(1): 12–21.
- [25] Johansson M E, Gustafsson J K, Holmen-Larsson J, et al. Bacteria penetrate the normally impenetrable inner colon mucus layer in both murine colitis models and patients with ulcerative colitis[J]. *Gut* 2014 63(2): 281–91.
- [26] 瞿帅宋 杨梅金玉等. IL-17 及其受体调控 JAK/STAT3 信号通路促进喉癌血管生成的作用[J]. *安徽医科大学学报*, 2015 50(10): 1464–7.

(上接第 2018 页)

Overexpression and clinical significance of PBX3 in acute myeloid leukemia

Zhang Hui¹, Chen Zixiang², Zhao Chunyi², Shao Qixiang², Zhao Yangjing²

(¹Dept of Clinical Laboratory, The Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212001;

²Dept of Laboratory Medicine, School of Medicine, Jiangsu University, Zhenjiang 212013)

Abstract Objective To investigate the expression levels and potential clinical significance of pre-B-cell leukemia homologous box 3 (PBX3) in bone marrow samples from acute myeloid leukemia (AML). **Methods** The mRNA expression levels of PBX3 were determined by bioinformatics which analyzed the RNAseq data of 33 malignancies from the cancer genome atlas database. (TCGA) The correlations among the expression levels of PBX3, the clinical parameters and prognosis of AML patients were further analyzed. The differentially expressed genes in the whole transcriptome were analyzed to identify the molecular network in AML caused by PBX3 expression abnormalities. **Results** The mRNA expression levels of PBX3 were up-regulated in 12 malignancies, and the altitudes increased most significantly in AML than any other cancer types. Patients with high PBX3 expression showed shorter overall survival and disease-free survival than patients with low PBX3 expression. High PBX3 expression was significantly associated with FLT3, NPM1, and DNMT3A mutation. PBX3 expression was positively correlated with multiple homeobox genes (including most HOXA and HOXB genes, MEIS1), and the expression levels of these homeobox genes were all negatively correlated with AML patients overall survival. **Conclusion** PBX3 high expression in the bone marrow of AML patients is a potential biomarker for poor prognosis, and it may have extensive interactions with other homeobox genes.

Key words acute myeloid leukemia; pre-B-cell leukemia homologous box 3; homeobox gene; prognostic marker