

KDM5亚家族在胃癌中的作用及免疫浸润的初步分析

赵立军¹, 渠海^{2*}

¹长治医学院研究生院, 山西 长治

²长治医学院附属和济医院普外肝胆科, 山西 长治

收稿日期: 2023年9月13日; 录用日期: 2023年10月8日; 发布日期: 2023年10月16日

摘要

胃癌为全球范围内的重大恶性疾病, 免疫治疗的出现极大改善了部分患者的预后, 但仍有相当一部分患者表现出较差的治疗效果, 故迫切需要新的生物标志物出现, 本文旨在探究KDM5亚家族用于预测胃癌预后及免疫治疗的可能。我们的结果显示, KDM5B表达与患者预后呈负相关, ROC曲线(1年、3年和5年AUC分别为0.538、0.527、0.575)表明其对患者预后具有较强预测能力。KEGG和GO功能富集分析等显示其可能参与肿瘤的增殖、免疫逃逸、PI3K-AKT-mTOR、细胞铁死亡等生物过程, 随后对免疫微环境的探究, 发现KDM5B异常表达与免疫检查点LAG3 ($P < 0.01$)、PDCD1 ($P < 0.01$)表达差异具有明显相关性。总之, KDM5B可能作为胃癌的相关生物标志物, 并可能作为一种新的免疫靶向手段作用于胃癌。

关键词

KDM5亚家族, 胃癌, 免疫微环境

Preliminary Analysis of the Role of the KDM5 Subfamily in Stomach Adenocarcinoma and Immune Infiltration

Lijun Zhao¹, Hai Qu^{2*}

¹Graduate School of Changzhi Medical College, Changzhi Shanxi

²Department of Hepatobiliary Surgery, Heji Hospital of Changzhi Medical College, Changzhi Shanxi

Received: Sep. 13th, 2023; accepted: Oct. 8th, 2023; published: Oct. 16th, 2023

*通讯作者。

Abstract

Stomach Adenocarcinoma (or Gastric cancer) represents a significant global malignancy, and while the advent of immunotherapy has led to improved prognoses in some patients, a substantial proportion still experiences unfavorable treatment outcomes. Thus, there is an urgent demand for the identification of novel biomarkers. This study aims to investigate the potential utility of the KDM5 subfamily in predicting the prognosis of gastric cancer and its responsiveness to immunotherapy. Our findings revealed a negative correlation between KDM5B expression and patient prognosis. ROC curves demonstrated its robust predictive capacity for patient outcomes, with 1-, 3-, and 5-year AUCs of 0.538, 0.527, and 0.575, respectively. Functional enrichment analyses, including KEGG and GO, suggested its involvement in pivotal biological processes such as tumor proliferation, immune evasion, PI3K-AKT-mTOR signaling, cellular iron death, and others. Further exploration of the immune microenvironment unveiled a significant association between aberrant KDM5B expression and altered expression levels of immune checkpoints LAG3 ($P < 0.01$) and PDCD1 ($P < 0.01$). In summary, KDM5B holds promise as a pertinent biomarker for gastric cancer and a potential novel target for immune-based interventions in gastric cancer therapy.

Keywords

KDM5 Subfamily, Stomach Adenocarcinoma (Gastric Cancer), Immune Microenvironment

Copyright © 2023 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

胃癌(Stomach adenocarcinoma, STAD)为阻碍人类寿命延长的重大疾病之一, 其总生存期短和不良预后一直是 STAD 治疗的难点, 人类肿瘤基因组计划的完成与表观遗传学的进一步发展, 极大改善了胃癌治疗的前景, 但仍有相当一部分患者表现出较差的治疗效果, 故迫切需要新的生物标志物, 这需要对表观遗传学的更进一步的理解和对胃癌基因异常更准确的识别。

对表观遗传学的研究已成为 STAD 攻克过程中的重要方向, 组蛋白参与真核生物染色体的组成, 在甲基化、磷酸化、泛素化等重要修饰调节中发挥作用, 组蛋白甲基化修饰是调控转录和染色质结构的关键修饰之一[1], 对其修饰机制的研究无疑是至关重要的。组蛋白甲基转移酶(histone methyltransferases, HMTs)与组蛋白赖氨酸去甲基化酶(histone demethylases, KDMs) [2]同调节组蛋白甲基化维持动态平衡, 若平衡失调则可能导致肿瘤发生; 组蛋白赖氨酸的三甲基化(H3K4me3)主要位于基因转录起始位点处, H3K4me3 异常可与多种癌症的发生发展密切相关[3]。目前认为, H3K4me3 修饰主要受甲基化酶 KTM2A 和去甲基化酶 KDM5 家族的共同调控。

KDM5 亚家族包含四种利用 Fe(II)离子和 α -酮戊二酸去除 H3K4me3 甲基化的去甲基化酶[4] [5]。哺乳动物可编码 KDM5A (JARID1A 或 RBP2)、KDM5B (JARID1B 或 PLU1)和 KDM5C (JARID1C 或 SMCX)、KDM5D (JARID1D 或 SMCY) [6]。现已证实 KDM5 家族异常在多种恶性肿瘤进展过程中具有重要作用, 但在 STAD 中的详细探究仍较少。在此背景下, 我们的研究集中在 KDM5 亚家族作为 STAD 有潜力的预后生物标志物探索, 并讨论了与免疫细胞招募和浸润的关联因素。最终我们的结果表明, KDM5B 可作

为 STAD 的有吸引力的生物标志物, 为 STD 的治疗提供新的靶向方案。

2. 材料和方法

2.1. 基因表达分析

KDM5 亚家族泛癌表达数据来自于在线数据库 The Cancer Genome Atlas (TCGA) database (<https://portal.gdc.cancer.gov/>, accessed on January 1, 2023)、Genotype-Tissue Expression (<https://www.genome.gov/>, accessed on January 1, 2023)。KDM5 亚家族基因在 STAD 中的表达数据来自于 the Assistant for Clinical Bioinformatics database (ACLBI, <https://www.aclbi.com>, accessed on January 1, 2023)。数据是公开可用并且是开放访问的, 无需伦理委员会批准。

2.2. KDM5 家族差异表达

通过 TCGA 和 GTEx 公共数据库获得包括 STAD 在内的 33 种常见恶性肿瘤的 RNAseq 数据和相应的临床信息; 以 Wilcoxon 检验评估差异表达的统计学意义, $P < 0.05$ 为标准, 通过 R 软件 v4.2.1 进行 KDM5 亚家族基因在泛癌中的表达差异分析, 使用在线数据库 ACLBI 确定 KDM5 亚家族基因在 STAD 中的表达差异。

2.3. KDM5 家族预后分析及变异分析

利用在线数据库 ACLBI, 根据基因表达中位数将 STAD 患者分为高表达组和低表达组, 使用 R 包 “survival、survminer” 进行生存分析, log rank 用于比较高表达组和低表达组之间的生存差异性, 并使用 R 包 “time ROC” 计算患者 1 年、3 年和 5 年生存情况, 绘制时间相关的受试者工作特征(time-ROC) 曲线以验证预测稳定性, 得到最终预测对象 KDM5B。通过 cBioPortal 在线数据库结合 ACLBI 数据库分析 KDM5B 基因组在 STAD 中的变异图谱, 利用 R 包 “maftools” 可视化体细胞突变水平。

2.4. KDM5B 富集分析及通路预测

从在线数据库 GEO 获得基因表达数据集, 分析 KDM5B 在 STAD 中的差异共表达基因及其功能富集分析。R 包 “Limma” 被用来研究 mRNA 的差异表达, Adjusted $P < 0.05$ 且 $|\log_2$ 倍数变化 > 1.5 为阈值筛选 mRNA 差异表达超过 1.5 倍的共表达基因。R 包 “clusterProfiler” 被用来进行基因本体论(Gene Ontology, GO)、京都基因和基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes KEGG)的富集分析, 利用在线数据库 ACLBI, 通过 single sample Gene Set Enrichment Analysis (ssGSEA)算法, 获得基因与通路关系, 最后结合 STRING (<https://string-db.org/>)在线数据库预测 KDM5B 的蛋白质相互作用网络, $P < 0.05$ 被认为具有统计学意义。

2.5. KDM5B 免疫环境分析

使用在线数据库 ACLBI 分析 KDM5B 与 STAD 各免疫细胞浸润及常见的 8 个免疫检查点的相关性, R 包 “haetmap、immunedeconv、ggplot2” R 包绘制免疫细胞浸润情况, 分析 KDM5B 与常见免疫检查点基因的相关性, wilcox 检验用来对相关性进行支持, Spearman 分析对相关性进行描述, $P < 0.05$ 认为具有统计学意义。

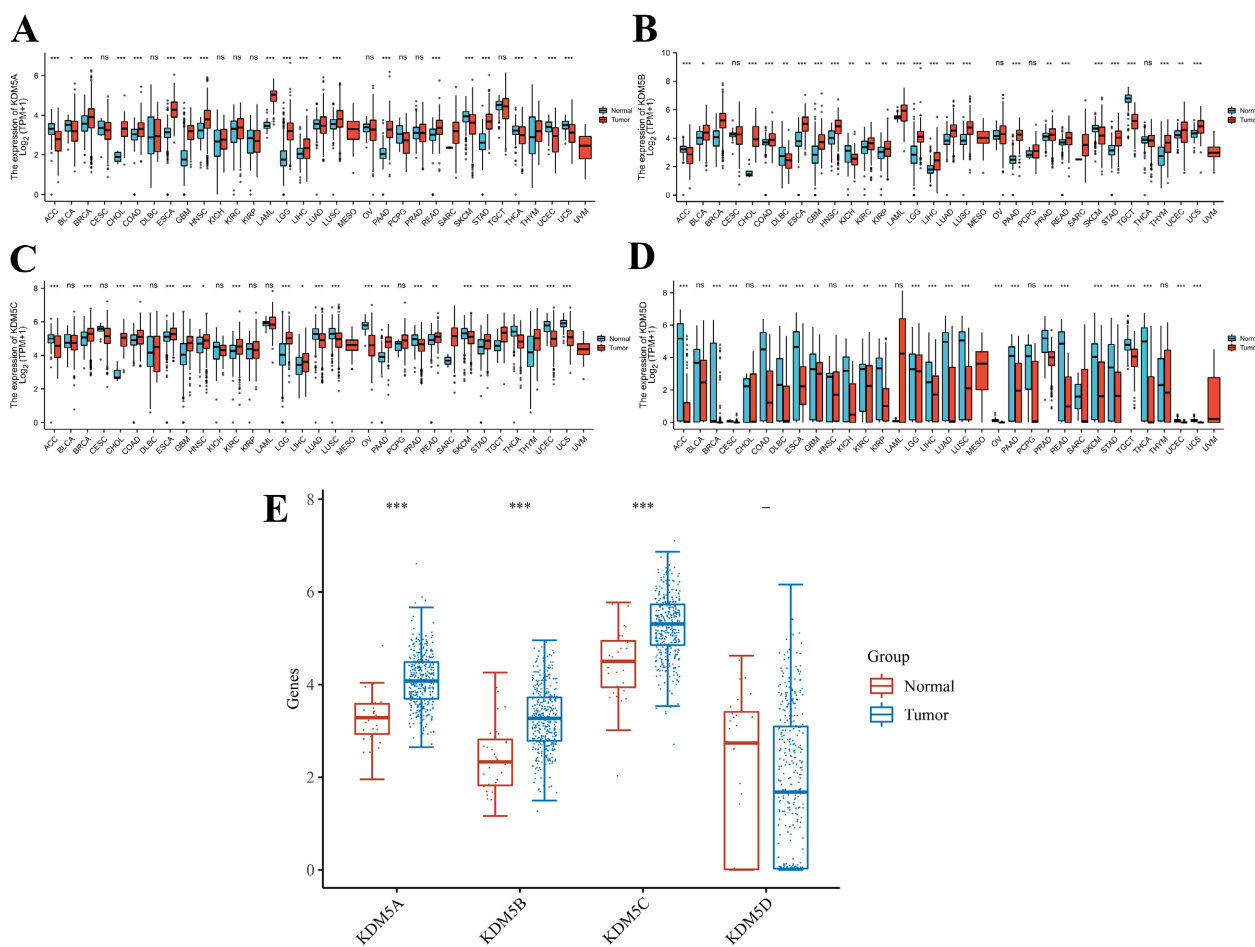
2.6. 统计分析

所有统计分析均采用 R 软件(版本 4.2.1), $P < 0.05$, 认为结果有统计学意义。 $P < 0.01$, 认为结果有显著统计学意义。 $P < 0.001$, 认为结果有极显著统计学意义。

3. 结果

STAD 患者 KDM5 亚家族的异常表达

基于 33 种常见恶性肿瘤中 KDM5 亚家族表达差异分析结果, 可以清楚识别出部分肿瘤中 KDM5 亚家族表达水平较非肿瘤组织上调或下调, KDM5A、KDM5B、KDM5C 在 STAD 中的表达水平显著上调 ($P < 0.001$) (图 1(A)~(C)), KDM5D 于 STAD 中表达水平显著下调 ($P < 0.001$) (图 1(D))。随后进一步分析了 KDM5 亚家族基因在 STAD 中的表达水平, KDM5A、KDM5B、KDM5C 在 STAD 组织中表达水平显著上调 ($P < 0.001$), STAD 患者肿瘤组织和非肿瘤组织的表达对比中, KDM5D 未展示出明显的差异性 ($P > 0.05$) (图 1(E))。



(A)~(D) KDM5 亚家族在 33 种常见恶性肿瘤的异常表达。(E) 在 STAD 组织和非肿瘤组织中 KDM5 家族表达水平。红色代表肿瘤组织, 蓝色代表非肿瘤组织。

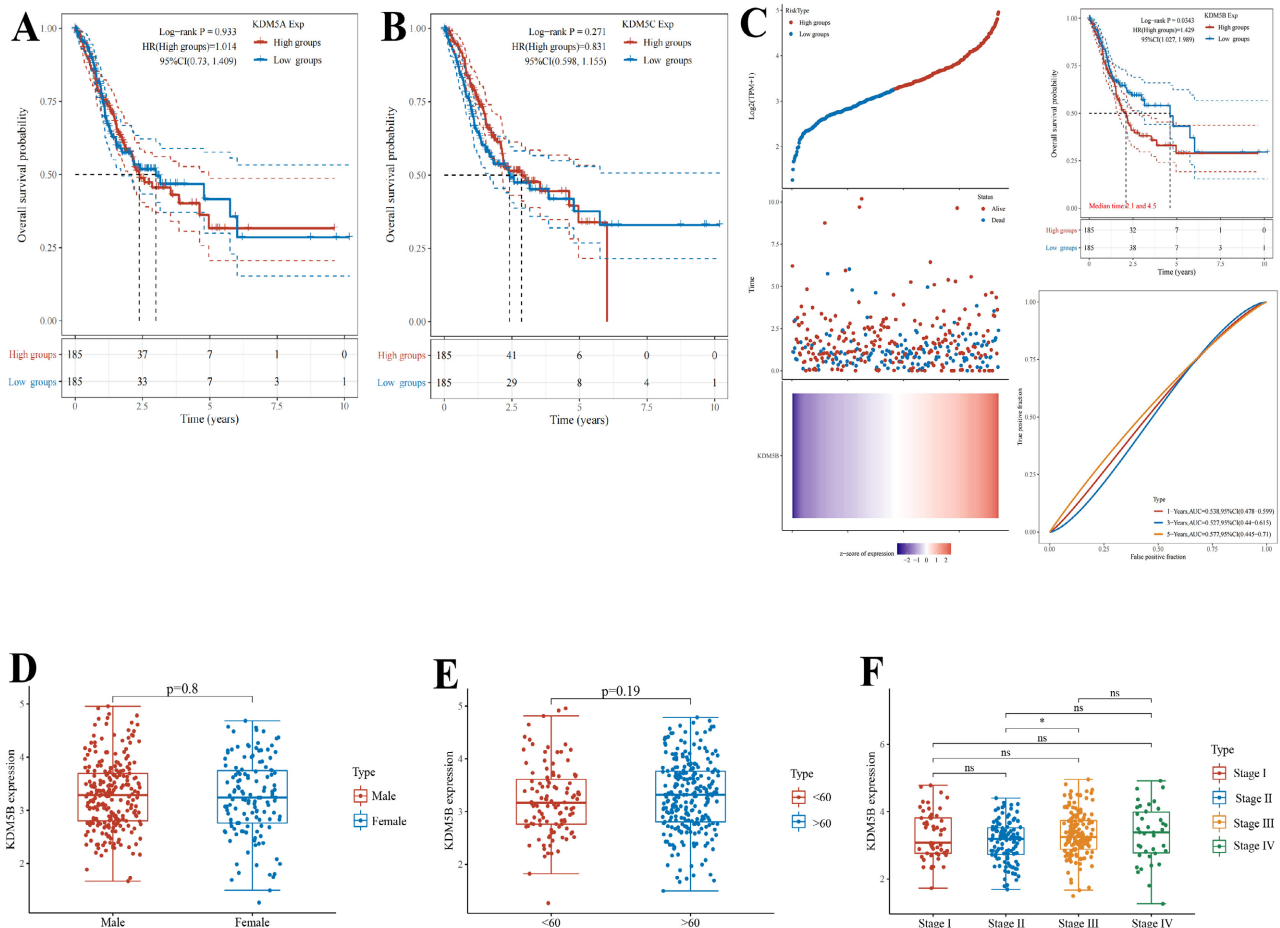
Figure 1. Abnormal expression of the KDM5 subfamily in pan-cancer and gastric cancer

图 1. KDM5 亚家族在泛癌和胃癌中的异常表达

4. KDM5 家族预后分析

使用数据库 ACLBI, 基于 KDM5 亚家族表达水平中位数将患者分为高表达组 ($n = 185$) 和低表达组 ($n = 185$), 根据患者预后临床信息, 以 $P < 0.05$ 为标准绘制 KM 曲线, 发现 KDM5A、KDM5C 独立预后指导意义 ($P = 0.933, P = 0.271$); 而 KDM5B 则被发现与 STAD 患者总生存期呈明显负相关 ($P = 0.0343$), 我

们应用加权风险评分绘制了 STAD 患者 KDM5B 表达相关 1 年、3 年和 5 年 ROC 曲线, 在 time-ROC 曲线上, 1 年、3 年和 5 年 AUC 数值分别为 0.538、0.527、0.575, 提示 KDM5B 具有较强预测预后的能力(图 2(A)~(C))。随后我们进一步分析了 KDM5B 与 STAD 临床特征相关性, 遗憾的发现 KDM5B 表达水平与性别($P = 0.8$)、年龄($P = 0.19$)不具有明显相关性, 同时发现 STAD 患者中, KDM5B 表达水平 II 期较 III 期差异具有统计学意义(图 2(D)~(F))。



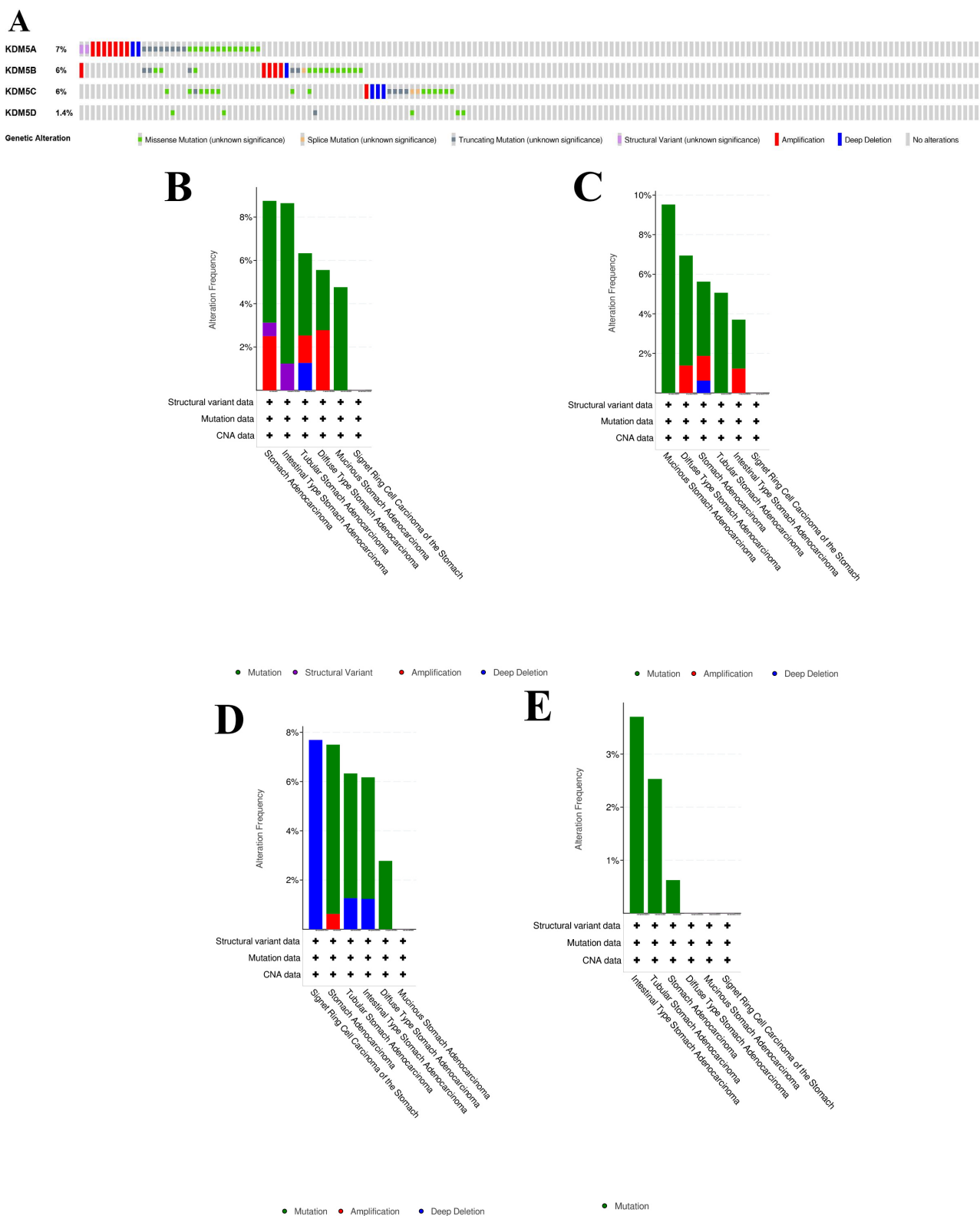
(A) KDM5A 生存曲线。(B) KDM5C 生存曲线。(C) 左侧为 KDM5B 基因表达与生存时间和生存状态的散点图、表达热图; 右侧为 KDM5B 生存曲线及 ROC 曲线(1 年、3 年和 5 年 AUC 分别为 0.538、0.527、0.575)。(D)~(F) KDM5B 与 STAD 临床特征相关性。

Figure 2. Prognostic assessment of the KDM5 Subfamily

图 2. KDM5 亚家族预后分析

5. KDM5 家族在 STAD 中的突变情况分析

通过 cBioPortal 公共数据库分析 KDM5 亚家族在 STAD 中的总突变情况, 提示 KDM5A、KDM5B、KDM5C 在 STAD 中约 7%、6%、6% 基因改变发生率, KDM5D 则相对较低, 约为 1.4% (图 3(A)), 且错义突变最为多见, 我们进一步研究了 KDM5 亚家族在 STAD 不同亚型中的突变情况, 绘制 Mucinous Stomach Adenocarcinoma、Diffuse Type Stomach Adenocarcinoma 等变异图谱, 发现变异于 Mucinous Stomach Adenocarcinoma 最为常见(图 3(B)~(E))。

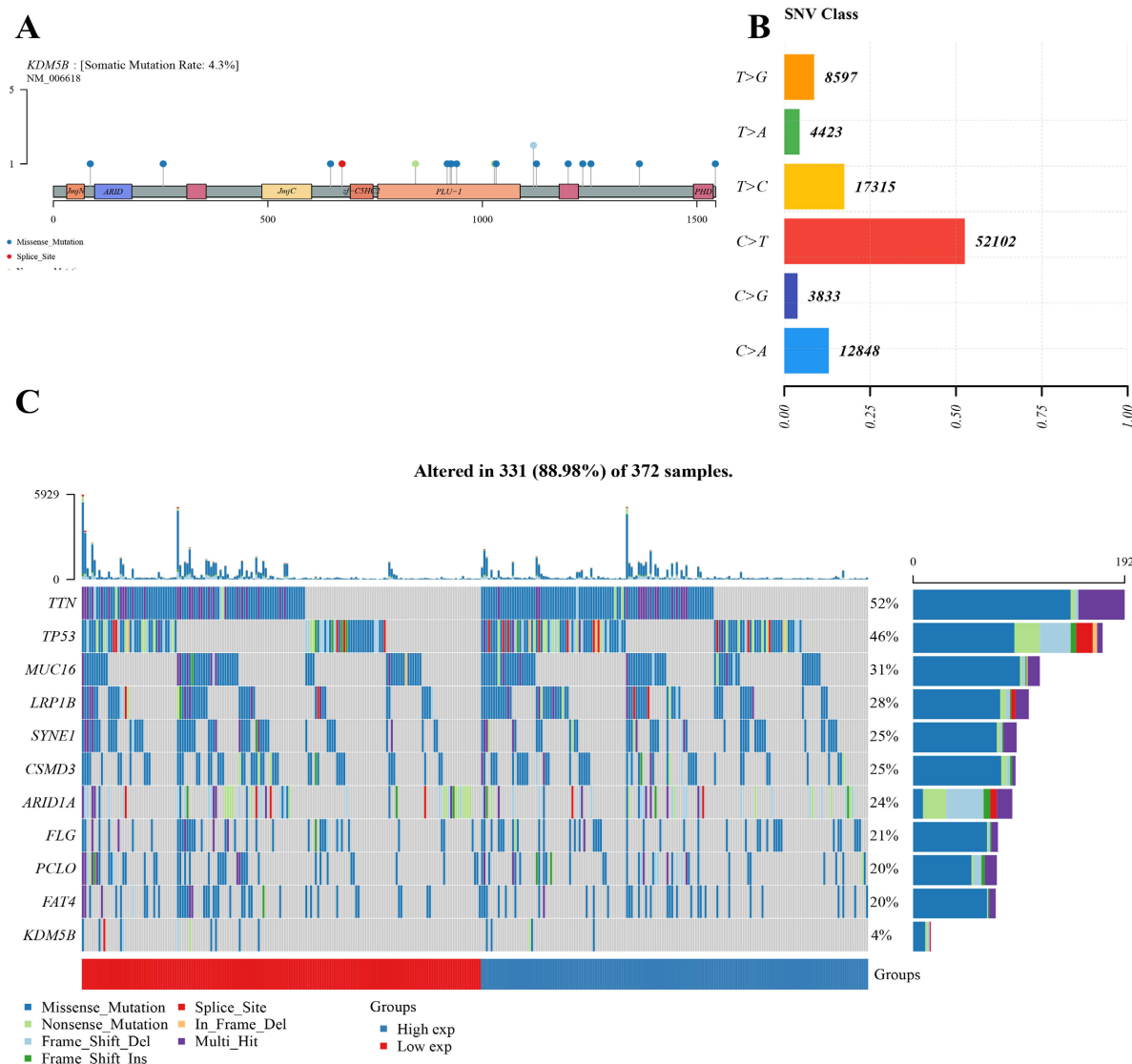


(A) KDM5 亚家族基因在 STAD 中的总突变情况。(B)~(E) KDM5 家族基因在 STAD 不同亚型中的突变水平。

Figure 3. Mutation landscape of the KDM5 Subfamily in STAD

图 3. STAD 中 KDM5 亚家族突变景观

6. KDM5B 在 STAD 中的突变景观



(A)~(C) KDM5B 突变分布的 Lollipop Chart、SNV 频谱及 Oncoplot。

Figure 4. KDM5B mutation profile

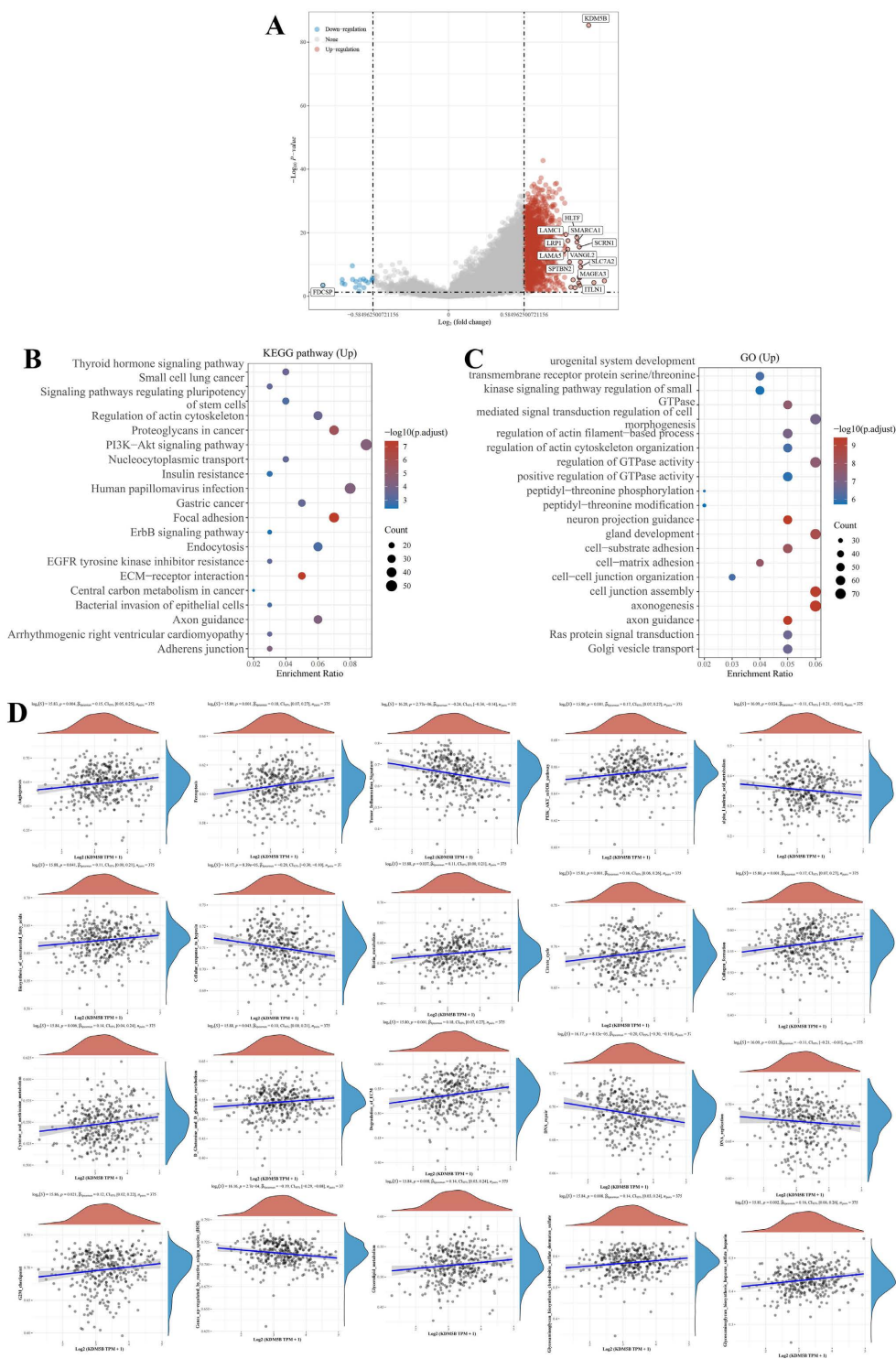
图 4. KDM5B 突变情况

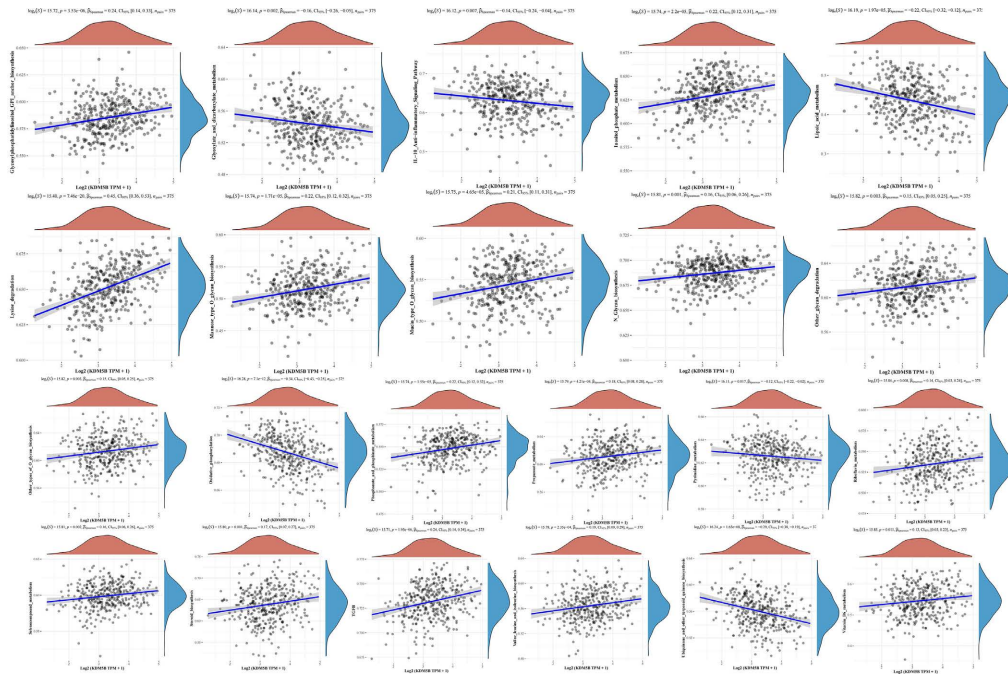
结合数据库 ACLBI, 我们分析了 KDM5B 的突变情况, Lollipop Chart 提示体细胞突变率约为 4.3% (图 4(A)), Oncoplot 则显示了 STAD 的体细胞景观(331/372), 且错义突变最为常见(图 4(C)), 单核苷酸位点突变(Single Nucleotide Variant SNV) (图 4(B))频谱提示碱基由 C 突变成 T 约占 55.57% (52,101), 其次为 T > C (17,315)、C > A (12,848)。

7. KDM5B 差异基因富集分析及通路预测

从 GEO 数据库获得基因表达数据集, R 包“Limma”筛选 mRNA 差异表达超过 1.5 倍的 KDM5B 共表达基因, 得到上调基因 1293 个, 下调基因 18 个(图 5(A)), 对差异基因进行了 GO 及 KEGG 功能富集分析, KEGG 功能富集分析提示上调基因与 PI3K-Akt signaling pathway、蛋白多糖、focal adhesion、

人乳头瘤病毒感染有关。GO 功能富集分析提示上调基因与细胞信号转导调控、GTPase 活性的调控、细胞结组装、轴突生成有关(图 5(B)~(C))。通过 Spearman 相关分析 KDM5B 与各生物通路相关性。以 $P < 0.05$ 为界值, 发现 KDM5B 表达与血管再生、细胞铁死亡、肿瘤炎症特征、PI3K-AKT-mTOR 等 42 条生物通路相关(图 5(D))。

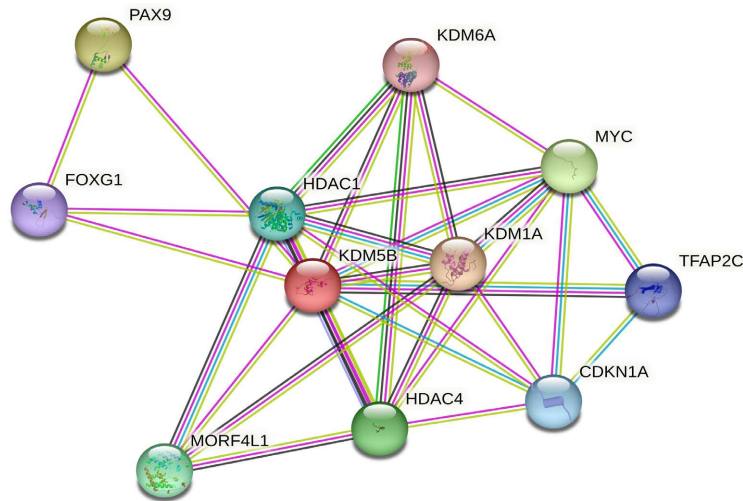




(A) 共表达异常超过 1.5 倍基因的 Volcano Plot。(B) (C) 共表达异常数值超过 1.5 倍的 KEGG 及 GO 功能富集分析。(D) KDM5B 可能参与的生物通路。

Figure 5. Functional enrichment analysis of co-expressed genes with KDM5B and pathway prediction
图 5. KDM5B 共表达基因功能富集分析及通路预测

8. 蛋白 - 蛋白相互作用



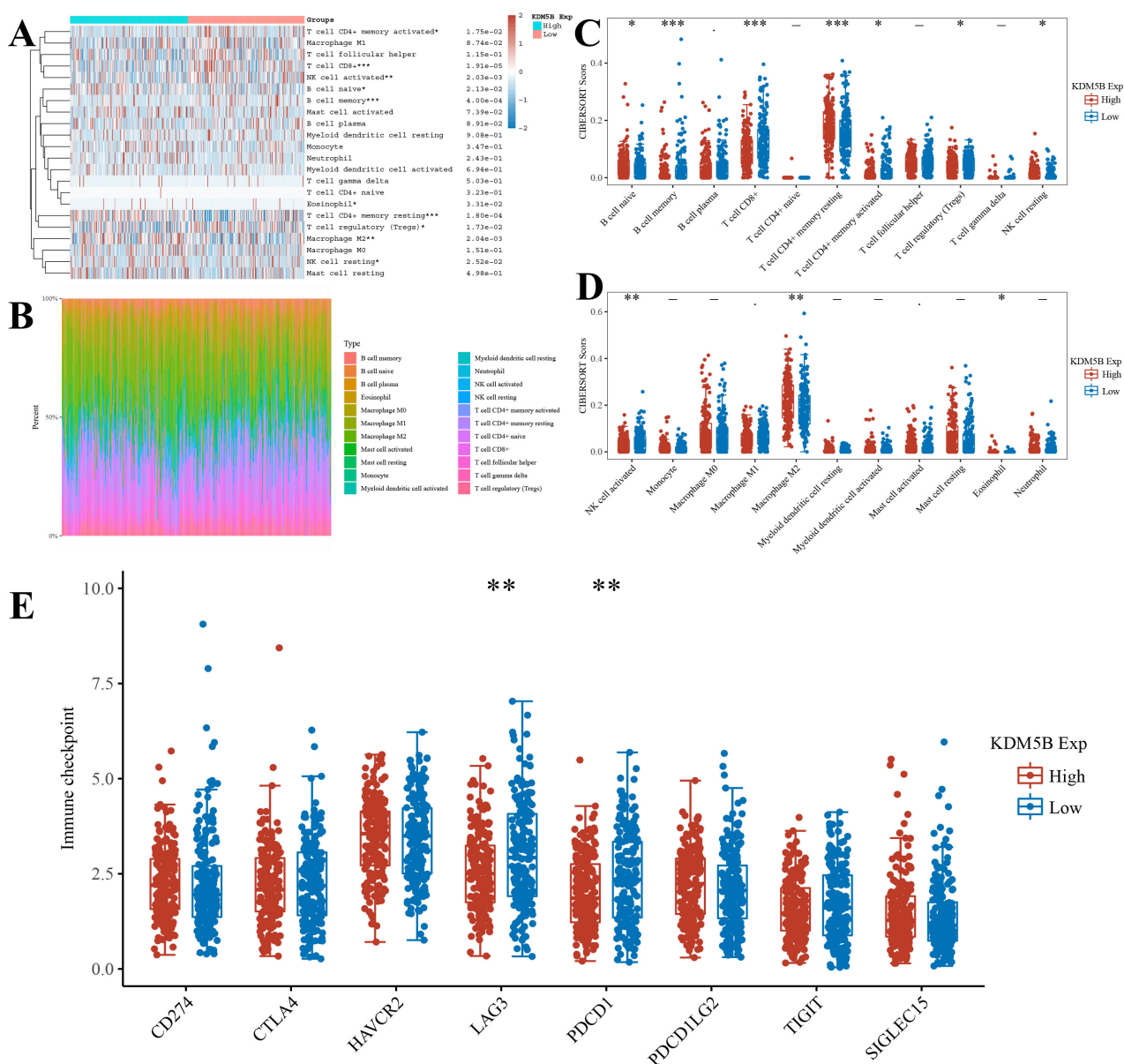
KDM5B 已被验证的 PPI 网络。

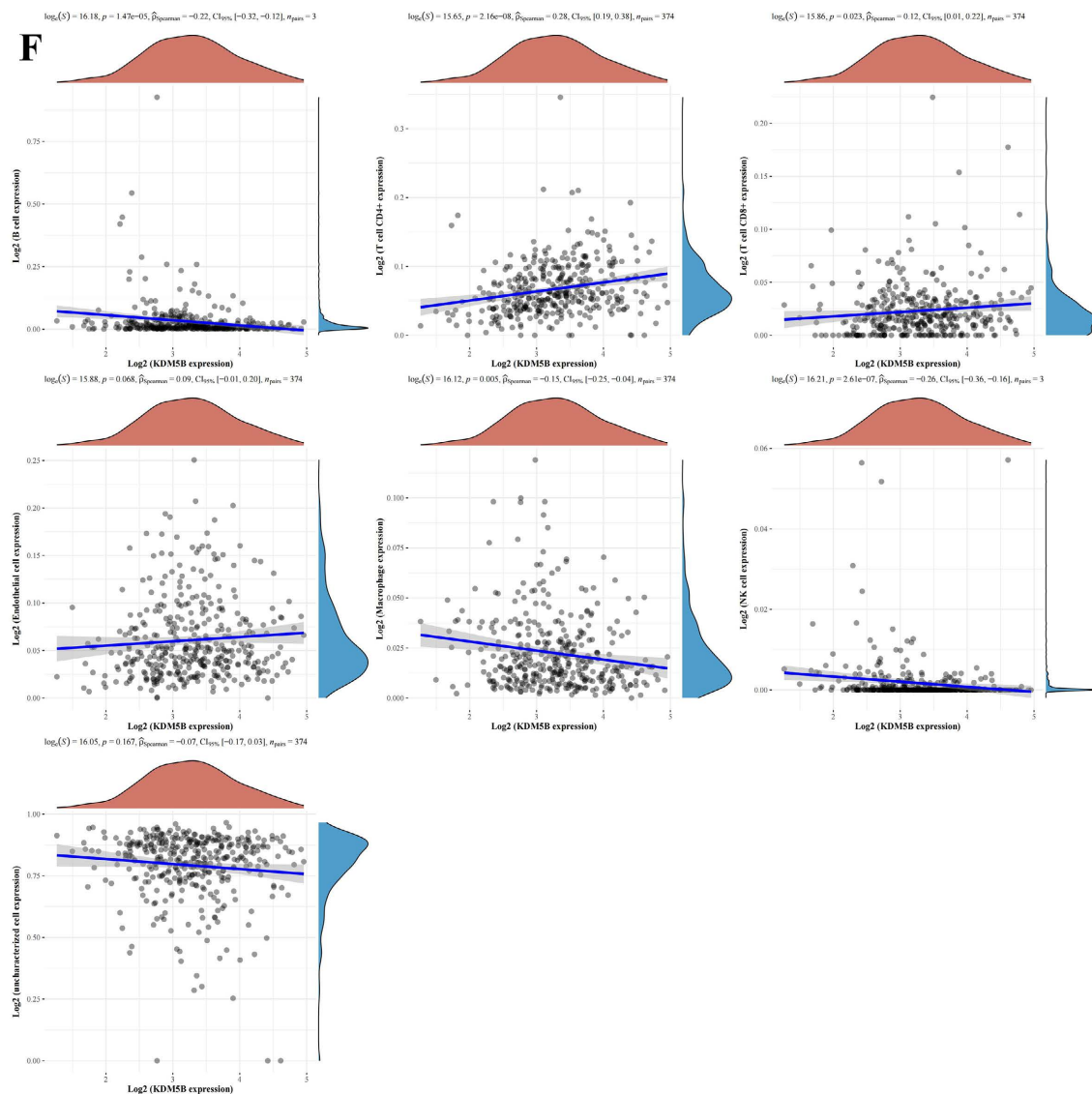
Figure 6. KDM5B protein-protein interaction network
图 6. KDM5B 蛋白作用网络

为进一步探索 KDM5B 异常和基因之间的关系, 使用 STRING 数据库绘制与 KDM5B 具有最强蛋白 - 蛋白相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 的网络图。PPI 网络包括 11 个基因节点和 26 个边缘 (图 6), 显示 KDM5B 的蛋白表达与 KDM1A、TFAP2C 及 MYC 等表达均密切相关。

9. KDM5B 免疫景观

利用数据库 ACLBI 可视化 KDM5B 免疫评分情况, 通过 wilcox 检验分析高表达组与低表达组中免疫细胞的差异性, 结合免疫热图及箱型图可知二者激活记忆 CD4+T 细胞、B 幼稚细胞、嗜酸性粒细胞、静息 NK 细胞、调节性 T 细胞差异表达具有统计学意义($P < 0.05$), 激活 NK 细胞、M2 型巨噬细胞差异表达具有明显统计学意义($P < 0.01$), CD8T 细胞、B 细胞记忆、静息记忆 CD4+T 细胞差异表达具有极明显统计学意义($P < 0.001$) (图 7(A)~(D))。随后我们分析两组样本中 8 个常见免疫检查点基因 (SIGLEC15, TIGIT, CD274, HAVCR2, PDCD1, CTLA4, LAG3 和 PDCD1LG2) 的表达情况, 发现 LAG3 ($P < 0.01$)、PDCD1 ($P < 0.01$) 表达差异具有统计学意义(图 7(E)), 与各免疫细胞间的 Spearman 分析则提示(图 7(F)) KDM5B 与 CD4+T 细胞、CD8+T 细胞、巨噬细胞、NK 细胞的表达具有明显相关性 ($P < 0.05$)。





(A) (B) KDM5B 免疫评分情况。(C) (D) 肿瘤浸润免疫细胞的百分比丰度差异。(E) 常见免疫检查点表达情况。(F) KDM5B 与常见免疫细胞的相关性分析。红色代表 KDM5B 高表达, 蓝色代表 KDM5B 低表达。

Figure 7. Immunological microenvironmental assessment of KDM5B

图 7. KDM5B 免疫微环境

10. 讨论

STAD 是全球范围内发病率和死亡率均极高的恶性肿瘤之一, 尤其是在亚洲地区[7] [8]。大规模测序数据结果为 STAD 中可操作和可用药靶点的识别提供了可能, 但由于患者间和患者内基因组的异质性及 STAD 复杂的发生过程, 通过靶向治疗改善患者的预后仍然有限[9] [10], 因此, 挖掘新的 STAD 标志物已成为肿瘤攻克的前沿领域。STAD 肿瘤标志物(tumor marker, TM)由肿瘤组织或宿主对肿瘤的反应产生, 能够反映和监测 STAD 的发生、发展, 对判断预后和复发具有重要价值。KDM5B 参与转录调控和染色质形成的关键节点, 这种特性使得其很适合作为生物标志物进一步探索。现已于前列腺癌[11]、乳腺癌[12]、肝细胞癌[13] [14]、胰腺癌[15]等多种人类恶性肿瘤中发现 KDM5B 异常表达, 被认为与肿瘤转移、增殖、脂质代谢[16] [17]有关, 随研究进一步深入, KDM5B 被认为可能参与肿瘤侵袭、上皮-间质转化(EMT)、

化疗耐药和 DNA 损伤修复过程[18] [19] [20], 但在 STAD 中的研究尚少, 具有成为 STAD 治疗新靶点的巨大潜力。

我们的研究发现 KDM5 亚家族中 KDM5A、KDM5B、KDM5C 于 STAD 中表达水平显著上调($P < 0.01$), KDM5D 未展示出明显的差异性; 独立预后分析则提示 KDM5B 表达水平具有指导预后的可能性($P = 0.0343$), 其表达程度与 OS 呈负相关, 风险评分为 1.429, KDM5A、KDM5C 则可能不具备相关能力, 随后在 time-ROC 曲线上, 1 年、3 年和 5 年 AUC 分别为 0.538、0.527、0.575 证实 KDM5B 作为预测基因的稳定性。因肿瘤细胞所携带的突变基因会导致不受控制的细胞增殖和存活, 我们进行了 KDM5 亚家族突变特征分析, 发现 Mucinous Stomach Adenocarcinoma 错义变异最为常见, 其中 KDM5B 具有 6% 基因改变的发生率, 错义突变(C→T)最为常见, 随后我们探究了 KDM5B 共表达基因的 KEGG、GO 功能富集分析发现, KDM5B 的共表达基因与 focal adhesion、趋化因子信号通路、淋巴细胞迁移趋化有关, 黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)是一种在癌细胞中过度表达的酪氨酸激酶, 可导致癌细胞生长和增殖、减少炎症反应和免疫逃逸反应[21], 提示 KDM5B 可能与 STAD 增殖周期、迁移、免疫逃逸等相关。同时, KEGG 功能富集分析明确共表达基因可能参与 PI3K-Akt signaling pathway, PI3K 信号通路参与至上皮-间质转化、凋亡、化疗耐药性和肿瘤转移等多种生物学活动中, 有证据表明其显著参与 STAD 的发生发展过程[22], GO 功能富集分析提示共表达基因可能参与细胞信号转导调控、GTPase 活性的调控有关, GTPase 可直接或间接参与各种细胞需求过程, 在调节细胞死亡和肿瘤免疫中同样具有重要作用[23], 后续的生物通路相关性结果同样支持我们的结论, 此外, 生物通路相关性分析提示 KDM5B 可能参与到细胞铁死亡($P = 0.001$)的过程中, 铁死亡是一种新的调节细胞死亡的形式, 通常伴随铁的积累和脂质过氧化, 自 Scott J Dixon [24] 2012 年首次提出以来, 铁死亡已在胃肠道疾病领域取得了巨大的进展, 学者们探讨了药物和基因在诱导铁死亡治疗 STAD 和解决耐药性[25]的机制, 并对 STAD 中铁死亡与肿瘤微环境[26]的关系进行初步探讨, 因此, KDM5B 具有诱导铁死亡作为 STAD 治疗策略的临床应用前景。

PPI 网络则提示 KDM5B 表达与 KDM1A、TFAP2C 及 MYC 等表达均密切相关(图 6), Ippei Nagamori [27]发现结合 H3K4 去甲基化酶 KDM1A 和 KDM5B 的 PIWIL4 是去除 H3K4me2 标记所必需的, 认为 PIWIL4 在组蛋白修饰的 DNA 甲基化中起重要作用; Ping-Pui Wong [28]等人近端启动子处发现了一个三元复合物, 包含 TFAP2C、癌蛋白 Myc 和组蛋白 H3 (H3K4me3)去甲基化酶 KDM5B。并进一步证明 KDM5B 依赖于其他两种蛋白同作用实现最佳 CDKN1A 阻遏, TFAP2C-KDM5B-Myc 的沉默导致内源性启动子 H3K4me3 的增加和 CDKN1A 表达的完全诱导; Yiwei Li [29]等人发现 NEK2 在 STAD 细胞系中高表达, 并与促进细胞增殖、迁移和肿瘤生长有关, 认为 NEK2/ β -catenin/Myc/KDM5B/H3K4me3 信号通路可能是 nek 2 介导的 STAD 恶性行为的重要致癌因素。

考虑到预后与免疫因素具有一定的相关性, 我们进一步分析了 KDM5B 在 STAD 免疫治疗中的可行性, 发现 CD4+T 细胞、CD8+T 细胞、激活 NK 细胞、M2 型巨噬细胞表达差异具有统计学意义, 活化的 T 细胞、NK 细胞、B 细胞可表达淋巴细胞激活基因-3, 又名 CD223 (LAG-3), LAG-3 被认为是癌症治疗发展中仅次于 PD-1 的首要靶标, 并且测试 LAG-3 靶向治疗的功效的多个临床试验正在进行中[30], 活化的 T 细胞可表达程序性细胞死亡蛋白 1, 也称为 PD-1 或 CD279 (分化簇 279), 人 PD-1 蛋白由 PDCD1 基因编码, LAG3、PDCD1 均为免疫检查点受体蛋白, 提示 KDM5B 异常可能激活 CD4+T 细胞、CD8+T 细胞、NK 细胞表达启动免疫检查点, 进而启动肿瘤的免疫进程。复杂的免疫交联机制, 也可能是 STAD 治疗效果较差的重要原因之一, 对未来 STAD 的研究将起到重要规导作用。

总而言之, 我们的研究补充了 KDM5 亚家族在 STAD 研究中的不足, 认为 KDM5B 与 STAD 预后负相关, 具有作为潜在生物标志物的可能, 免疫景观分析也为 STAD 的靶向治疗提供了可能方向, 然而, 值得注意的是, 我们的研究尚存在一定的局限性, 首先我们的数据信息均来源于 TCGA、BioPortal、GTEx、

STRING 公共数据库, 因此我们的研究过程及结论仅适用于上述数据库。其次, 缺乏一定数量的组织或者细胞层面结果对我们的结论形成支持, 因此, KDM5B 可能为 STAD 临床治疗新靶点的发现提供一定的理论依据, 但具体功能及机制仍有待进一步验证。

参考文献

- [1] Chiarella, A.M. and Lu, D. (2020) Epigenetic Control of a Local Chromatin Landscape. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 943. <https://doi.org/10.3390/ijms21030943>
- [2] Sarkar, R., Banerjee, S., Amin, S.A., et al. (2020) Histone Deacetylase 3 (HDAC3) Inhibitors as Anticancer Agents: A Review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **192**, Article ID: 112171. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112171>
- [3] Lu, C., Paschall, A.V., Shi, H., et al. (2017) The MLL1-H3K4me3 Axis-Mediated PD-L1 Expression and Pancreatic Cancer Immune Evasion. *Journal of the National Cancer Institute*, **109**, djw283. <https://doi.org/10.1093/jnci/djw283>
- [4] Johansson, C., Velupillai, S., Tumber, A., et al. (2016) Structural Analysis of Human KDM5B Guides Histone Demethylase Inhibitor Development. *Nature Chemical Biology*, **12**, 539-545. <https://doi.org/10.1038/nchembio.2087>
- [5] Dorosz, J., Kristensen, L.H., Aduri, N.G., Mirza, O., Lousen, R., Bucciarelli, S., Mehta, V., et al. (2019) Molecular Architecture of the Jumonji C Family Histone Demethylase KDM5B. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 4019. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40573-y>
- [6] Hao, F. (2021) Systemic Profiling of KDM5 Subfamily Signature in Non-Small-Cell Lung Cancer. *International Journal of General Medicine*, **14**, 7259-7275. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S329733>
- [7] Jim, M.A., Pinheiro, P.S., Carreira, H., Espey, D.K., Wiggins, C.L. and Weir, H.K. (2017) Stomach Cancer Survival in the United States by Race and Stage (2001-2009): Findings from the CONCORD-2 Study. *Cancer*, **123**, 4994-5013. <https://doi.org/10.1002/cncr.30881>
- [8] Taniyama, Y., Katanoda, K., Charvat, H., Hori, M., Ohno, Y., Sasazuki, S., et al. (2017) Estimation of Lifetime Cumulative Incidence and Mortality Risk of Gastric Cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **47**, 1097-1102. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyx128>
- [9] Janjigian, Y.Y., Sanchez-Vega, F., Jonsson, P., Chatila, W.K., Hechtman, J.F., Ku, G.Y., et al. (2018) Genetic Predictors of Response to Systemic Therapy in Esophagogastric Cancer. *Cancer Discovery*, **8**, 49-58. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-0787>
- [10] Pectasides, E., Stachler, M.D., Derks, S., Liu, Y., Maron, S., Islam, M., et al. (2018) Genomic Heterogeneity as a Barrier to Precision Medicine in Gastroesophageal Adenocarcinoma. *Cancer Discovery*, **8**, 37-48. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-0395>
- [11] Li, G., Kanagasabai, T., Lu, W., Zou, M.R., Zhang, S.M., Celada, S.I., Izban, M.G., Liu, Q., et al. (2020) KDM5B Is Essential for the Hyperactivation of PI3K/AKT Signaling in Prostate Tumorigenesis. *Cancer Research*, **80**, 4633-4643. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-0505>
- [12] Li, L., Zhu, G., Tan, K., Jiang, L., Li, Y., Zhu, X., Lin, Z., Zhang, X., Chen, J. and Ma, C. (2022) CUX2/KDM5B/SOX17 Axis Affects the Occurrence and Development of Breast Cancer. *Endocrinology*, **163**, bqac110. <https://doi.org/10.1210/endocr/bqac110>
- [13] Liu, J. and Nie, C. (2022) KDM5B Regulates the PTEN/PI3K/Akt Pathway to Increase Sorafenib-Resistance in Hepatocellular Carcinoma. *Anticancer Drugs*, **33**, 840-849. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000001329>
- [14] Guo, J.C., Liu, Z., Yang, Y.J., Guo, M., Zhang, J.Q. and Zheng, J.F. (2021) KDM5B Promotes Self-Renewal of Hepatocellular Carcinoma Cells through the microRNA-448-Mediated YTHDF3/ITGA6 Axis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **25**, 5949-5962. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16342>
- [15] Zhao, X., Zhang, X., Zhang, X., Jiang, T., Zhai, J., Wang, H., et al. (2021) MiR-374b-5p Inhibits KDM5B-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition in Pancreatic Cancer. *American Journal of Cancer Research*, **11**, 3907-3920.
- [16] Zhang, Z.G., Zhang, H.S., Sun, H.L., Liu, H.Y., Liu, M.Y. and Zhou, Z. (2019) KDM5B Promotes Breast Cancer Cell Proliferation and Migration via AMPK-Mediated Lipid Metabolism Reprogramming. *Experimental Cell Research*, **379**, 182-190. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2019.04.006>
- [17] Pu, Y., Xiang, J. and Zhang, J. (2020) KDM5B-Mediated microRNA-448 Up-Regulation Restrains Papillary Thyroid Cancer Cell Progression and Slows down Tumor Growth via TGIF1 Repression. *Life Sciences*, **250**, Article ID: 117519. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117519>
- [18] Kuo, K.T., Huang, W.C., Bamodu, O.A., Lee, W.H., Wang, C.H., et al. (2018) Histone Demethylase JARID1B/KDM5B Promotes Aggressiveness of Non-Small Cell Lung Cancer and Serves as a Good Prognostic Predictor. *Clinical Epigenetics*, **10**, Article No. 107. <https://doi.org/10.1186/s13148-018-0533-9>

- [19] Zhang, H., Liu, X., Chen, Y., Xu, R. and He, S. (2022) KDOAM-25 Overcomes Resistance to MEK Inhibitors by Targeting KDM5B in Uveal Melanoma. *BioMed Research International*, **2022**, Article ID: 1556485. <https://doi.org/10.1155/2022/1556485>
- [20] Mocavini, I., Pippa, S., Licursi, V., Paci, P., Trisciuglio, D., Mannironi, C., Presutti, C. and Negri, R. (2019) JARID1B Expression and Its Function in DNA Damage Repair Are Tightly Regulated by miRNAs in Breast Cancer. *Cancer Science*, **110**, 1232-1243. <https://doi.org/10.1111/cas.13925>
- [21] Zhou, J., Yi, Q. and Tang, L. (2019) The Roles of Nuclear Focal Adhesion Kinase (FAK) on Cancer: A Focused Review. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **38**, Article No. 250. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1265-1>
- [22] Fattahi, S., Amjadi-Moheb, F., Tabaripour, R., Ashrafi, G.H. and Akhavan-Niaki, H. (2020) PI3K/AKT/mTOR Signaling in Gastric Cancer: Epigenetics and Beyond. *Life Sciences*, **262**, Article ID: 118513. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118513>
- [23] He, H., Huang, J., Wu, S., Jiang, S., Liang, L., Liu, Y., *et al.* (2021) The Roles of GTPase-Activating Proteins in Regulated Cell Death and Tumor Immunity. *Journal of Hematology & Oncology*, **14**, Article No. 171. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01184-1>
- [24] Dixon, S.J., Lemberg, K.M., Lamprecht, M.R., Skouta, R., Zaitsev, E.M., Gleason, C.E., *et al.* (2012) Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death. *Cell*, **149**, 1060-1072. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042>
- [25] Wang, Y., Zheng, L., Shang, W., Yang, Z., Li, T., Liu, F., *et al.* (2022) Wnt/beta-Catenin Signaling Confers Ferroptosis Resistance by Targeting GPX4 in Gastric Cancer. *Cell Death & Differentiation*, **29**, 2190-2202. <https://doi.org/10.1038/s41418-022-01008-w>
- [26] Gu, R., Xia, Y., Li, P., Zou, D., Lu, K., Ren, L., Zhang, H. and Sun, Z. (2022) Ferroptosis and Its Role in Gastric Cancer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **10**, Article ID: 860344. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.860344>
- [27] Nagamori, I., Kobayashi, H., Nishimura, T., Yamagishi, R., Katahira, J., Kuramochi-Miyagawa, S., Kono, T. and Nakano, T. (2018) Relationship between PIWIL4-Mediated H3K4me2 Demethylation and piRNA-Dependent DNA Methylation. *Cell Reports*, **25**, 350-356. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.09.017>
- [28] Wong, P.P., Miranda, F., Chan, K.V., Berlato, C., Hurst, H.C. and Scibetta, A.G. (2012) Histone Demethylase KDM5B Collaborates with TFAP2C and Myc to Repress the Cell Cycle Inhibitor p21(cip) (CDKN1A). *Molecular and Cellular Biology*, **32**, 1633-1644. <https://doi.org/10.1128/MCB.06373-11>
- [29] Li, Y., Chen, L., Feng, L., Zhu, M., Shen, Q., Fang, Y., Liu, X. and Zhang, X. (2019) NEK2 Promotes Proliferation, Migration and Tumor Growth of Gastric Cancer Cells via Regulating KDM5B/H3K4me3. *American Journal of Cancer Research*, **9**, 2364-2378.
- [30] Maruhashi, T., Sugiura, D., Okazaki, I.M. and Okazaki, T. (2020) LAG-3: From Molecular Functions to Clinical Applications. *The Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **8**, e001014. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001014>