

# 前列腺癌中PI3K/AKT通路调控PHF19基因表达的机制研究



明道靖<sup>1,2</sup>, 郭梦梦<sup>1,2</sup>, 张晋辉<sup>2</sup>, 刘梦洋<sup>2,3</sup>, 史明慧<sup>2,3</sup>, 刘姝言<sup>2,3</sup>, 袁 帅<sup>2</sup>, 曾宪涛<sup>1,2,3</sup>

1. 河南大学淮河医院泌尿外科 (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** 探讨前列腺癌中 PI3K/AKT 通路对 *PHF19* 基因表达的调控作用。**方法** 利用 LY294002 和 EGF 处理 PC-3 细胞, 随后采用 qRT-PCR 检测 *TP63*、*ΔNp63*、*PHF19* mRNA 的表达; 利用 ChIPBase、JASPAR 数据库预测调控 *PHF19* 基因的转录因子; 利用 GEPIA 2 数据库分析 *TP53*、*TP63* 与 *PHF19* 基因 mRNA 的表达相关性; 利用 ChIP-qPCR 检测  $\Delta Np63$  蛋白结合 *PHF19* 基因启动子的情况。**结果** PI3K/AKT 通路抑制剂 LY294002 可显著抑制 *PHF19* 基因 mRNA 表达 (不同时间处理组相比  $P < 0.05$ ); PI3K/AKT 通路激动剂 EGF 可显著促进 *PHF19* mRNA 表达 (不同时间处理组相比  $P < 0.05$ )。在前列腺癌组织中 *TP63* mRNA 与 *PHF19* mRNA 表达正相关 ( $r=0.43, P < 0.05$ )。 $\Delta Np63$  蛋白可结合 *PHF19* 基因的启动子区域 ( $P < 0.05$ )。LY294002 还可显著抑制 *TP63*、*ΔNp63* mRNA 的表达 (不同时间处理组相比  $P < 0.05$ )。**结论** PI3K/AKT 通路可通过转录因子 TP63 促进 *PHF19* 基因的表达。

**【关键词】** PI3K/AKT; TP63; *PHF19*; 前列腺癌

## Mechanism research of PI3K/AKT pathway regulating *PHF19* gene expression in prostate cancer

MING Daojing<sup>1,2</sup>, GUO Mengmeng<sup>1,2</sup>, ZHANG Jinhui<sup>2</sup>, LIU Mengyang<sup>2,3</sup>, SHI Minghui<sup>2,3</sup>, LIU Shuyan<sup>2,3</sup>, YUAN Shuai<sup>2</sup>, ZENG Xiantao<sup>1,2,3</sup>

1. Department of Urology, 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: YUAN Shuai, Email: yuanshuai021@whu.edu.cn; ZENG Xiantao,

Email: zengxiantao1128@whu.edu.cn

**【Abstract】Objective** To investigate the regulatory effect of the PI3K/AKT pathway on *PHF19* gene expression in prostate cancer. **Methods** PC-3 cells were treated with the PI3K/AKT pathway inhibitor LY294002 or the activator EGF. Subsequently, the expression of *TP63*, *ΔNp63*

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202401008

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

曾宪涛, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, Email: zengxiantao1128@whu.edu.cn

and *PHF19* mRNA was detected using quantitative reverse transcription PCR (qRT-PCR). Potential transcription factors involved in *PHF19* gene regulation were predicted using ChIPBase and JASPAR databases. The correlation between mRNA expressions of *TP53*, *TP63* and *PHF19* genes was analyzed through the GEPIA 2 database. Chromatin immunoprecipitation followed by quantitative PCR (ChIP-qPCR) was employed to assess the binding of  $\Delta$ Np63 protein to the *PHF19* gene promoter. **Results** LY294002 significantly reduced *PHF19* mRNA expression (compared with different time treatment groups,  $P < 0.05$ ), while EGF notably enhanced the *PHF19* mRNA expression (compared with different time treatment groups,  $P < 0.05$ ). *TP63* mRNA was positively correlated with *PHF19* mRNA expression in prostate cancer tissues ( $r = 0.43$ ,  $P < 0.05$ ).  $\Delta$ Np63 could bind to the promoter region of the *PHF19* gene. LY294002 also significantly reduced the expression of both *TP63* and  $\Delta$ Np63 mRNA (compared with different time treatment groups,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** The PI3K/AKT pathway may enhance *PHF19* gene expression via the transcription factor TP63.

**【Keywords】** PI3K/AKT; TP63; *PHF19*; Prostate cancer

前列腺癌是全球男性最常见的恶性肿瘤之一<sup>[1-2]</sup>。尽管雄激素剥夺疗法 (androgen deprivation therapy, ADT) 为主的多种治疗手段具有较好的治疗效果, 但绝大多数患者仍不可避免地进展到无法治愈的去势抵抗性前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC), 并伴随复杂分子信号通路的改变, 如 PI3K/AKT 通路的激活、表观遗传重塑等<sup>[3-4]</sup>。因此, 迫切需要找到前列腺癌进展的关键作用因子及其相关分子机制。

多梳抑制复合物 2 (Polycomb repressive complex 2, PRC2) 由核心亚基 (EZH2、EED、SUZ12 和 RBBP4) 和不同的附属亚基组成, 其功能失调与癌症发生发展密切相关<sup>[5]</sup>。PRC2 在前列腺癌进展中发挥着重要作用, 其中 *zeste* 基因增强子同源物 2 (enhancer of *zeste* homolog 2, EZH2) 作为 PRC2 的核心亚基之一, 其表达和活性的增加可促进前列腺癌发生和进展<sup>[6-7]</sup>。EZH2 功能的发挥在很大程度上依赖于附属亚基对 PRC2 的募集作用, 其中附属亚基 *PHF19* (PHD finger protein 19) 在前列腺癌中表达上调, 并通过调节 PRC2 复合体功能介导前列腺癌细胞功能<sup>[8]</sup>。目前仍不清楚 *PHF19* 在前列腺癌中上调的确切调控机制, 因此, 本研究探索了前列腺癌中 *PHF19* 基因表达的调控机制, 发现 PI3K/AKT 通路通过转录因子 TP63 调控 *PHF19* 基因在前列腺癌中的表达。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料与试剂

人前列腺癌细胞系 PC-3 购自中国科学院细胞库 (中国上海); F-12K 细胞培养基、0.25%

胰酶购自美国 Gibco 公司; Eastep® Super 总 RNA 提取试剂盒购自中国上海 Promega 公司; Pierce™ 琼脂糖 ChIP 试剂盒购自美国 Thermo Scientific 公司; SYBR Green Fast qPCR Mix 购自中国武汉 ABclonal 公司; PrimeScript RT 逆转录试剂盒购自日本 TaKaRa 公司; 表皮生长因子 EGF、PI3K/AKT 通路抑制剂 LY294002 购自美国 MCE 公司; qRT-PCR 引物序列由上海生工合成。

### 1.2 实验方法

#### 1.2.1 细胞培养

PC-3 细胞在含有 10% 胎牛血清的 F-12K 细胞培养基中培养 (37℃、5% CO<sub>2</sub>), 待密度达到 80% 左右进行传代、冻存、提取总 RNA 等后续实验。

#### 1.2.2 药物处理实验

将 PC-3 细胞铺板至 6 孔板内, 每孔  $2 \times 10^5$  个细胞; 37℃ 孵育 24 h 后, 抑制剂处理组给予 LY294002 (20 μM) 处理 0、6、12、24、48 h; 表皮生长因子处理组给予 EGF (100 ng · mL<sup>-1</sup>) 处理 0、6、12 h。

#### 1.2.3 ChIP-qPCR 实验

ChIP 实验采用赛默飞 Pierce™ 琼脂糖 ChIP 试剂盒, 并按照说明书相应步骤进行, 简要步骤如下: PC-3 细胞用 1% (重量/体积) 甲醛固定, 随后用甘氨酸终止交联。用 PBS 洗涤后, 将样品悬浮于细胞裂解缓冲液中, 随后离心, 向沉淀中加入染色质裂解缓冲液, 再次离心后取上清液, 按 1:9 加入适量 1×IP 稀释缓冲液。加入抗  $\Delta$ Np63 (美国 Cell Signaling Technology 公司) 抗体, 4℃ 旋转孵育过夜。随后将样品过色

谱柱,洗脱并富集 DNA。继续进行 qPCR 检测,引物序列如下: *PHF19* promoter 上游引物序列为 5'-TCAGTCTTAGGGGACGGTGG-3',下游引物序列为 5'-GGACGACCCTAATCATGGCA-3'。

#### 1.2.4 qRT-PCR检测细胞中*TP63*、 $\Delta$ Np63、*PHF19*的mRNA表达

使用 Eastep® Super 总 RNA 提取试剂盒提取总 RNA 并测量 RNA 浓度。使用带有 gDNA Eraser 的 PrimeScript RT 试剂盒,参照说明书,将 1000 ng RNA 逆转录为 cDNA。以 cDNA 为模版使用 SYBR Green Fast qPCR Mix (ABclonal 公司)进行实时 PCR。*TP63*上游引物序列为 5'-CAGGAAGACAGAGTGTGCTGCT-3',下游引物序列为 5'-AATTGGACGGCGGTCATCCCT-3'; $\Delta$ Np63上游引物序列为 5'-AGCCAGAAGAAAGGACAGCA-3',下游引物序列为 5'-CAGGTTCTGCTACTGTGGCT-3';*PHF19-L*上游引物序列为 5'-CGTGAAGATGGTGTCTGCT-3',下游引物序列为 5'-TGGAACCACTGCCTGCAC-3';*PHF19-S*上游引物序列为 5'-GCAGACCAGAGACTCCCATCAC-3',下游引物序列为 5'-GAGGCGCTATCTGTCTCCAAAG-3';内参基因 *GAPDH* 上游引物序列为 5'-CCATGGAAGGCTGGGG-3',下游引物序列为 5'-CAAAGTTGTCATGGATGACC-3'。将结果标准化为 *GAPDH*,并使用  $2^{-(\Delta\Delta Ct)}$  方法计算相对基因表达。

#### 1.2.5 生物信息学分析

本研究中生物信息学分析数据来自于公共数据库,主要包括:使用 JASPAR 数据库 (<http://jaspar.genereg.net/>) 预测 *PHF19* 基因启动子区域存在的转录因子结合位点;使用 ChIPBase v3.0 数据库 (<https://rnasyu.com/chipbase3/index.php>) 分析可能调节 *PHF19* 基因表达的转录因子;使用 STRING (<https://cn.string-db.org/>) 数据库探索 TP53 及其同源家族转录因子 TP63 与 MDM2 蛋白之间的蛋白相互作用关系;使用 GEPIA 2 (<http://gepia2.cancer-pku.cn/#index>) 工具分析 TCGA 前列腺癌数据库中 *TP53*、*TP63* 与 *PHF19* 基因 mRNA 的表达相关性。

#### 1.3 统计学分析

使用 Pearson 相关系数计算各种基因表达之间的关联。使用 Prism 8.0 软件完成图表制作。所有统计分析均使用 SPSS 22.0 软件进行,两组间比较选用独立样本 *t* 检验,多组比较采用单因素

方差分析, $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 PI3K/AKT通路调节*PHF19*基因mRNA表达

为验证 *PHF19* 基因是否受到 PI3K/AKT 通路的调节,本研究选用 PI3K/AKT 通路抑制剂 LY294002 处理前列腺癌细胞,利用 qRT-PCR 检测 *PHF19* mRNA 表达变化情况。结果显示,在 PC-3 细胞系中,使用 LY294002 处理后,与处理 0 h 组相比,其余时间处理组 *PHF19-L* 和 *PHF19-S* 的 mRNA 水平均显著下调(图 1-A、图 1-B)。随后,利用 PI3K/AKT 通路激动剂 EGF 处理 PC-3 细胞,发现与处理 0 h 组相比,其余时间处理组 *PHF19-L* 与 *PHF19-S* mRNA 水平均显著上调(图 1-C、图 1-D)。提示 PI3K/AKT 通路可在转录水平调节 *PHF19* 基因的表达。

### 2.2 *PHF19*启动子区域存在转录因子TP53、TP63结合位点

为研究 PI3K/AKT 通路在转录水平调节 *PHF19* 基因 mRNA 的潜在机制,本研究利用 ChIPBase v3.0 数据库寻找可能调节 *PHF19* 基因表达的转录因子,发现 *PHF19* 基因启动子区域存在 TP53、TP63 等转录因子结合位点(图 2-A);利用 JASPAR 数据库也预测发现 *PHF19* 基因启动子区域存在转录因子 TP53、TP63 结合位点(图 2-B、图 2-C);利用 STRING 数据库分析发现 TP53 及其同源家族转录因子 TP63 均与 MDM2 蛋白具有蛋白相互作用关系(图 2-D)。提示转录因子 TP53、TP63 可能参与了 PI3K/AKT 通路对 *PHF19* 基因的调控作用。

### 2.3 TP63参与调节*PHF19*基因表达

为了进一步验证转录因子 TP53、TP63 是否调节 *PHF19* 基因表达,本研究利用 GEPIA 2 工具,分析 TCGA 前列腺癌数据库中 *TP53*、*TP63* 与 *PHF19* 基因 mRNA 的表达相关性。结果显示,*TP63* 与 *PHF19* 的 mRNA 表达水平显著正相关( $r=0.43$ ,  $P < 0.05$ );而 *TP53* 与 *PHF19* 的 mRNA 表达水平相关性较弱( $r=0.11$ ,  $P=0.013$ )(图 3-A、图 3-B)。提示与 TP53 相比,TP63 更可能参与 *PHF19* 基因的转录调控。进一步利用 ChIP-qPCR 实验检测 TP63 突变亚型  $\Delta$ Np63 蛋白在 *PHF19* 基因启动子区域的富集情况。结果显

示  $\Delta N_{p63}$  蛋白可结合 *PHF19* 启动子区域的 DNA 片段 (图 3-C)。提示转录因子 TP63 突变亚型  $\Delta N_{p63}$  可结合 *PHF19* 基因启动子, 参与 *PHF19* 基因的调控作用。

### 2.4 TP63受到PI3K/AKT通路的调节

为探究 *TP63* 是否同样受到 PI3K/AKT 通路的调节, 本研究再次利用 PI3K/AKT 通路抑制剂 LY294002 处理 PC-3 细胞, 进而检

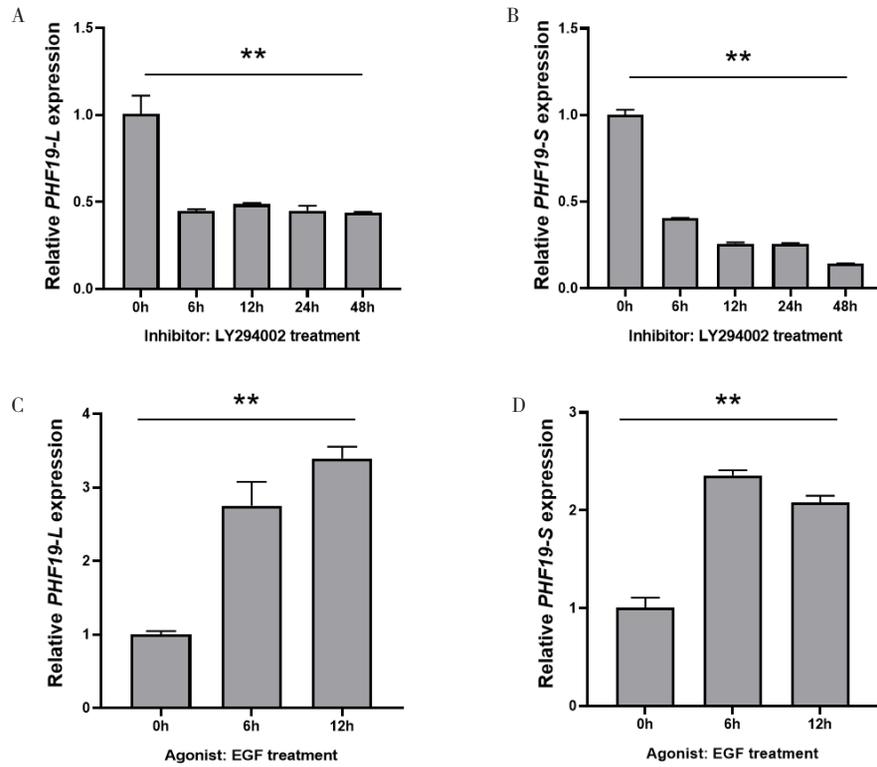


图1 LY294002、EGF处理后*PHF19* mRNA水平变化

Figure 1. *PHF19* mRNA expression levels after treatment with LY294002 and EGF

注: A、B. PC-3细胞中, LY294002分别处理0 h、6 h、12 h、24 h、48 h后*PHF19-L/S* mRNA水平变化; C、D. PC-3细胞中, EGF分别处理0 h、6 h、12 h后*PHF19-L/S* mRNA水平变化; \*\*表示多组样本单因素方差分析 $P < 0.01$ 。

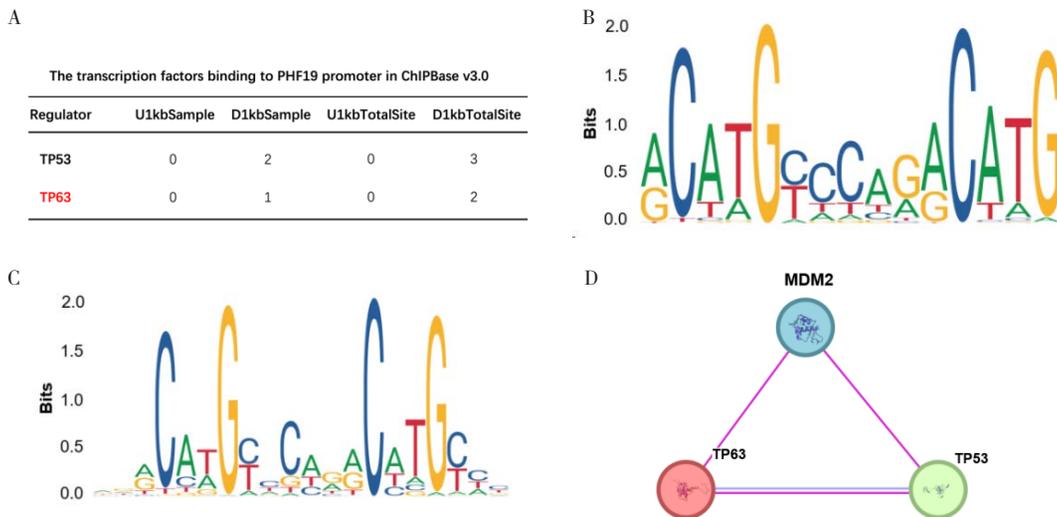


图2 转录因子TP53、TP63与*PHF19*基因的潜在调控关系

Figure 2. The regulatory effects of transcription factors TP53 and TP63 on the *PHF19* gene

注: A. 使用ChIPBase v3.0数据库分析与*PHF19*启动子区域结合的转录因子; B. 使用JASPAR数据库预测TP53与*PHF19*启动子区域结合; C. 使用JASPAR数据库预测TP63与*PHF19*启动子区域结合; D. 利用STRING数据库分析TP53、TP63与MDM2蛋白的相互作用关系。

测 *TP63*、 $\Delta Np63$  mRNA 水平变化情况。qRT-PCR 结果显示, LY294002 处理 PC-3 细胞后, 与处理 0 h 组相比, 其余时间处理组 *TP63* 以

及  $\Delta Np63$  mRNA 水平均显著下调 (图 4-A、图 4-B)。提示 *TP63* 基因 mRNA 的表达受到 PI3K/AKT 通路的调控。

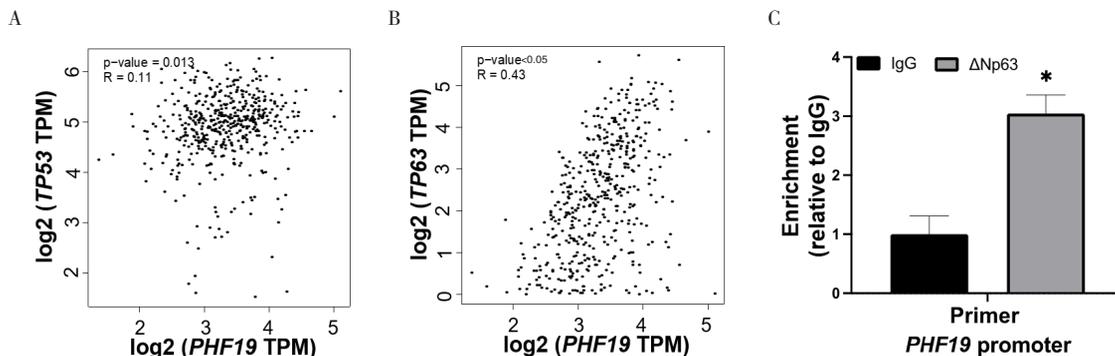


图3 TP63参与PHF19基因表达调控

Figure 3. TP63 is involved in the regulation of *PHF19* gene expression

注: A. 使用GEPIA 2分析*TP53*与*PHF19*表达相关性; B. 使用GEPIA 2分析*TP63*与*PHF19*表达相关性; C. ChIP-qPCR检测*PHF19*基因启动子序列的富集情况; \*与IgG组相比,  $P < 0.05$ 。

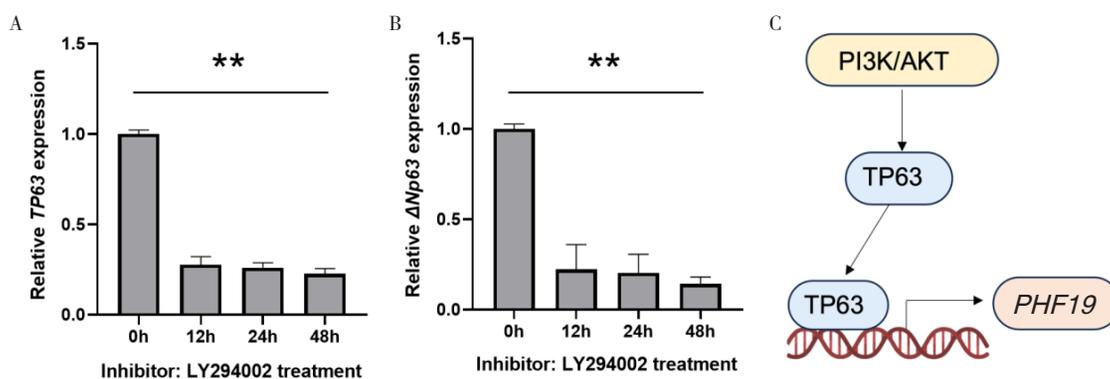


图4 LY294002处理PC-3细胞后*TP63*、 $\Delta Np63$  mRNA水平变化

Figure 4. *TP63* and  $\Delta Np63$  mRNA expression levels after treatment of LY294002 in PC-3 cells

注: A. PC-3细胞中, LY294002分别处理0h、12 h、24 h、48 h后*TP63* mRNA 水平变化; B. PC-3细胞中, LY294002分别处理0 h、12 h、24 h、48 h后 $\Delta Np63$  mRNA 水平变化; C. PI3K/AKT通路调控*PHF19*基因表达的机制图; \*\*表示多组样本单因素方差分析 $P < 0.01$ 。

### 3 讨论

*PHF19* 基因在前列腺癌中表达上调且促进肿瘤增殖, 然而其表达上调的具体原因尚不清楚。本研究发现 PI3K/AKT 通路可能通过 TP63 对 *PHF19* 基因的转录产生调控作用 (图 4-C)。本研究利用 ChIP-qPCR 证明了转录因子 TP63 的突变亚型  $\Delta Np63$  可结合 *PHF19* 基因启动子区域的 DNA 片段, 并通过 PI3K/AKT 通路抑制剂 LY294002、表皮生长因子 EGF 等处理方式确定了 PI3K/AKT 通路对 *TP63*、 $\Delta Np63$ 、*PHF19* mRNA 的调节作用。

PRC2 复合体介导的表观遗传调控机制在前列腺癌的发生发展过程中具有重要作用<sup>[9]</sup>。PRC2

是一种多蛋白复合体, 其关键功能是催化组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸 (H3K27) 的甲基化, 进而抑制基因表达<sup>[10]</sup>。在前列腺癌细胞中, *PHF19* 可介导 PRC2 复合体在染色质上的募集, 发挥表观遗传调控作用。*PHF19* 在多种肿瘤中发挥重要作用<sup>[11-12]</sup>, 包括肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)<sup>[13]</sup>、胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM)<sup>[14]</sup> 和多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM)<sup>[15]</sup>。在 HCC 中, *PHF19* 参与调节细胞周期和 DNA 复制等过程<sup>[13]</sup>。在 GBM 中, *PHF19* 通过 SIAH1/ $\beta$ -catenin 轴的调节影响 GBM 细胞对常用化疗药物多柔比星的化疗敏感性<sup>[14]</sup>。此外, *PHF19* 还可通过增强 PRC2 介导的 H3K27me3 甲基化促进 MM 的发生<sup>[15]</sup>。在前列腺癌中, 干扰 *PHF19* 基因表达可抑制细胞

增殖<sup>[8]</sup>。近期研究也表明, PHF19 在前列腺癌恶性进展(尤其是 NEPC 分化亚型)过程中表达上调<sup>[16]</sup>, 然而其表达上调的具体原因仍不清楚。

PI3K/AKT 通路是细胞中重要的信号转导通路。近年来, 有许多研究关注了 PI3K/AKT 通路在前列腺癌中的作用, 例如 *P TEN* 的缺失可以导致 PI3K/AKT 通路的持续活化, 从而促进癌症的发生和发展<sup>[17]</sup>; PI3K/AKT 通路的活化可以促进前列腺癌的侵袭性和迁移能力, 促进肿瘤组织内血管生成<sup>[18]</sup>; 同时针对 PI3K/AKT 通路的药物可以有效抑制前列腺癌的生长和侵袭<sup>[19]</sup>等。因此, PI3K/AKT 通路的异常活化对前列腺癌的发生、发展和治疗具有重要的临床意义。本研究通过 PI3K/AKT 信号通路的抑制剂和激动剂处理前列腺癌细胞发现, *PHF19* 基因的转录受到 PI3K/AKT 信号通路的正向调控。表明随着前列腺癌的进展, PI3K/AKT 信号通路持续激活, *PHF19* 基因的表达也随之增强。

本研究进一步探索了调控 *PHF19* 基因转录的潜在转录因子。以往研究证实, TP53 可受到 PI3K/AKT/MDM2 通路的调控<sup>[20-21]</sup>。本研究通过 ChIPBase v3.0 和 JASPAR 数据库, 发现 PI3K/AKT 信号通路中的 TP53 可能是 *PHF19* 的转录因子, 并且其家族成员 TP63 也可能对 *PHF19* 的转录具有调控作用; 通过 GEPIA 2 数据库分析发现, *TP63* 与 *PHF19* 基因的表达具有较高的正相关性。双微体同源基因 2 (mouse double minute 2, MDM2) 是 PI3K/AKT 信号通路中重要的下游调控因子, 在肿瘤中高表达, 主要通过负向调控 P53 肿瘤抑制蛋白, 降低其稳定性和活性, 从而抑制 P53 介导的细胞凋亡和细胞周期阻滞功能, 促进肿瘤进展<sup>[22-23]</sup>。MDM2 同样与 TP63 蛋白具有潜在的相互作用关系, 与 TP53 蛋白不同得是 MDM2 通过稳定 TP63 蛋白进而增加其转录活性<sup>[24-25]</sup>。本研究发现, 抑制 PI3K/AKT 信号通路可降低 *TP63* 基因的表达水平, 提示除了 MDM2 稳定 TP63 蛋白的调控机制外, PI3K/AKT 也可能通过其他途径促进 *TP63* 基因的表达。推测 PI3K/AKT 信号通路对 TP63 转录因子存在正相调控关系。

TP63 是 TP53 转录因子家族的成员, 位于人类染色体 3 的长臂 (3q27-29)。*TP63* 基因主要在上皮组织中表达, 可维持组织的发育、分化、形态发生等功能<sup>[26]</sup>。同时, 研究还发现

*TP63* 基因的突变或异常表达可能与前列腺癌的发生发展有关<sup>[27]</sup>。*TP63* 基因产生的蛋白质具有多个亚型, 其中两种主要亚型分别为具有反式激活区的 TAp63 和缺乏 N 末端反式激活结构域的  $\Delta$ Np63<sup>[28]</sup>。TAp63 主要参与细胞凋亡的调控, 而  $\Delta$ Np63 则在细胞增殖和上皮细胞分化中发挥作用。这两个亚型的平衡和相互作用对于维持正常的生物学功能至关重要。在前列腺癌中, 文献报道 TP63 主要存在于正常前列腺组织以及其他基底细胞癌组织<sup>[29]</sup>, TP63 突变亚型  $\Delta$ Np63 蛋白仅在骨转移前列腺癌细胞 PC-3 亚群中高表达, 并促进前列腺癌的进展<sup>[29-30]</sup>。值得注意的是, 近期一项研究提出, 神经内分泌前列腺癌细胞来源于表达 p63 的基底细胞, 而不是来源于小鼠原有的腺癌细胞<sup>[31]</sup>。此外, 有研究发现表达 TP63 的前列腺基底细胞, 能够分化成腔上皮、神经内分泌和基底细胞, 并且该类型细胞在  $\beta$ -catenin 稳定表达的情况下, 具有启动肿瘤形成的能力<sup>[32]</sup>。以上研究表明 TP63 在前列腺癌(尤其是 NEPC 分化亚型)恶性进展过程中发挥重要作用。本研究发现 TP63 突变亚型  $\Delta$ Np63 可结合 *PHF19* 基因启动子, 且 TP63 的表达受到 PI3K/AKT 信号通路的正向调节。因此, 前列腺癌中 PI3K/AKT 通路可能通过转录因子 TP63 对 *PHF19* 基因的表达产生调节作用。

本研究也存在一定局限性。例如, 在药物处理实验中, 参考其他研究只选用了单一药物浓度进行处理, 未选用不同的药物浓度梯度。后续研究中将针对这一问题开展深入的探索。

综上所述, 本研究发现 *PHF19* 基因的转录受到 PI3K/AKT 通路的调节, 此外转录因子 TP63 可能部分介导了 PI3K/AKT 通路对 *PHF19* 基因的调控作用, 研究有望揭示前列腺癌中基因表达调控的新机制, 并为前列腺癌的靶向治疗提供新思路。

## 参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7-33. DOI: 10.3322/caac.21708.
- 2 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).
- 3 Rebello RJ, Oing C, Knudsen KE, et al. Prostate cancer[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 9. DOI: [10.1038/s41572-020-00243-0](https://doi.org/10.1038/s41572-020-00243-0).
  - 4 He Y, Xu W, Xiao YT, et al. Targeting signaling pathways in prostate cancer: mechanisms and clinical trials[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 198. DOI: [10.1038/s41392-022-01042-7](https://doi.org/10.1038/s41392-022-01042-7).
  - 5 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).
  - 6 Varambally S, Dhanasekaran SM, Zhou M, et al. The polycomb group protein EZH2 is involved in progression of prostate cancer[J]. *Nature*, 2002, 419(6907): 624–629. DOI: [10.1038/nature01075](https://doi.org/10.1038/nature01075).
  - 7 Morel KL, Sheahan AV, Burkhart DL, et al. EZH2 inhibition activates a dsRNA–STING–interferon stress axis that potentiates response to PD–1 checkpoint blockade in prostate cancer[J]. *Nat Cancer*, 2021, 2(4): 444–456. DOI: [10.1038/s43018-021-00185-w](https://doi.org/10.1038/s43018-021-00185-w).
  - 8 Jain P, Ballare C, Blanco E, et al. PHF19 mediated regulation of proliferation and invasiveness in prostate cancer cells[J]. *Elife*, 2020, 9: e51373. DOI: [10.7554/eLife.51373](https://doi.org/10.7554/eLife.51373).
  - 9 Yang YA, Yu J. EZH2, an epigenetic driver of prostate cancer[J]. *Protein Cell*, 2013, 4(5): 331–341. DOI: [10.1007/s13238-013-2093-2](https://doi.org/10.1007/s13238-013-2093-2).
  - 10 Park SH, Fong KW, Mong E, et al. Going beyond polycomb: EZH2 functions in prostate cancer[J]. *Oncogene*, 2021, 40(39): 5788–5798. DOI: [10.1038/s41388-021-01982-4](https://doi.org/10.1038/s41388-021-01982-4).
  - 11 Ghamlouch H, Boyle EM, Blaney P, et al. Insights into high–risk multiple myeloma from an analysis of the role of PHF19 in cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 380. DOI: [10.1186/s13046-021-02185-1](https://doi.org/10.1186/s13046-021-02185-1).
  - 12 Lu R, Wang GG. Tudor: a versatile family of histone methylation 'readers'[J]. *Trends Biochem Sci*, 2013, 38(11): 546–555. DOI: [10.1016/j.tibs.2013.08.002](https://doi.org/10.1016/j.tibs.2013.08.002).
  - 13 Zhu ZY, Tang N, Wang MF, et al. Comprehensive pan–cancer genomic analysis reveals PHF19 as a carcinogenic indicator related to immune infiltration and prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 781087. DOI: [10.3389/fimmu.2021.781087](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.781087).
  - 14 Deng Q, Hou J, Feng L, et al. PHF19 promotes the proliferation, migration, and chemosensitivity of glioblastoma to doxorubicin through modulation of the SIAH1/β–catenin axis[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(11): 1049. DOI: [10.1038/s41419-018-1082-z](https://doi.org/10.1038/s41419-018-1082-z).
  - 15 Ren Z, Ahn JH, Liu H, et al. PHF19 promotes multiple myeloma tumorigenicity through PRC2 activation and broad H3K27me3 domain formation[J]. *Blood*, 2019, 134(14): 1176–1189. DOI: [10.1182/blood.2019000578](https://doi.org/10.1182/blood.2019000578).
  - 16 Shan J, Al–Muftah MA, Al–Kowari MK, et al. Targeting Wnt/EZH2/microRNA–708 signaling pathway inhibits neuroendocrine differentiation in prostate cancer[J]. *Cell Death Discov*, 2019, 5: 139. DOI: [10.1038/s41420-019-0218-y](https://doi.org/10.1038/s41420-019-0218-y).
  - 17 Carver BS, Chapinski C, Wongvipat J, et al. Reciprocal feedback regulation of PI3K and androgen receptor signaling in PTEN–deficient prostate cancer[J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(5): 575–586. DOI: [10.1016/j.ccr.2011.04.008](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.04.008).
  - 18 Graupera M, Guillermet–Guibert J, Foukas LC, et al. Angiogenesis selectively requires the p110alpha isoform of PI3K to control endothelial cell migration[J]. *Nature*, 2008, 453(7195): 662–666. DOI: [10.1038/nature06892](https://doi.org/10.1038/nature06892).
  - 19 Zhu S, Jiao W, Xu Y, et al. Palmitic acid inhibits prostate cancer cell proliferation and metastasis by suppressing the PI3K/Akt pathway[J]. *Life Sci*, 2021, 286: 120046. DOI: [10.1016/j.lfs.2021.120046](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.120046).
  - 20 Huang Q, Li J, Xing J, et al. CD147 promotes reprogramming of glucose metabolism and cell proliferation in HCC cells by inhibiting the p53–dependent signaling pathway[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(4): 859–866. DOI: [10.1016/j.jhep.2014.04.035](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.04.035).
  - 21 Abraham AG, O'Neill E. PI3K/Akt–mediated regulation of p53 in cancer[J]. *Biochem Soc Trans*, 2014, 42(4): 798–803. DOI: [10.1042/bst20140070](https://doi.org/10.1042/bst20140070).
  - 22 Stindt MH, Muller PA, Ludwig RL, et al. Functional interplay between MDM2, p63/p73 and mutant p53[J]. *Oncogene*, 2015, 34(33): 4300–4310. DOI: [10.1038/onc.2014.359](https://doi.org/10.1038/onc.2014.359).
  - 23 Iwakuma T, Lozano G. MDM2, an introduction[J]. *Mol Cancer Res*, 2003, 1(14): 993–1000. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14707282/>.
  - 24 Calabrò V, Mansueto G, Parisi T, et al. The human MDM2

- oncoprotein increases the transcriptional activity and the protein level of the p53 homolog p63[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(4): 2674–2681. DOI: [10.1074/jbc.M107173200](https://doi.org/10.1074/jbc.M107173200).
- 25 Kadakia M, Slader C, Berberich SJ. Regulation of p63 function by Mdm2 and MdmX[J]. *DNA Cell Biol*, 2001, 20(6): 321–330. DOI: [10.1089/10445490152122433](https://doi.org/10.1089/10445490152122433).
- 26 Claudinot S, Sakabe JI, Oshima H, et al. Tp63-expressing adult epithelial stem cells cross lineages boundaries revealing latent hairy skin competence[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5645. DOI: [10.1038/s41467-020-19485-3](https://doi.org/10.1038/s41467-020-19485-3).
- 27 Parsons JK, Saria EA, Nakayama M, et al. Comprehensive mutational analysis and mRNA isoform quantification of TP63 in normal and neoplastic human prostate cells[J]. *Prostate*, 2009, 69(5): 559–569. DOI: [10.1002/pros.20904](https://doi.org/10.1002/pros.20904).
- 28 Yang A, Kaghad M, Wang Y, et al. p63, a p53 homolog at 3q27–29, encodes multiple products with transactivating, death-inducing, and dominant-negative activities[J]. *Mol Cell*, 1998, 2(3): 305–316. DOI: [10.1016/s1097-2765\(00\)80275-0](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(00)80275-0).
- 29 Signoretti S, Waltregny D, Dilks J, et al. p63 is a prostate basal cell marker and is required for prostate development[J]. *Am J Pathol*, 2000, 157(6): 1769–1775. DOI: [10.1016/s0002-9440\(10\)64814-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)64814-6).
- 30 Di Giacomo V, Tian TV, Mas A, et al.  $\Delta$ Np63 $\alpha$  promotes adhesion of metastatic prostate cancer cells to the bone through regulation of CD82[J]. *Oncogene*, 2017, 36(31): 4381–4392. DOI: [10.1038/onc.2017.42](https://doi.org/10.1038/onc.2017.42).
- 31 Lee DK, Liu Y, Liao L, et al. Neuroendocrine prostate carcinoma cells originate from the p63-expressing basal cells but not the pre-existing adenocarcinoma cells in mice[J]. *Cell Res*, 2019, 29(5): 420–422. DOI: [10.1038/s41422-019-0149-4](https://doi.org/10.1038/s41422-019-0149-4).
- 32 He Y, Hooker E, Yu EJ, et al. Androgen signaling is essential for development of prostate cancer initiated from prostatic basal cells[J]. *Oncogene*, 2019, 38(13): 2337–2350. DOI: [10.1038/s41388-018-0583-7](https://doi.org/10.1038/s41388-018-0583-7).

收稿日期: 2024 年 01 月 03 日 修回日期: 2024 年 02 月 07 日  
本文编辑: 桂裕亮 曹越

引用本文: 明道靖, 郭梦梦, 张晋辉, 等. 前列腺癌中PI3K/AKT通路调控*PHF19*基因表达的机制研究[J]. 医学新知, 2024, 34(2): 121–128. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202401008](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202401008)  
Ming DJ, Guo MM, Zhang JH, et al. Mechanism research of PI3K/AKT pathway regulating *PHF19* gene expression in prostate cancer[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2024, 34(2): 121–128. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202401008](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202401008)