

前列腺癌雄激素受体和 PI3K/Akt 信号通路相互作用研究进展 *

于殿君 孙晓文[△] 施云峰 刘世博

(上海交通大学附属第一人民医院 泌尿外科 上海 200080)

摘要 前列腺癌的发生、进展依赖于雄激素,因此去势手术成为治疗晚期前列腺癌的标准疗法。但是去势后大多前列腺癌最终将转化为雄激素非依赖性前列腺癌,甚至进展为激素难治性前列腺癌,使得肿瘤的进展不受低水平雄激素的影响。即使如此,大多数激素非依赖性前列腺癌,依然阳性表达雄激素受体。因而雄激素受体在前列腺癌发生发展中起着重要作用。而 PI3K/Akt 信号通路能够通过维持细胞生存、抑制细胞凋亡、促进细胞代谢及血管生成等促进前列腺癌进展。本综述旨在总结前人研究,阐述雄激素受体和 PI3K/Akt 信号通路之间相互作用关系。研究表明 Akt 信号通路能够正性或者负性调控 AR 蛋白表达、蛋白的稳定性及其转录活性,从而维持细胞的生存、代谢。而 AR 即可以通过基因转录途径抑制 Akt 活化又能通过非转录基因途径激活 Akt 及其下游蛋白。因此,AR 和 Akt 信号通路相互协同促进前列腺癌的发生及其向雄激素非依赖性前列腺癌进展。

关键词 雄激素受体;前列腺癌;Akt

中图分类号:R737.25 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2011)01-180-04

Research Progress in Interaction of Androgen Receptor and PI3K/Akt Pathway in Prostate Cancer*

YU Dian-jun, SUN Xiao-wen[△], SHI Yun-feng, LIU Shi-bo

(Department of urology, Shanghai Jiao Tong University affiliated first people's hospital, Shanghai 200080, China)

ABSTRACT: The growth of prostate cancer dependent on androgen, however most of prostate cancer may result in progression to androgen independence after ADT (androgen deprived therapy). Even so androgen receptors express in majority of androgen independent prostate cancer. Therefore androgen receptor is important in the progression of prostate cancer. The Akt signaling pathway promotes the aggressive of prostate cancer, by the maintenance of cell survival, cell metabolism and angiogenesis, inhibiting apoptosis. In this review, we described interaction between androgen receptor and the Akt signaling pathways by summarizing previous research. Akt signaling pathway can be positive or negative regulation of AR protein expression, and its stability and transcriptional activity, thereby maintaining cell survival, metabolism. In addition, androgens regulate the Akt pathway by both genomic and non-genomic effects. The synergy between Akt and AR signaling that is sufficient to initiate and progress native adult murine prostatic epithelium to frank carcinoma and override the effect of androgen ablation.

Key words: Prostate cancer ; Androgen receptor ; PI3K ; Akt

Chinese Library Classification(CLC): R737.25 Document code: A

Article ID:1673-6273(2011)01-180-04

前列腺癌是威胁中老年男性健康的常见肿瘤。在美国成年男性人群中,前列腺癌发病率已超过肺癌死亡率仅次于肺癌成为首位危害男性健康的肿瘤^[1]。尽管中国前列腺癌的发病率低于西方国家,但是近年来呈上升趋势。以上海为例,前列腺癌每年新发病例数由 1984-1989 年的 1.833 人/10 万人口上升至 2005 年的 9.59 人/10 万人口^[2]。

自从 Huggins 和 Hodges 首先报道了去势能够延缓前列腺癌的进展,手术或者药物去势成为治疗局限晚期前列腺癌和转移及复发前列腺癌的一个主要手段。大多数患者早期对内分泌治疗十分敏感,但是随着治疗时间推移几乎所有患者都将逐渐发展为激素非依赖性前列腺癌 (androgen independent prostate cancer, AIPC),甚至进展成为激素难治性前列腺癌 (hormone refractory prostate cancer, HRPC) 使得癌细胞增殖加速不受低雄激素水平抑制导致肿瘤进展或转移^[3]。虽然雄激素非依赖性

前列腺癌的患者可行二线内分泌治疗或者化疗,但是目前为止还没有有效地方法来治疗雄激素非依赖性前列腺癌。

雄激素通过与前列腺细胞内雄激素受体 (androgen receptor, AR) 结合调节细胞的生长、分化、凋亡。雄激素受体属于类固醇核受体家族具有转录因子活性,作为目前前列腺癌进展和疗效的一个重要指标的 PSA 便是其目的基因之一^[4]。大多数前列腺癌,无论是原发肿瘤还是转移灶,低级别的还是高级别的,即使在大多数的雄激素非依赖性前列腺癌 (AIPC) 中细胞核内都阳性表达雄激素受体^[5]。雄激素非依赖性前列腺癌的发生和雄激素受体异常激活相关,其中包括雄激素受体和 PI3K/Akt 信号通路相互作用。

以往研究表明 Akt 信号通路在前列腺癌的发生发展中有重要地位。抑癌基因 PTEN 失活在前列腺癌中是普遍现象,这导致 Akt 信号通路的持续激活。多个前列腺癌细胞系实验证

* 基金项目 国家自然科学基金(30600618)

作者简介:于殿君(1986-),男,硕士,从事泌尿生殖系统肿瘤基础与临床研究。E-MAIL: xianjun.yu@gmail.com

[△]通讯作者:孙晓文 E-mail: sunxiaow1973@163.com

(收稿日期:2010-10-08 接受日期:2010-10-31)

明, Akt 的激活和前列腺癌进展为 AIPC 相关。经活性炭处理后的血清几乎不含雄激素, Murillo 等^[6] 人将雄激素依赖的 LNCaP 细胞长期培养在活性炭处理的血清上导致 Akt 持续活化, 培养出雄激素非依赖的细胞株。Mikhailova 等人的研究表明同样条件下, LNCaP 细胞的雄激素非依赖的亚型 C4-2 细胞较 LNCaP 细胞 Akt 的激活更强。活化 Akt 和前列腺癌临床特性相关, 有学者研究表明活化的 Akt 在低分化的前列腺癌上较高分化及中分化的前列腺癌的比例明显增高^[7]。另有研究发现 Akt 的激活程度和前列腺癌的预后明显正相关^[8]。

这些实验都表明 Akt 信号通路和 AR 激活有关, 而二者的相互作用可能与前列腺癌的发生、进展及前列腺癌向雄激素非依赖性转变密切相关。本综述旨在总结以往研究成果, 阐述 Akt 信号通路及 AR 相关信号通路以及两者相互作用在前列腺癌中发生发展中的作用。

1 Akt 信号通路结构特性

1.1 PI3K/Akt 信号通路活化及其前列腺癌重要作用

Akt 上游蛋白 PI3K 由催化亚基和调控亚基组成, 其催化亚基至少有三种即 p110 α 、p110 β 和 p110 δ , 调控亚基至少有五种 p85 α 、p85 β 、p55 α 、p55 γ 、p50 α 。内皮生长因子(EGF)、胰岛素样生长因子(IGF)、胰岛素等与相应受体结合能够激活 Akt 信号通路, 维持细胞的生存和增殖。还有一些蛋白如 HER2/neu 等能够通过非配体结合方式使受体酪氨酸激活, 使得受体能够和 p85 α 调控亚基相结合使其磷酸化, 活化的 p85 α 激活催化亚基从而催化 PIP2 转化为 PIP3, PIP3 通过磷酸化 PDK1 和 PDK1 来激活 Akt 信号通路^[7]。抑癌基因 PTEN 能够抑制 PIP3 活化从而阻止 PI3K 下游蛋白 Akt 激活。Akt 蛋白的激活已经被证实和前列腺癌的进展及雄激素非依赖相关^[9]。Akt 是一种丝氨酸/酪氨酸激酶, 因为其催化区和 PKA 及 PKC 相似亦被称为 PKB。人体内 Akt 家族有三个成员即 Akt1、Akt2、Akt3, 其中 Akt1 和 Akt2 广泛表达而 Akt3 只在前列腺等少部分组织中表达。AKT1/AKT2 基因的扩增在胰腺癌、卵巢癌、胃癌标本中被发现, 但是在前列腺癌中目前没有发现这些基因的扩增。

1.2 Akt 蛋白结构特性

Akt 蛋白可分为三部分即 N 末端的 PH 区、一个催化基团和一个 C 末端的调控区^[10]。PIP3 通过激活 PDK-1 间接激活 Akt 蛋白, 也可直接和 Akt 的 PH 区相互作用使 Akt 蛋白聚集到细胞膜的内表面引起 Akt 蛋白构象改变, 导致激酶激活区在 Thr308 位点发生的磷酸化。而 Akt 蛋白的全面激活依赖于 C 末端调控区域的 Ser473 位点的磷酸化, 磷酸化的 Akt 蛋白从细胞膜上脱落后转移到细胞核及细胞器中活化并调节多种蛋白的功能。

在正常前列腺中细胞增殖和凋亡处于一种动态平衡, 前列腺癌细胞的过度生长由增殖率的升高及凋亡率的下降所造成的。所有的这些过程都由 Akt 来调控, 而且细胞分化、细胞代谢等过程也是由 Akt 来调控的^[11]。Akt 下游蛋白至少有 24 个, 包括 BAD、GSK3、IkB 激酶、mTOR、FOXO 家族等。这些底物和 Akt 调控的细胞生存、细胞周期等密切相关。

2 Akt 信号通路在癌症发生发展中的作用

2.1 活化 Akt 抑制细胞凋亡、维持细胞的生存

FOXO 是 Akt 调控的细胞生存的一个重要底物, 它是一个转录因子, 调节前凋亡基因如 BIM、FAS 等转录活性。FOXO 家族包括 FOXO1、FOXO3a、FOXO4 等, 他们均通过多个丝氨酸/苏氨酸位点磷酸化而失活。Akt 蛋白可使之磷酸化从而抑制其转录活性并导致其蛋白降解^[12]。一项前列腺癌的临床标本的研究表明 FOXO1a 检出率在前列腺癌中较正常前列腺降低了 31%到 34%。由于 PTEN 的缺失使得前列腺癌细胞株 LNCaP 中 Akt 蛋白持续激活, 导致了 FOXO 因子的失活^[13]。

GSK3 β 是 Akt 蛋白另外一个重要的下游蛋白, 它是一种广泛分布于各个细胞中丝氨酸/苏氨酸激酶。GSK3 β 通过降解 β -catenin, 在 Wnt 信号通路中有着重要作用。Akt 能够磷酸化 GSK3 β 并抑制其作用, 维持 β -catenin 稳定并促使其核内转运, 从而导致 TCF/LEF-1 激活并促使 Cyclin D 等多个基因转录。

BAD 是凋亡分子 BCL-2 家族中的一员, 它能够和生存因子 BCL-XL 结合形成无功能复合体导致细胞发生凋亡。而 Akt 通过磷酸化 BAD 阻止其与 BCL-XL 的结合而抑制细胞凋亡^[14]。再者 Akt 抑制 BCL-2 家族中另外一个凋亡分子作用, 避免半胱天冬酶 3(caspase 3)的激活可抑制细胞凋亡^[15]。

2.2 Akt 信号通路和细胞代谢的关系

在肝脏、骨骼肌等组织中, 胰岛素能够通过信号通路的级联反应影响细胞的代谢。Akt 信号通路亦可以通过胰岛素受体激活参与这个级联反应。GLUT1 在大多数细胞中都存在的, 是负责糖转运主要蛋白。活化的 Akt 能够增强 GLUT1 的转录和促进其向细胞膜上转移, 从而增强细胞糖酵解作用, 使得细胞能够在应急状态(比如生长因子缺失)时向线粒体提供原料为细胞提供能量维持细胞存活^[16]。

2.3 Akt 和细胞周期

P21 是一个肿瘤抑制因子, P53 的目的基因。当发生 DNA 损伤等原因所致的抑制信号激活 P53 使其和 P21 结合能够抑制细胞周期。活化 Akt 能够磷酸化 p21 从而抑制其核内结合过程, 导致细胞周期停滞的消失^[17]。同样的方式见于另外一个肿瘤抑制因子 P27^[18]。体内实验证实 Akt 导致的游离 P27 蛋白的减少和前列腺种植瘤的生长加强成正比^[19]。

2.4 Akt 和血管生成

Akt 能够影响肿瘤细胞微环境如细胞外基质和血管生长因子等。Maroulakou 等人描述 Akt 通过刺激肿瘤细胞分泌基质内金属蛋白酶 9 导致肿瘤细胞侵袭力的增强^[20]。另有研究表明 Akt 介导了 VEGF 刺激的内皮细胞的增殖, Akt 的活化能够促进肿瘤血管生成。在 PTEN 缺失的前列腺癌组织中其微血管密度是增加的, 而将 PTEN 导入 PC3 和 LNCaP 等 PTEN 表达阴性的细胞其分泌 VEGF 增多^[21]。而在内皮细胞中 Akt 能够通过磷酸化内皮细胞一氧化氮合酶刺激 NO 合成从而促进血管生成^[22]。

2.5 Akt 在前列腺癌中的临床意义

Akt 蛋白表达量增多和磷酸化水平升高与雄激素非依赖性前列腺癌相关, 并与前列腺癌侵袭性成正比。Ayala^[23]的一项组织芯片结果表明磷酸化 Akt 和前列腺癌的复发可能相关, 即使是在 Gleason 评分在 6-7 分的患者这个相关性依然存在。在非肿瘤组织中 Akt 磷酸化也能预测前列腺癌的预后, 并且 Akt 在胞浆和核的定位不同前列腺癌患者的预后亦不同。Kreisberg 的一项研究表明磷酸化 Akt 增加和前列腺癌根治术后 5 年内

PSA 复发相关^[24]。

3 Akt 信号通路 与 AR 的相互作用

3.1 Akt 信号通路对雄激素受体的作用

AR 和 Akt 在前列腺癌发生发展中都具有重要作用。以往研究表明 AR 的转录活性及其稳定性甚至 AR 的表达都是由 PI3K/Akt 信号通路所调控的^[25]。通过干扰 Akt RNA 或者通过 PI3K 阻断剂抑制 Akt 信号通路活化均会导致 HER2/neu 激活的 AR 信号通路失活,而且此作用不受雄激素影响。PI3K 抑制剂 LY294002 能够拮抗 IL-4 刺激的 PSA 表达和其他 AR 相关信号通路。Akt 还可作用于雄激素受体转录后的修饰过程,从而影响雄激素受体功能及其稳定性^[26]。一项体外研究显示抑制 Akt 信号通路使 AR 表达量下降,说明 Akt 对 AR 的表达是必不可少的^[27]。将 AR 基因导入 AR 阴性的 DU145 细胞后发现 AR 的乙酰化在 Akt 调控的 AR 转录活性中起着重要作用^[28]。

高浓度雄激素环境下雄激素将诱导细胞发生凋亡,而激活的 Akt 能够通过多种方式抑制这个过程。在高雄激素环境下, Akt 能够抑制 AR 和 AR 共调节子相互作用。此外, Akt 通过与结合蛋白连接,活化其 APPL 区从而抑制 LNCaP 细胞 AR 转录活性^[29]。而在 COS-1 细胞中,高浓度雄激素刺激 Akt 激活蛋白酶体-泛素化途径 AR 降解。综上所述,在生理浓度下 AR 刺激细胞生存和生长, Akt 刺激 AR 转录活性和 AR 表达。而在高浓度雄激素水平下, AR 抑制细胞生长抑制、促进细胞凋亡, Akt 则抑制 AR 功能、并使其降解。因此,虽然 AR 对不同雄激素水平反应不同,但是 Akt 只有一个功能那就是维系细胞生存。

3.2 雄激素受体对 Akt 磷酸化的调控

大量的实验表明, Akt 信号通路被雄激素及雄激素受体通过基因转录途径和非基因转录途径所调控。AR 与 PI3K 的 p85 亚基相互作用,通过非基因转录途径激活 PI3K,并上调 Akt 磷酸化^[30]。因此,通过非基因转录途径 AR 正性调节 Akt 活性,这也是雄激素受体促进细胞生存、生长的一个新的途径。在一项实验中,研究者将 AR 阴性的前列腺癌 PC-3 细胞导入野生型雄激素受体,结果 EGF 刺激的活化 Akt 下降了,用人工合成雄激素 R1881 刺激后 Akt 磷酸化水平进一步下降^[31]。因此, AR 对 EGFR 激活的 Akt 是负性调节的。AR 通过非基因转录途径正性调节 Akt 激活,而通过基因转录途径负性调控 Akt。

最近一项研究表明 Akt 和 AR 相互协同促进成年小鼠前列腺癌的发生及进展,并且去势手术不能抑制这个过程。在这项研究中,研究者将 Akt 和 AR 基因共同或者分别导入正常小鼠前列腺上皮中,然后将其与泌尿生殖窦(urogenital sinus mesenchymal, UGM)细胞共培养后将细胞种植到裸鼠肾包膜内。结果显示将 Akt 和 AR 共同导入小鼠体内模型和单独导入 Akt 或者 AR 的小鼠相比较,能够产生积更大、增殖能力更强前列腺癌。作者认为此过程中 AR 的基因转录途径和非基因转录途径都起着重要作用。而且高表达的 AR 能够促使迷行的前列腺细胞再生。而 AR 和 Akt 的协同作用是前列腺癌上皮转变成雄激素非依赖而雄激素受体依赖的前列腺癌是必不可少的因素^[32]。

3.3 AR 通过基因转录途径和非基因转录途径调控 Akt

如前所述, Akt 调控 AR 转录翻译、稳定性和其转录活性。同时, AR 也能调控 Akt 的活化。有学者将野生型的 AR 导入

AR 阴性的前列腺癌细胞株 PC-3 中,结果转基因细胞的恶性程度下降, EGF 刺激的活化的 Akt 下降,而且当给予雄激素刺激后,这种作用变的更加明显。HER-2/neu 是 EGFR 家族成员,它是 PI3K/Akt 的上游蛋白,在 AR 阴性的前列腺癌中的表达高于 AR 阳性的前列腺癌的。因此 AR 的转录活性对 PI3K/Akt 信号通过是负性调控的。

AR 负性调控 Akt 另一个证据来源于一项小鼠的体内实验。在这个实验中, AR 的核内定位和 Akt 磷酸化呈现负相关的。并且随着前列腺癌的进展,细胞核内与胞浆的 AR 比率逐渐下降,最高比率出现在前列腺增生阶段,而最低比率是在低分化的前列腺癌中。但是磷酸化 Akt 的表达正好相反,随着肿瘤进展其阳性率是升高的。而且有实验证实 Akt 抑制剂联合抗雄药物治疗前列腺癌比单独用药更有效。

AR 不但能通过配体依赖的基因转录途径调控 Akt 并且通过非基因转录途径正性调控 Akt。非基因转录途径是对转录/翻译抑制剂是不敏感的,而且能够在数秒内快速反应。多篇文献证实雄激素能够增强 PI3K 的活性并增强 Akt 的磷酸化^[28,30]。雄激素能够通过 AR 快速激活刺激 NIH3T3 细胞 PI3K/Akt 信号通路,且此过程不依赖于其转录活性^[34]。在此试验中发现 NIH3T3 细胞的 AR 不进入细胞核,因此雄激素不能通过基因转录途径来调控 Akt,所以雄激素可通过 AR 的非基因转录途径作用于 Akt。在这些细胞中低浓度的雄激素(0.01nM 的 R1881)便能刺激 AR 激活 Src 和 PI3K,导致细胞进入 S 期。AR siRNA 能抑制雄激素刺激的 Akt 的磷酸化,因此此过程是依赖于 AR 的。配体依赖的非基因转录途径是通过 AR 与 PI3K 的调控亚基 p85 α 的相互作用,导致 Akt 的下游蛋白如 BAD 等磷酸化,而发挥其抗凋亡作用。此外, PLC、G 蛋白、Src 激酶等都参与 AR 对 Akt 的激活。

基因转录途径和非基因转录途径差异在于,非基因转录途径是快速激活短暂存在的,而基因转录途径激活慢但是作用更持久。正常前列腺中 Akt 的磷酸化是低水平的^[7]。在这种环境下,雄激素通过非基因转录途径激活的 Akt 起到维持细胞生存的作用,而基因转录途径或许通过在其他水平上发挥作用。AR 表达通过其基因转录途径抑制 EGFR 和 HER-2/neu 所激活的 Akt。去势时这种抑制作用减弱导致了活化的 Akt 增多,所以这就成为去势后前列腺癌细胞产生激素抵抗的原因。因此无论是 AR 的基因转录途径还是非基因转录途径对 Akt 和 AR 的协同作用都是必不可少的,他们共同作用促进前列腺细胞从正常到恶性转变,并进展为激素非依赖性而 AR 依赖的前列腺癌。

4 小结与展望

Akt 信号通路和 AR 在前列腺癌的发生发展中以及向雄激素非依赖性前列腺癌的进展中均发挥着重要作用。Akt 信号通路能够正性或者负性调控 AR 蛋白表达、蛋白稳定性及转录活性,从而维持细胞的生存、代谢。而 AR 即可以通过基因转录途径抑制 Akt 活化又能通过非转录基因途径激活 Akt 信号通路。AR 和 Akt 相互协同促进前列腺癌的发生及其向雄激素非依赖性前列腺癌进展。

前列腺癌的发病、进展是一个多基因、多步骤、多种信号通路之间相互作用的结果。因此在前列腺癌的治疗中,均会出现单一化疗及去势治疗抵抗的患者。联合多种抑制剂或者寻找作

用于多种信号通路,多靶点治疗新药将为前列腺癌治疗提供新的治疗策略。再者由于每个前列腺癌患者细胞构成比率的差异,不同患者对同一种药物反应不同,应当给予个性化治疗。

参考文献(Reference)

- [1] Calabro F, Sternberg CN. Current Indications for Chemotherapy in Prostate Cancer Patients[J]. Eur Urol, 2007,51(1):17-26
- [2] Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer Statistics, 2004 [J]. CA Cancer J Clin, 2004,54(1): 8-29
- [3] 徐志兵,王国民,孙立安,等.上海市区前列腺癌发病情况调查分析[J].中国临床医学, 2003,10(3):344-346
Xu ZB, Wang GM, SUN LA, et al. The Incidence of Prostatic Carcinoma in Shanghai [J]. Clinical Medical Journal of China, 2003,10(3): 344-346
- [4] 那彦群主编. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南 2007 版[M].北京:人民卫生出版社, 2007.64-87
Na YQ ed.Guidelines for diagnosis and therapy of urologic diseases of China[M]. People's Medical Publishing House Beijing, 2007:64-87
- [5] Culig Z, Klocker H, Bartsch G, et al. Androgen receptors in prostate cancer[J]. J Urol, 2003, 170(1), 1363-1369
- [6] Murillo H, Huang H, Schmidt L, et al. Role of PI3K signaling in survival and progression of LNCaP prostate cancer cells to the androgen refractory state. [J]. Endocrinology, 2001,142(2): 4795-4805
- [7] Malik S, Brattain M., Ghosh, P et al. Immunohistochemical demonstration of phospho-Akt in high Gleason grade prostate cancer [J]. Clin. Cancer Res, 2002, 8(2), 1168-1171
- [8] Kreisberg J, Malik S, Kreisberg S, et al. Phosphorylation of Akt (Ser473) is an excellent predictor of poor clinical outcome in prostate cancer[J]. Cancer Res, 2004, 64(2), 5232-5236
- [9] Graff J, Konicek B, McNulty A et al.Increased AKT activity contributes to prostate cancer progression by dramatically accelerating prostate tumor growth and diminishing p27Kip1 expression[J]. J Biol Chem, 2000, 275(2), 24500-24505
- [10] Peterson R, Schreiber L, Kinase phosphorylation: Keeping it all in the family[J]. Curr. Biol, 1999, 9(2), 521-524
- [11] Denmeade R, Lin X, Isaacs J. Role of programmed (apoptotic) cell death during the progression and therapy for prostate cancer [J]. Prostate, 1996, 28(3), 251-265
- [12] Brunet A, Bonni A, Zigmond M et al. Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor [J]. Cell, 1999, 96(3), 857-868
- [13] Dong X, Chen C, Sun X et al. FOXO1A is a candidate for the 13q14 tumor suppressor gene inhibiting androgen receptor signaling in prostate cancer[J].Cancer Res,2006, 66(1),6998-7006
- [14] Datta S, Dudek H,Tao X. et al. Akt phosphorylation of BAD couples survival signals to the cell-intrinsic death machinery [J]. Cell, 1997, 91(1), 231- 241
- [15] Yamaguchi H, Wang H. The protein kinase PKB/Akt regulates cell survival and apoptosis by inhibiting Bax conformational change[J]. Oncogene, 2001, 20(2), 7779-7786
- [16] Plas D, Talapatra S, Edinger A et al. Akt and Bcl-xL promote growth factor-independent survival through distinct effects on mitochondrial physiology[J]. J. Biol. Chem, 2001, 276(5), 12041-12048
- [17] Zhou B, Hung M. Novel targets of Akt, p21 (Cipl/WAF1), and MDM2. Semin. [J]. Oncol, 2002, 29(2): 62-70
- [18] Viglietto G, Motti M, Bruni P et al. Cytoplasmic relocation and inhibition of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27 (Kip1) by PKB/Akt- mediated phosphorylation in breast cancer [J]. Nat Med, 2002, 8(4):1136-1144
- [19] Graff J, Konicek B, Wang Z et al. Increased AKT activity contributes to prostate cancer progression by dramatically accelerating prostate tumor growth and diminishing p27Kip1 expression[J]. J. Biol. Chem, 2000, 275(1):24500-24505
- [20] Thant A, Nawa A, Kikkawa F, et al. Fibronectin activates matrix metalloproteinase-9 secretion via the MEK1-MAPK and the PI3K-Akt pathways in ovarian cancer cells [J]. Clin Exp Metastasis, 2000, 18(3) 423-428
- [21] Koul D, Shen R, Garyali A et al. MMAC/PTEN tumor suppressor gene regulates vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis in prostate cancer[J]. Int J Oncol, 2002, 21(3): 469-475
- [22] Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, et al. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation [J]. Nature, 1999, 399(1), 601- 605
- [23] Ayala G, Thompson T, Yang G, et al. High levels of phosphorylated form of Akt-1 in prostate cancer and non-neoplastic prostate tissues are strong predictors of biochemical recurrence [J]. Clin. Cancer Res, 2004, 10(4):6572-6578
- [24] Kreisberg J, Malik S, Prihoda T, et al. Phosphorylation of Akt (Ser473) is an excellent predictor of poor clinical outcome in prostate cancer[J]. Cancer Res, 2004, 64(4):5232-5236
- [25] Lin H, Yeh S, Kang H, Chang C. Akt suppresses androgen-induced apoptosis by phosphorylating and inhibiting androgen receptor [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(1), 7200-7205
- [26] Reddy G, Barrack E, Dou P et al. Regulatory processes affecting androgen receptor expression, stability, and function: potential targets to treat hormone-refractory prostate cancer[J]. J. Cell Biochem, 2006, 98 (3), 1408-1423
- [27] Manin M, Baron S, Goossens K et al. Androgen receptor expression is regulated by the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway in normal and tumoral epithelial cells[J]. Biochem J, 2002, 366(2):729-736
- [28] Fu M, Rao M, Wu K et al.The androgen receptor acetylation site regulates cAMP and AKT but not ERK-induced activity [J]. J Biol. Chem, 2004 ,279(8): 29436-29449
- [29] Yang L, Lin H, Altuwajri C et al. APPL suppresses androgen receptor transactivation via potentiating Akt activity[J]. J Biol Chem, 2003, 278(3): 16820-16827
- [30] Baron S, Manin M, Beaudoin C, et al. Androgen receptor mediates non-genomic activation of phosphatidylinositol 3-OH kinase in androgen-sensitive epithelial cells [J]. J Biol Chem, 2004, 279 (6): 14579-14586
- [31] Bonaccorsi L, Marchiani S, Muratori M et al. Signaling mechanisms that mediate invasion in prostate cancer cells[J]. Ann. N Y Acad. Sci, 2004, 1028(1), 283-288
- [32] Xin L, Teitell M, Lawson A et al. Progression of prostate cancer by synergy of AKT with genotropic and nongenotropic actions of the androgen receptor[J]. Proc. Natl Acad Sci USA, 2006, 103(2):7789-7794
- [33] Liao Z., Wang S, Boileau T et al .Increased phospho-AKT is associated with loss of the androgen receptor during the progression of N-methyl-N-nitrosourea-induced prostate carcinogenesis in rats [J]. Prostate, 2005, 64(3) 186-199
- [34] Castoria G, Lombardi M., Barone M et al.Rapid signalling pathway activation by androgens in epithelial and stromal cells [J]. Steroids, 2004, 69(3):517-522