

## 论著·基础研究

## 赖氨酸去甲基化酶5C对肾癌转移的作用研究

陈宁黛, 周冰倩, 陈哲逸, 陈诗宇, 郑英霞

上海交通大学医学院附属新华医院检验科, 上海 200082

**[摘要]** **目的**·研究失活的蛋白赖氨酸去甲基化酶5C (lysine demethylase 5C, KDM5C) 对肾透明细胞癌迁移、侵袭的作用, 分析它调控的基因, 探索其失活后促癌的机制。**方法**·使用慢病毒构建KDM5C稳定敲除的人肾透明细胞癌786-O、Caki-1细胞株, 通过Transwell小室观察肾癌细胞KDM5C敲除后迁移、侵袭的变化, 蛋白质印迹法检测上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 相关蛋白表达的变化; 用786-O Control-sg、KDM5C-sg 2组细胞RNA测序数据和癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 公共数据库做差异基因分析、功能通路富集分析, 进一步探索KDM5C缺失后的促癌机制。根据EMT基因集筛选出测序数据中上调的EMT相关基因, 并通过生存分析、单因素COX分析对基因进行初步筛选, 最后通过LASSO回归分析、风险森林模型进一步筛选与KDM5C敲除后表型高度相关的基因。**结果**·KDM5C敲除后786-O和Caki-1细胞较对照组细胞表现出较为明显的迁移和侵袭表型 ( $P=0.000$ )。TCGA数据库分析表明肾癌患者KDM5C突变会导致患者的预后情况变差 ( $P=0.042$ )。RNA测序分析表明KDM5C敲除后可能通过影响黏附相关分子、上调上皮-间充质转化相关基因。通过蛋白质印迹法检测到2组细胞在敲除KDM5C后 $\beta$ -catenin、Vimentin、Snail蛋白表达水平均发生上调。最后将生存分析、单因素COX分析中得到的10个上调EMT基因进行LASSO回归分析、风险森林模型预测, 结果表明KDM5C可能对PLAUR基因具有调控作用。**结论**·KDM5C在肾癌中突变可通过增强肿瘤迁移和侵袭促进肾癌的发生发展。

**[关键词]** 赖氨酸去甲基化酶5C; 肾透明细胞癌; 迁移; 上皮-间充质转化**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2023.05.007 **[中图分类号]** R737.11 **[文献标志码]** A

## Effect of lysine demethylase 5C on renal carcinoma metastasis

CHEN Ningdai, ZHOU Bingqian, CHEN Zheyi, CHEN Shiyu, ZHEN Yingxia

Department of Laboratory Medicine, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200082, China

**[Abstract]** **Objective**·To investigate the effects of lysine demethylase 5C (KDM5C) on the migration and invasion of renal clear cell carcinoma, analyze the genes regulated by KDM5C and explore the mechanisms of promoting renal cell carcinoma after its inactivation. **Methods**·Lentivirus was used to construct human renal clear cell carcinoma 786-O and Caki-1 cell lines with KDM5C stable knockout. The changes of migration and invasion abilities of renal carcinoma cells were observed by Transwell assay. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) protein expression was detected by Western blotting. Differential gene analysis and functional pathway enrichment analysis were performed by using 786-O Control-sg, KDM5C-sg 2 group cell RNA sequencing data and The Cancer Genome Atlas (TCGA) public database to further explore the cancer-promoting mechanisms after KDM5C deletion. The up-regulated EMT-related genes in sequencing data were screened out according to the EMT gene set, and the genes were screened by survival analysis and univariate COX analysis. Finally, LASSO regression analysis and risk forest model were used to further screen genes highly related to the phenotype after KDM5C knockout. **Results**·After the deletion of KDM5C, both 786-O and Caki-1 cells showed significant migration and invasion phenotypes compared with control groups. Analysis of TCGA database indicated that mutation of KDM5C in renal cancer patients led to poor prognosis ( $P=0.042$ ). RNA sequencing analysis showed that KDM5C knockout may affect cell adhesion molecules and upregulate epithelial-mesenchymal transition-related genes. Western blotting detected the increased expression levels of  $\beta$ -catenin, Vimentin and Snail proteins in two kinds of cells after KDM5C knockout. Finally, ten up-regulated EMT genes were obtained by survival analysis and univariate COX analysis for LASSO regression analysis and risk forest model prediction. The results showed that KDM5C may have a regulatory effect on PLAUR gene. **Conclusion**·The mutation of KDM5C can promote the development of renal carcinoma by enhancing migration and invasion. **[Key words]** lysine demethylase 5C (KDM5C); renal clear cell carcinoma; migration; epithelial-mesenchymal transition

**[基金项目]** 国家自然科学基金 (82071753), 上海市卫生健康委员会基金 (20224Z0025)。**[作者简介]** 陈宁黛 (1997—), 女, 硕士生; 电子信箱: chenningdai@163.com。**[通信作者]** 郑英霞, 电子信箱: combi3230@163.com。**[Funding Information]** National Natural Science Foundation of China (82071753); Shanghai Municipal Health Commission Fund Support (20224Z0025).**[Corresponding Author]** ZHENG Yingxia, E-mail: combi3230@163.com.

肾癌是世界上最常见的10种癌症之一<sup>[1]</sup>,主要的组织类型有肾透明细胞癌、肾乳头状细胞癌和嫌色细胞癌。它的发病率随着年龄的增长而显著增加,男性的发病率高于女性。目前已知的肾癌的危险因素主要包括超重、高血压和吸烟等<sup>[2-3]</sup>。肾透明细胞癌是成人肾癌中最常见的类型,基因组分析表明肾透明细胞癌发生突变的基因多为表观遗传修饰基因<sup>[4]</sup>,这提示了表观遗传修饰在它的发生发展中占有不可或缺的地位。

蛋白赖氨酸去甲基化酶5C (lysine demethylase 5C, KDM5C) 是以H3K4me2、H3K4me3为底物的特异性的赖氨酸去甲基化酶,通过减少H3K4me3的水平调控靶基因的转录<sup>[5]</sup>。该基因位于X染色体上,编码的蛋白普遍表达在各种类型的细胞中,具有较低的细胞特异性。*KDM5C*基因突变见于多种肿瘤,包括前列腺癌<sup>[6]</sup>、结肠癌<sup>[7]</sup>、肾癌<sup>[8]</sup>、胃癌<sup>[9]</sup>等等。已有研究表明*KDM5C*突变可以导致异染色质非编码RNA表达异常增加,引发基因组不稳定<sup>[10]</sup>,产生更多的随机突变和染色体的缺失及异常的核型。此外,表观遗传的改变与肿瘤细胞的异常代谢息息相关。在肾透明细胞癌中,*KDM5C*的突变会改变癌细胞的糖代谢,导致糖原蓄积<sup>[8]</sup>;在胆管癌中则会改变细胞的脂肪代谢<sup>[11]</sup>。本研究拟探索敲除*KDM5C*后肾透明细胞癌出现的新表型,并结合生物信息学分析探讨敲除*KDM5C*后促进肾透明细胞癌发生发展的潜在机制,分析其与患者生存预后的相关性,为临床具有该基因突变的患者改善治疗效果提供新的思路。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验材料

**1.1.1 细胞与试剂** 肾透明细胞癌细胞786-O, Caki-1和人胚肾细胞293-T均购于中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库。

RPMI-1640培养基、DMEM培养基、McCoy's 5A培养基、胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)和谷氨酰胺GlutaMAX Supplement均购于美国Gibco公司。磷酸盐缓冲液(PBS)、0.25%胰蛋白酶溶液和青霉素-链霉素溶液(100×)均购于吉诺生物医药技术有限公司。*KDM5C*单克隆抗体、山羊抗兔和抗鼠荧光二抗购于武汉爱博泰克生物科技有限公司,上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition,

EMT)相关蛋白抗体试剂盒和 $\alpha$ 微管蛋白( $\alpha$ -tubulin)抗体购于美国CST公司。Transwell小室购于美国Corning公司。脂质体核酸转染试剂购于翊圣生物科技有限公司。TRIzol试剂购于Thermo Fisher公司, RNA测序服务由杭州联川生物技术有限公司提供。

**1.1.2 主要仪器** 恒温CO<sub>2</sub>培养箱(HERA cell 150i, 美国Thermo Fisher公司), 核酸、蛋白检测仪(NANO Drop2000, 美国Thermo Fisher公司), 蛋白电泳装置(1645050, 美国Bio-Rad公司), odyssey红外成像系统(美国LI-COR Biosciences公司), 倒置荧光相差显微镜(日本OLYMPUS公司)。

### 1.2 实验方法

**1.2.1 细胞培养** 786-O细胞使用含10%FBS、100 U/mL青霉素、100  $\mu$ g/mL链霉素和1% GlutaMAX的1640培养基进行培养。Caki-1细胞使用McCoy's 5A培养基, 含10%FBS、100 U/mL青霉素、100  $\mu$ g/mL链霉素。293-T细胞使用10%FBS、100 U/mL青霉素、100  $\mu$ g/mL链霉素的DMEM培养基进行培养。细胞的培养条件均为37℃和5%CO<sub>2</sub>。

**1.2.2 细胞中KDM5C及EMT相关蛋白的检测** 使用蛋白质印迹法(Western blotting)检测肾透明细胞癌细胞的*KDM5C*的表达情况。制备全细胞裂解液, 经过蛋白电泳、转膜、封闭、一抗、二抗孵育, 最后用Odyssey红外成像系统进行检测。一抗采用*KDM5C*抗体、 $\alpha$ -tubulin抗体、EMT相关蛋白抗体(稀释比例为1:1000); 二抗采用山羊抗兔、抗鼠荧光抗体(稀释比例为1:5000)。

**1.2.3 *KDM5C*-sg质粒构建** 通过CHOPCHOP (<http://CHOPCHOP.cbu.uib.no>) 设计sgRNA序列(*KDM5C* sgRNA:GTCGGACCCCGGCTCCATGG), 选用lentiCRISPRv1 plasmid (Addgene#49535) 作为慢病毒载体, 利用*Esp3I* (*BsmBI*) 限制性内切酶切割载体, 将载体与寡聚核苷酸序列连接, 经感受态细胞转化后用抗生素筛选菌落, 测序鉴定。

**1.2.4 慢病毒包装** 转染前1 d将293-T细胞铺板, 使用脂质体核酸转染试剂将构建好的重组质粒*KDM5C*-sg与包装质粒pMG2.D、psPAX2按2:1:2的比例与293-T细胞共同转染48 h, 收集转染48 h、72 h的富含病毒颗粒的上清液并过滤, 得到慢病毒液, 冻存于-80℃冰箱储存。

**1.2.5 构建稳定敲除 *KDM5C* 的人肾癌细胞株** 取靶细胞铺板与 6 孔板中,使其融合度达 30%~40%;按慢病毒感染复数 (multiplicity of infection, MOI) =20 加入病毒液并添加浓度为 2.5  $\mu\text{g/mL}$  凝聚胺进行感染,培养 48 h 更换培养液,并加入嘌呤霉素使其终浓度为 2  $\mu\text{g/mL}$ ,继续培养 48 h,细胞扩大培养后提取蛋白,使用 Western blotting 检测 *KDM5C* 敲除的效果。

**1.2.6 细胞迁移和侵袭能力检测** 将 *KDM5C* 敲除 (*KDM5C*-sg) 与未敲除 (Control-sg) 的 786-O、Caki-1 细胞按每孔 3 万个的数量加入 Transwell 和 Invasion 小室中,观察细胞的迁移与侵袭能力,分别重复 3 次实验。小室下层添加 500  $\mu\text{L}$  含 10%FBS 的 RPMI-1640,小室中的培养基 FBS 浓度为 1%,将小室放入 37  $^{\circ}\text{C}$ 、5% $\text{CO}_2$  的温箱中培养 24 h。经过 4% 多聚甲醛固定 10 min, PBS 洗涤 3 次,结晶紫染料染色 30 min,再用 PBS 洗涤 3 次,最后用湿润的棉签擦去小室内未迁移的肿瘤细胞,显微镜下拍照,并统计穿过小室的细胞总数,取 3 个复孔的平均值表示肿瘤细胞迁移、侵袭的能力。

**1.2.7 肾癌细胞 RNA 测序** 将 786-O Control-sg 和 786-O *KDM5C*-sg 细胞用 TRIzol 处理,每皿细胞加入 1 mL,各重复 3 份,冻于 -80 $^{\circ}\text{C}$  冰箱中后将样品送到杭州联川生物技术有限公司进行测序分析。采用 TruSeq Stranded mRNA Library Prep Kit (美国 Illumina 公司) 构建测序文库,使用 High Sensitivity DNA Kit (美国 Agilent 公司) 检测文库质量,测序平台为 Illumina Novaseq 6000 (美国 Illumina 公司)。

**1.2.8 测序数据分析** 通过 R 4.2.0 对 RNA 测序的 raw counts 数据进行清洗、分析。使用 Limma 包、edgeR 包和 Deseq2 包对 2 组细胞的基因做差异表达分析,将符合  $P<0.05$  且  $\log_2\text{FC}>1$  的基因作为上调基因; $P<0.05$  且  $\log_2\text{FC}<-1$  作为下调基因,并取交集。使用 clusterProfiler 包做 GO、KEGG 富集分析,找到差异基因富集的功能通路。使用肾癌细胞 RNA 测序找到的差异基因在 TCGA 数据库进行生存分析和单因素 COX 回归分析 ( $P<0.01$ ),使用 glmnet 包构建 LASSO 回归模型,筛选与表型相关的基因。

## 1.3 统计学方法

应用 GraphPad Prism 8.0 软件对研究数据进行统计分析。定量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,采用 Student's *t* 检验

进行组间。 $P<0.05$  表示差异具有统计学意义。癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 中 *KDM5C* 表达量分析通过 Timer2.0 网站 (<http://timer.cistrome.org/>) 完成,肾透明细胞癌患者中 *KDM5C* 突变情况与患者预后的相关性分析通过 cBioportal 网站 (<https://www.cbioportal.org/>) 完成。

## 2 结果

### 2.1 *KDM5C* 在泛癌中的表达水平及突变情况

本研究使用 Timer2.0 在线平台对 30 种癌症的 *KDM5C* 转录水平进行分析 (图 1A)。结果显示 *KDM5C* 在乳腺癌 (breast carcinoma, BRCA)、胆管癌 (cholangio carcinoma, CHOL)、结肠癌 (colon adenocarcinoma, COAD)、头颈部鳞状细胞癌 (head and neck squamous cell carcinoma, HNSC)、肝细胞癌 (liver hepatocellular carcinoma, LICH)、肺腺癌 (lung adenocarcinoma, LUAD)、肺鳞癌 (lung squamous cell carcinoma, LUSC)、胃癌 (stomach adenocarcinoma, STAD)、肾透明细胞癌 (renal clear cell carcinoma, RCCC)、食管癌 (esophageal carcinoma, ESCA)、直肠腺癌 (Rectum adenocarcinoma, READ) 11 种癌症中高表达。接着使用 cBioportal 在线网站分析 *KDM5C* 在泛癌中的突变情况,结果显示肾透明细胞癌具有最高的突变率 (图 1B)。肾透明细胞癌作为一种易发生表观遗传学改变的癌症,突变分析结果也提示 *KDM5C* 对其发生发展可能具有重要作用。

### 2.2 构建稳定敲除 *KDM5C* 的肾癌细胞株及其表型的检测

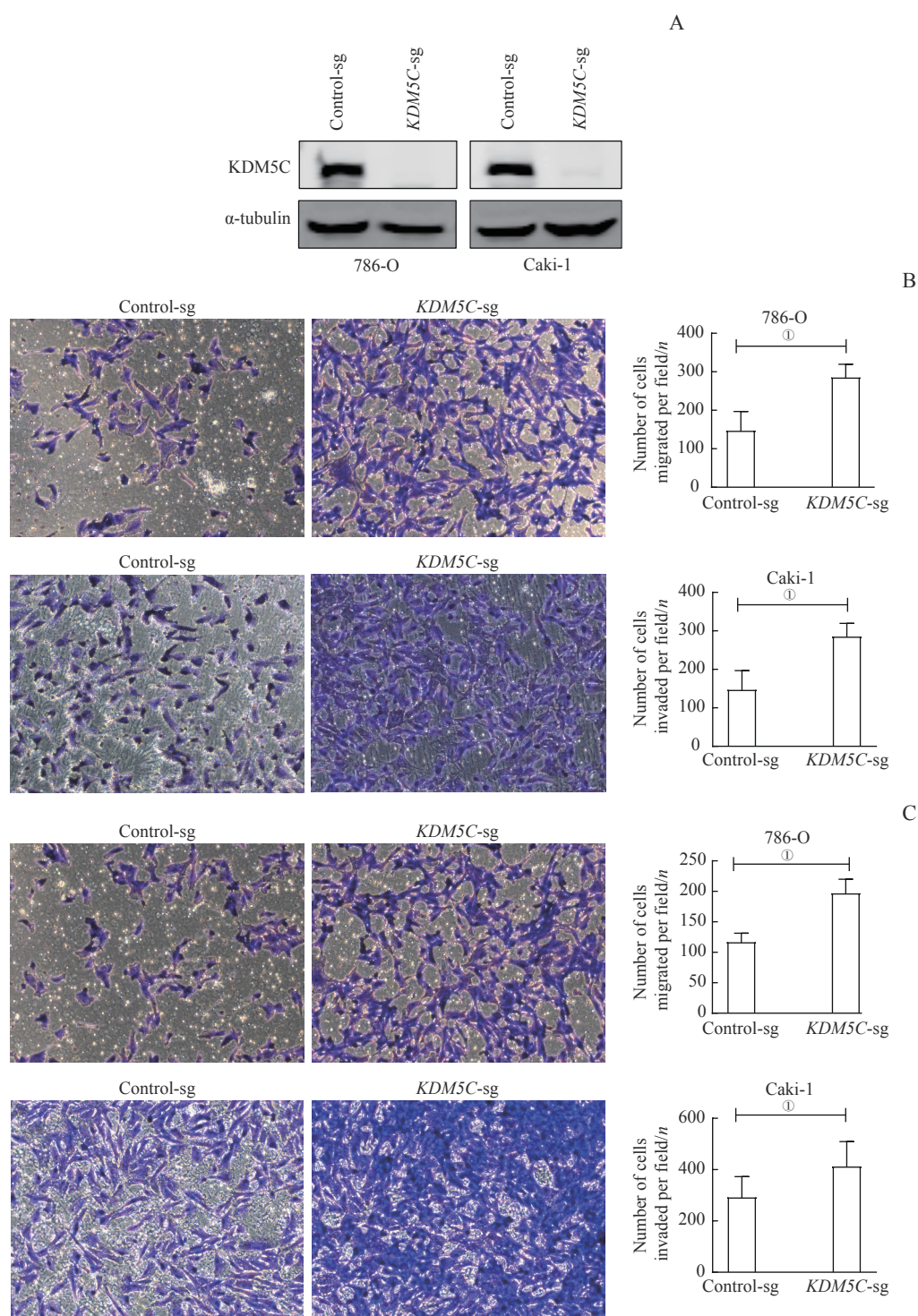
本研究通过转染 Control-sg 质粒、*KDM5C*-sg 质粒、慢病毒感染靶细胞 786-O、Caki-1 构建筛选 *KDM5C* 稳定敲除的人肾癌细胞株;采用 Western blotting 检测 *KDM5C* 蛋白的表达,验证敲除效率。结果 (图 2A) 表明 *KDM5C* 在靶细胞中表达明显降低,即稳转株制备成功。

使用 Transwell 小室和 Invasion 小室对转染 Control-sg 组和 *KDM5C*-sg 组的 786-O 及 Caki-1 细胞的迁移和侵袭能力进行检测,结果 (图 2B、C) 表明, *KDM5C* 敲除后 2 组人肾癌细胞迁移和侵袭的能力均得到了增强 ( $P=0.000$ ),差异具有统计学意义。









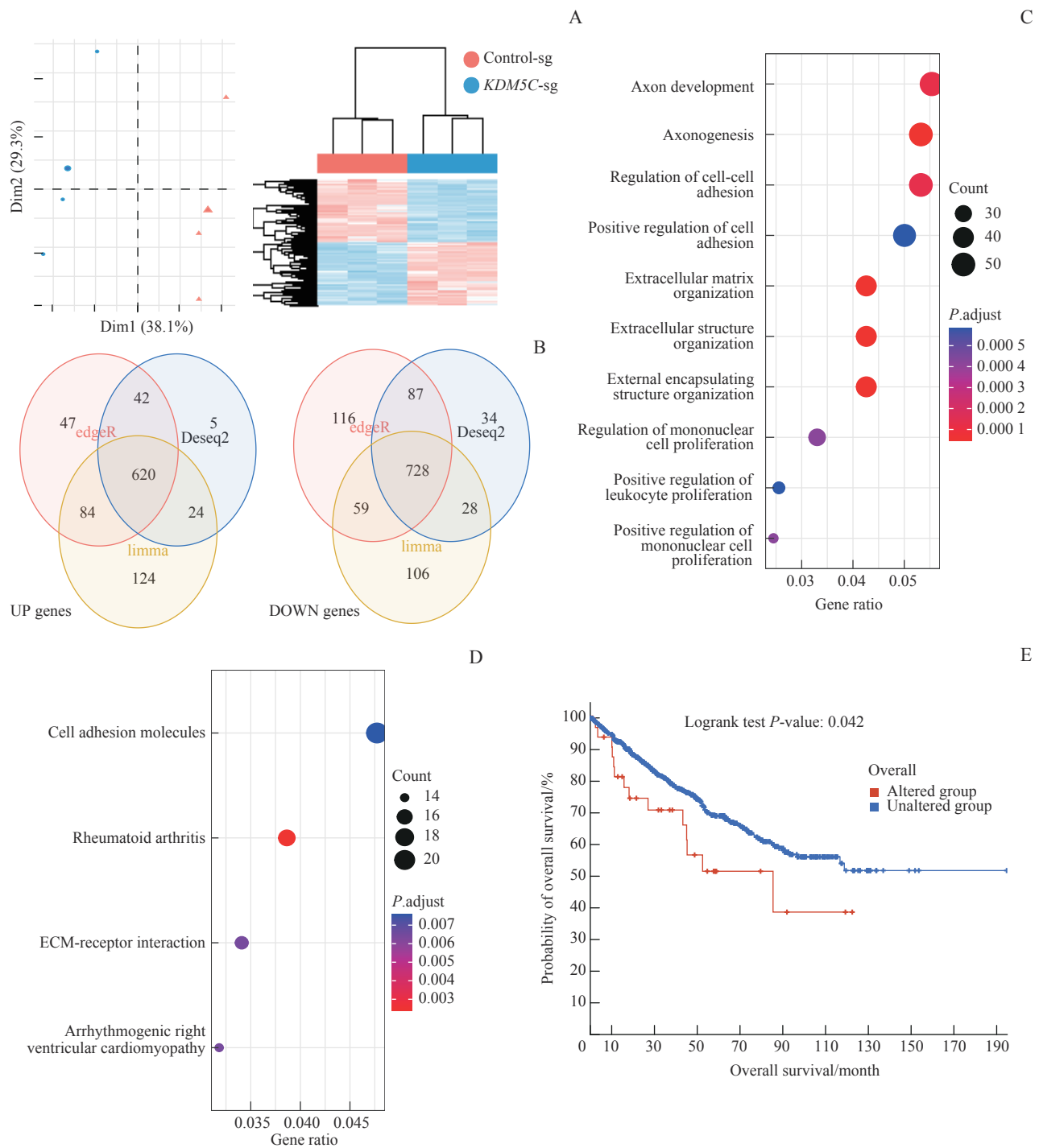
**Note:** A. Transfection efficiency of *KDM5C*-sgRNA in 786-O and Caki-1 verified by Western blotting. B. Effect of transfection of *KDM5C*-sgRNA plasmid on migration of 786-O and Caki-1 cells. C. Effect of transfection of *KDM5C*-sgRNA plasmid on invasion of 786-O and Caki-1 cells. <sup>①</sup> $P=0.000$ , compared with Control-sg.

**图2** *KDM5C* 敲除对肾透明细胞癌产生的影响

**Fig 2** Effect of *KDM5C* knockout on renal clear cell carcinoma cell

黏附分子通路以及 EMT 受体的相互作用通路, 进一步提示 *KDM5C* 敲除后可能引起 786-O 细胞的转移能力得到增强。使用 cBioportal 在线网站分析了 TCGA 数据库里 1 100 位肾癌患者中 *KDM5C* 突变对预后的

影响, 其中 *KDM5C* 发生突变的患者有 48 位, 未发生突变的有 1 052 位; 结果 (图 3E) 显示突变患者的预后情况较未突变的差 ( $P=0.042$ ), 差异具有统计学意义。



**Note:** A. PCA plot and heatmap of the two groups. B. Venn plots of upregulated and downregulated genes in 786-O\_KDM5C-sg cells compared to 786-O\_control-sg cells. C/D. GO analysis (C) and KEGG analysis (D) on the sequencing data. E. KM plot of the prognosis of KIRC patients with and without KDM5C mutation.

图3 *KDM5C* 敲除后肾癌细胞的RNA测序

Fig 3 RNA sequencing analysis of renal carcinoma cells with *KDM5C* knockout

## 2.4 敲除 *KDM5C* 对 EMT 相关基因和蛋白的影响

采用 Western blotting 检测稳定敲除 *KDM5C* 的细胞中的 EMT 相关蛋白的表达情况, 结果 (图4) 显示 *KDM5C* 敲除后 786-O 和 Caki-1 细胞内  $\beta$ -catenin、

Vimentin、Snail 蛋白表达水平均发生上调, 使癌细胞更容易发生转移, 与前述 *KDM5C* 敲除后人肾癌细胞迁移、侵袭能力增强的表型以及 RNA 测序富集到的功能通路一致。

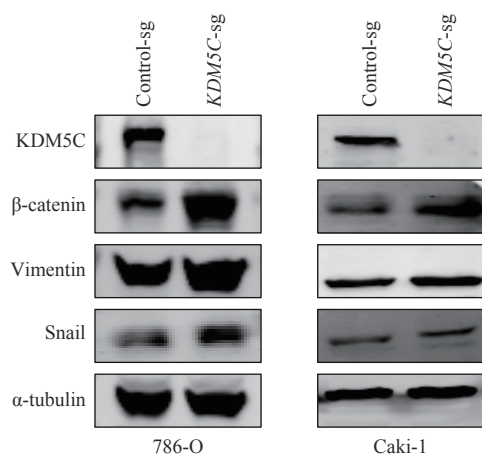
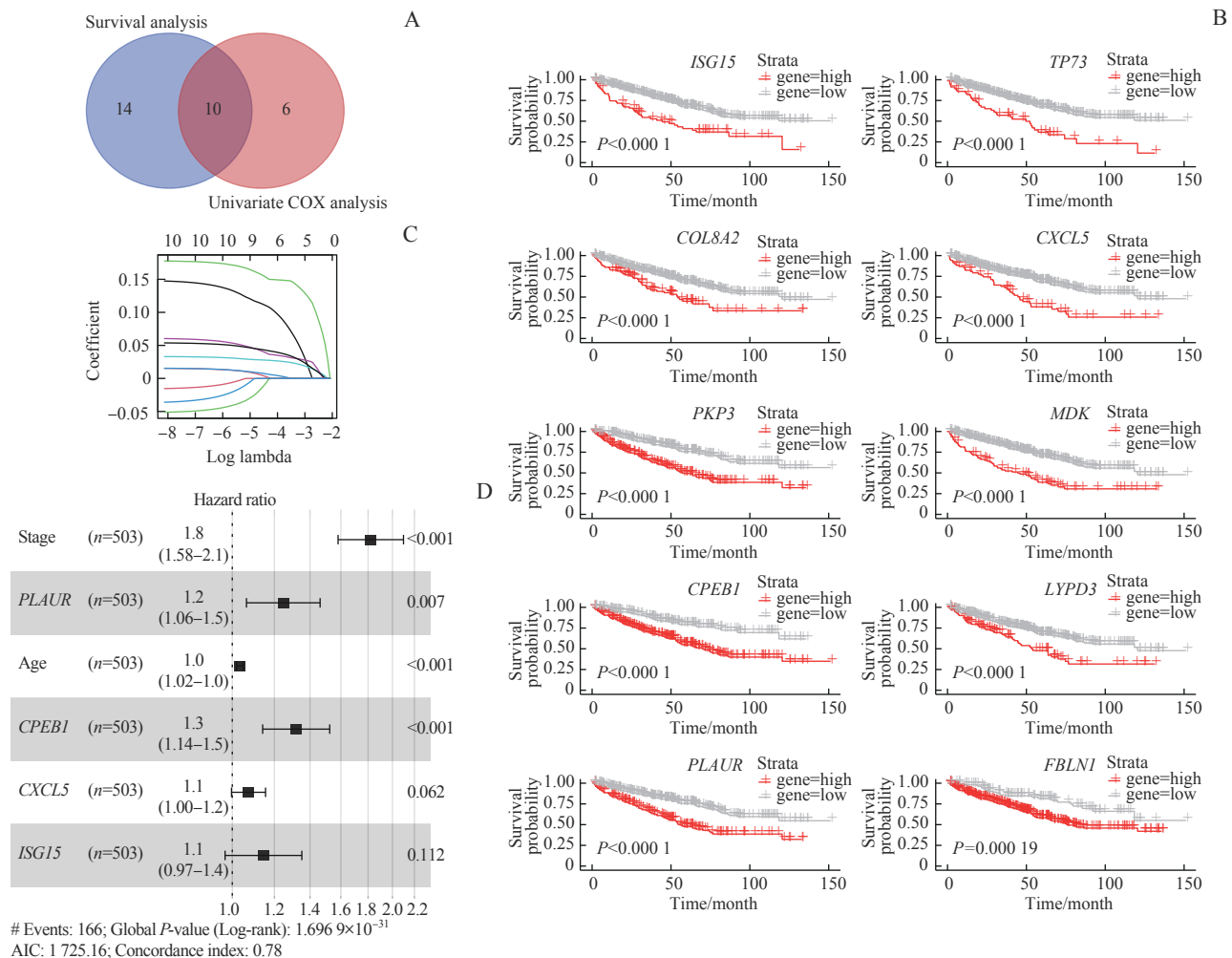


图4 *KDM5C*敲除对EMT相关蛋白产生的影响

Fig 4 Effects of *KDM5C* knockout on EMT-related proteins expression

## 2.5 敲除*KDM5C*后上调的EMT基因的鉴定及其对预后的影响

将RNA测序中的上调基因与数据库dbEMT 2.0 (<http://dbemt.bioinfo-minzhao.org/index.html>)的EMT基因集取交集,得到51个相关上调基因,并将交集到的基因在TCGA数据库中分别做生存分析和单因素COX分析,结果(图5A),共得到10个 $P<0.01$ 及 $HR>1$ 的基因。对这10个基因表达的预后情况进行分析(图5B)表明这些基因的表达上调会导致患者的预后变差。接着使用LASSO回归分析和随机森林方法构建模型(图5C、D),筛选得到*PLAUR*、*CPEB1*、*CXCL5*、*ISG15*4个与表型高度相关的基因,经查阅文献后,我们认为*PLAUR*基因的上调可能是*KDM5C*敲除后引起上皮-间充质转化的主要原因。



**Note:** A. Venn plot showed the common genes of survival analysis ( $P<0.01$ ) and cox proportional-hazards model ( $P<0.01$ ). B. KM plots showed the prognosis of 10 common genes in the TCGA database. C. LASSO coefficient profiles of genes significantly associated with OS. D. The forest plots showed the univariate COX analysis of the four genes significantly associated with OS.

图5 *KDM5C*敲除后上调的EMT相关基因对预后的影响

Fig 5 Effect of up-regulated EMT-related gene on prognosis after *KDM5C* knockout



### 3 讨论

组蛋白的翻译后修饰作为一种表观遗传,在调控基因的功能、决定细胞的分化命运和维持细胞存活具有重要作用<sup>[12]</sup>。大多数的肾透明细胞癌的发生通常被认为需要两个过程,首先发生的是 Von Hippel Lindau (*VHL*) 基因的失活。单独的 *VHL* 基因失活会诱导细胞产生衰老,需要其他基因的进一步突变才能驱动肾透明细胞癌的发生发展,这一点也在细胞实验和小鼠动物模型中被证实<sup>[13-14]</sup>。其中, *KDM5C* 基因突变则被列为促其发生发展的重要因子,其他的易突变的基因还包括 *PBRM1*、*SETD2*、*BAP1*、*UTX* 和 *MLL2*<sup>[4,15-16]</sup>。值得注意的是这些基因编码的蛋白大多都与表观遗传修饰相关,提示了表观遗传学的改变在肾透明细胞癌的进展中占有重要的地位。

本研究通过公共数据库分析发现 *KDM5C* 在肾透明细胞癌中具有较高的突变率,并通过构建稳定敲除 *KDM5C* 的人肾透明细胞癌细胞株检测其表型,发现其迁移和侵袭能力得到了增强,且 EMT 相关上皮标记基因在蛋白表达水平发生改变,提示失活的 *KDM5C* 会导致 EMT 相关基因表达失调。肾癌细胞 RNA 测序数据的分析发现 *KDM5C* 敲除后会导致癌细胞的黏附分子、EMT 相关基因表达改变,与上述得到的表型一致。*KDM5C* 作为组蛋白赖氨酸去甲基化酶,其失活后可导致调控的靶基因启动子区域的 H3K4me3 水平升高,促进靶基因的异常转录激活;对 RNA 测序后得到的上调的 EMT 相关基因进行单因素 COX 分析和生存分析,初步筛选出关联的基因,再通过 LASSO 回归分析、风险森林模型进一步缩小

入选基因的范围,最终得到与 *KDM5C* 敲除引起上皮-间质转化高度相关的 *PLAUR* 基因 ( $P=0.007$ ),提示 *KDM5C* 可能对其产生调控作用,但具体的作用机制还有待后续的探索。*PLAUR* 的表达上调与肿瘤转移密切相关,可见于胃癌<sup>[17]</sup>、胰腺癌<sup>[18]</sup> 和宫颈癌<sup>[19]</sup>;研究表明 *PLAUR* 编码的受体蛋白表达于恶性肿瘤中,而不表达于正常组织,与相应配体结合后可激活细胞外基质蛋白水解酶,促进肿瘤细胞发生转移。

综上所述,本研究提出组蛋白赖氨酸去甲基化酶 *KDM5C* 失活后通过干扰 EMT 相关基因表达、使黏附分子表达异常,导致肾透明细胞癌更易发生转移,进而促进癌症的发展。阐明 *KDM5C* 失活与转移表型之间的关系可以帮助我们进一步理解表观遗传修饰改变对肾透明癌进展的影响,同时也为改善临床具有该基因突变的患者的治疗效果提供新的思路。

#### 利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

#### 作者贡献/Authors' Contributions

郑英霞、陈宁黛参与了实验构思,陈宁黛、周冰倩、陈哲逸、陈诗宇参与了实验实施,郑英霞和陈宁黛参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

The study was designed by ZHEN Yingxia and CHEN Ningdai. The experiment was conducted by CHEN Ningdai, ZHOU Bingqian, CHEN Zheyi, and CHEN Shiyu. The manuscript was drafted and revised by ZHEN Yingxia and CHEN Ningdai. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

- Received: 2023-01-07
- Accepted: 2023-03-31
- Published online: 2023-05-28

### 参·考·文·献

- [1] LOPEZ-BELTRAN A, SCARPELLI M, MONTIRONI R, et al. 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults[J]. Eur Urol, 2006, 49(5): 798-805.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2016[J]. CA, 2016, 66(1): 7-30.
- [3] HSIEH J J, PURDUE M P, SIGNORETTI S, et al. Renal cell carcinoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17009.
- [4] DALGLIESH G L, FURGE K, GREENMAN C, et al. Systematic sequencing of renal carcinoma reveals inactivation of histone modifying genes[J]. Nature, 2010, 463(7279): 360-363.
- [5] TAHILIANI M, MEI P C, FANG R, et al. The histone H3K4 demethylase SMCX links REST target genes to X-linked mental retardation[J]. Nature, 2007, 447(7144): 601-605.
- [6] HONG Z, WU G, XIANG Z D, et al. *KDM5C* is transcriptionally regulated by BRD4 and promotes castration-resistance prostate cancer cell proliferation by repressing PTEN[J]. Biomedicine Pharmacother, 2019, 114: 108793.
- [7] LIN H S, YANG G W, YU J, et al. *KDM5c* inhibits multidrug resistance of colon cancer cell line by down-regulating ABC11[J]. Biomedicine Pharmacother, 2018, 107: 1205-1209.
- [8] ZHENG Q, LI P F, ZHOU X, et al. Deficiency of the X-inactivation escaping gene *KDM5C* in clear cell renal cell carcinoma promotes tumorigenicity by reprogramming glycogen metabolism and inhibiting ferroptosis[J]. Theranostics, 2021, 11(18): 8674-8691.
- [9] XU L M, WU W, CHENG G L, et al. Enhancement of proliferation and invasion of gastric cancer cell by *KDM5C* via decrease in p53 expression[J]. Technol Cancer Res Treat, 2017, 16(2): 141-149.
- [10] RONDINELLI B, ROSANO D, ANTONINI E, et al. Histone demethylase JARID1C inactivation triggers genomic instability in sporadic renal cancer[J]. J Clin Invest, 2016, 126(11): 4387.

- [11] ZHANG B, ZHOU B H, XIAO M, et al. KDM5C represses FASN-mediated lipid metabolism to exert tumor suppressor activity in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1025.
- [12] JOHN R M, ROUGEULLE C. Developmental epigenetics: phenotype and the flexible epigenome[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2018, 6: 130.
- [13] YOUNG A P, SCHLISIO S, MINAMISHIMA Y A, et al. VHL loss actuates a HIF-independent senescence programme mediated by Rb and p400[J]. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(3): 361-369.
- [14] MANDRIOTA S J, TURNER K J, DAVIES D R, et al. HIF activation identifies early lesions in VHL kidneys: evidence for site-specific tumor suppressor function in the nephron[J]. *Cancer Cell*, 2002, 1(5): 459-468.
- [15] IBRAGIMOVA I, MARADEO M E, DULAIMI E, et al. Aberrant promoter hypermethylation of PBRM1, BAP1, SETD2, KDM6A and other chromatin-modifying genes is absent or rare in clear cell RCC[J]. *Epigenetics*, 2013, 8(5): 486-493.
- [16] DE CUBAS A A, RATHMELL W K. Epigenetic modifiers: activities in renal cell carcinoma[J]. *Nat Rev Urol*, 2018, 15(10): 599-614.
- [17] ZHANG T, WANG B F, SU F, et al. TCF7L2 promotes anoikis resistance and metastasis of gastric cancer by transcriptionally activating PLAUR[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(11): 4560-4577.
- [18] HUANG C, XIE D C, CUI J J, et al. FOXM1c promotes pancreatic cancer epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis via upregulation of expression of the urokinase plasminogen activator system[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(6): 1477-1488.
- [19] NISHI H, SASAKI T, NAGAMITSU Y, et al. Hypoxia inducible factor-1 mediates upregulation of urokinase-type plasminogen activator receptor gene transcription during hypoxia in cervical cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(2): 992-998.

[本文编辑] 张慧俊

## 学术快讯

### 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心周斌兵课题组发表最新研究成果

2023年4月24日,上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心周斌兵课题组在 *Leukemia* 期刊上发表了最新研究成果 *Targeting DNA polymerase  $\beta$  elicits synthetic lethality with mismatch repair deficiency in acute lymphoblastic leukemia* (靶向DNA聚合酶 $\beta$ 在错配修复缺陷型急性淋巴细胞白血病中引起合成致死效应)。该研究聚焦DNA重要修复通路之碱基切除修复 (base excision repair, BER), 探究其在急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 细胞耐药存活中的作用, 揭示了其在疏嘌呤引起的基因组损伤修复中所发挥的重要作用, 并提出了POLB抑制剂联合疏嘌呤用于ALL治疗的潜在策略。该研究为进一步优化儿童ALL疏嘌呤临床精准用药方案奠定了理论基础。