

前列腺癌中雄激素受体信号通路与其他信号通路的相互作用

丁银芳¹ 田伟¹ 叶利洪^{1△}

[摘要] 前列腺癌(PCa)的发病率逐年上升,雄激素受体(AR)被认为是 PCa 生长和进展的主要因素,雄激素剥夺治疗(ADT)是激素敏感性前列腺癌治疗的基石,但大多数患者最终会发展成为去势抵抗性前列腺癌(CRPC)。近年来不断有研究发现在 PCa 中存在多种信号通路,协同 AR 通路促进 PCa 发生和进展,如 PTEN/PI3K/AKT/mTOR 通路、WNT 通路、神经内分泌模式、DNA 修复途径、TMPRSS2 / ETS 融合、细胞周期途径、免疫系统异常、TGF- β 通路。在此综述中,我们讨论了在 PCa 中 AR 信号与其他信号通路之间的相互作用。

[关键词] 前列腺癌;去势抵抗性前列腺癌;雄激素受体;PI3K;WNT

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2022.04.016

[中图分类号] R737.25 **[文献标志码]** A

Interactions between androgen receptor and other molecular pathways in prostate cancer

DING Yinfang TIAN Wei YE Lihong

(Department of Urology, Shaoxing Central Hospital, China Medical University, Shaoxing, Zhejiang, 312000, China)

Corresponding author: YE Lihong, E-mail: ylh7966@126.com

Abstract The incidence of prostate cancer (PCa) is rising year by year, and the androgen receptor (AR) is thought to be the main factor in the growth and progress of the disease. Androgen deprivation therapy (ADT) is the foundation of the treatment of hormone-sensitive prostate cancer, but most patients eventually develop into castration-resistant prostate cancer(CRPC). In recent years, there have been various signaling pathways to promote the occurrence and progress of prostate cancer, such as the PTEN/PI3K/AKT/mTOR pathway, WNT pathway, the neuroendocrine model, TMPRSS2 / ETS fusion, the cellular cycle pathway, abnormal immune system and TGF- β pathway. In this review, we discussed the interaction between AR pathway and other signaling pathways in prostate cancer.

Key words prostate cancer; castration resistant prostate cancer; androgen receptor; PI3K; WNT

前列腺癌(PCa)是男性泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤,其发病率在男性所有恶性肿瘤中位居第二位^[1]。近年来呈现明显上升趋势,显然与预期寿命的总体上涨有关。雄激素受体(AR)在 PCa 的发生及进展中扮演着重要角色,80%~90%的 PCa 病例依赖于初始诊断的雄激素;因此,雄激素剥夺治疗(ADT)是 PCa 的重要治疗方法。但大部分的患者在 2~3 年内进展为去势抵抗性前列腺癌(CRPC)。CRPC 是指 PCa 患者经过持续 ADT 治疗后,血清睾酮达到去势水平(<50 ng/dL 或 <1.7nmol/L),但是疾病仍进展的阶段,疾病进展可表现为 PSA 进展或影像进展。CRPC 的特点是尽管去势后全身的雄激素水平很低,但复发 PCa 中仍保持着活跃的 AR 信号。CRPC 的致病机制不明,相关分子网络复杂,多条信号通路协同致病,并

随疾病发展而变化,因此针对单一分子的靶向治疗难以彻底清除病变。本文主要对 PCa 中 AR 信号通路与其他信号通路的相互作用进行综述。

1 AR 信号通路 with PCa 发生和进展的关系

AR 是类固醇激素受体超家族成员,是一种配体依赖性核转录因子,AR 与其配体结合而活化的同时伴随着 AR 的核转运和结构变化(如磷酸化),经与激素应答元件(HRE)结合而调控靶基因表达及细胞生长和分化,PSA 是其目的基因之一。人类 AR 基因定位于 X 染色体,全长约 90 kb,由 N-末端结构域(NTD)、DNA 结合结构域(DBD)、铰链区和配体结合结构域(LBD)形成。AR 活化包括经典途径和非经典途径:经典途径主要配体是雄激素、5 α -二氢睾酮(DHT)和睾酮,维持成年男性的性欲、精子发生、肌肉质量、促红细胞生成和骨矿物密度。另外,雄激素/AR 复合物也可以触发第二信使通路,导致包括 MAPK/ERK 和 AKT 在内的多个信号级联的激活^[2-3]。这些非核信号转导在细

¹ 中国医科大学绍兴医院泌尿外科(浙江绍兴,312000)

[△] 审校者

通信作者:叶利洪, E-mail: ylh7966@126.com

胞质中发生,与经典信号转导相比,发生迅速^[3-4]。此外,AR 的非配体激活可能通过生长因子(如细胞因子、IL-6)和随后的蛋白激酶和 MAPK 途径激活,AR 磷酸化或协同激活因子刺激,如胰岛素样生长因子(IGF)激活 AR^[5]。与经典的 AR 信号相比,这种替代性激活可以刺激不同的基因,并且可能在 mCRPC 中尤为重要。

正常前列腺上皮细胞的增殖率和程序性细胞死亡率是平衡的,但这种平衡在 PCa 中丢失。研究发现,大多数 PCa,无论原发灶还是转移灶,低级别还是高级别,甚至大多数雄激素非依赖性前列腺癌(AIPC)中细胞核内 AR 信号都活跃^[6]。在 PCa 中,AR 信号从稳态转换到增殖的机制尚不清楚,这可能与 AR 调控的癌症特异性基因融合相关^[7]。另外,利用 ChIP 技术绘制 AR 基因组结合位点的研究表明,AR 与异常靶点的直接结合可能驱动 PCa 发病^[8]。

目前普遍认为,AR 在形成 CRPC 过程中发挥着极大作用。PCa 发展为 CRPC 的分子机制包括:①AR 基因的扩增或过表达;②AR 基因突变;③AR 剪接变异体的表达;④AR 共调节因子的异常表达和功能异常;⑤AR 翻译后修饰的异常;⑥AR 信号通路的旁路激活;⑦微环境的“保护作用”。这些机制在 PCa 转变为 CRPC 的过程中,并不是单独发挥作用,而是相互联系、相互作用,形成一个复杂的机制网络,最终导致 CRPC 的形成。

2 AR 信号通路与其他信号通路的相互作用

2.1 PTEN/PI3K/AKT/mTOR 通路

PI3K/AKT/mTOR 通路在细胞周期调控机制中起核心作用。当 PI3K 被激活时,它将磷脂酰肌醇-(4,5)-二磷酸(PIP2)转化为磷脂酰肌醇-(3,4,5)-三磷酸(PIP3),从而将含有 pleckstrin 同源结构域的蛋白招募到细胞膜上,包括 AKT 激酶。这导致了 AKT 的构象变化、磷酸化和激活,活化的 AKT 易位至细胞核并激活下游靶点,如 mTOR 参与存活、增殖、细胞周期进程、生长、迁移和血管生成。相反,PTEN 是 PI3K 信号通路的负调控因子,通过去除 PIP3 中的一个磷酸来生成 PIP2。PI3K/AKT/mTOR 通路的过度活跃通常是 PTEN 通过双等位基因丢失和热点突变而失活的结果^[9]。大约 50% 的 mCRPC 和 20%~40% 的主 PCa 中 PI3K/AKT/mTOR 通路发生改变^[10]。

两篇具有里程碑意义的论文定义了 PCa 发展过程中 PTEN 缺失/PI3K 激活与 AR 信号之间的相互作用^[11-12]。Carver 等^[11]证明,药理抑制 PI3K 增加 AR 蛋白,通过 HER3 依赖机制激活 AR 相关基因表达(HER2 和 HER3 促进 AR 活性和稳定

性);AKT 抑制也有类似的作用;在未使用 PTEN 的人类样本中,AR 活性的基因集合富集评分(GE-SA)显著受到抑制,并与 HER2 表达降低相关。此后,他们还证明 AR 抑制与 AKT 信号上调相关,这是 AKT 靶基因(如 GSK- α 和 PRAS40)磷酸化水平提高的结果。该机制为通过抑制 AR 导致雄激素依赖的亲免疫蛋白 FKBP5 的下调,而 FKBP5 又是 AKT 磷酸酶 PHLPP 的伴侣。最后,他们发现使用 enzalutamide 或 BEZ235(一种 PI3K 抑制剂)进行单途径抑制仅具有适度的细胞抑制作用,但联合使用 AR 和 PI3K 通路抑制(特别是 PI3K 和/或 mTORC 1/2)或 PI3K 抑制和 HER2/3 抑制可显著降低肿瘤,提示 AR 和 PI3K 通路存在交叉调控。Mulholland 等^[12]证明 PTEN 缺失会抑制 AR 转录,并通常促使基因表达向去势样表型发展。EGR1 和 c-JUN 转录因子在 CRPC 中上调,在低雄激素环境中,能与 AR 直接作用促进癌症的生长。他们发现 PTEN 的重新表达并不影响 AR 表达但却通过降低转录因子活性(TFAs)导致 EGR1 和 c-JUN 转录因子表达减少,其次是 AR TFA 的增加。此外,PTEN 缺失模型中出现的 AR TFA 减少可以通过 mTOR 抑制来逆转。

虽然 Mulholland 和 Carver 提出了不同的机制,但他们均假设,通过抗雄激素治疗抑制 AR 信号,可能选择 PI3K 通路激活肿瘤从而导致 CRPC。他们发现,与单途径抑制相比,ADT 和 PI3K、AKT 或 mTOR 抑制剂的双途径抑制可导致显著的肿瘤消退,这为联合抑制 AR 和 PI3K/AKT/mTOR 信号通路治疗 CRPC 提供了强有力的临床前理性依据。

2.2 WNT 通路

WNT 信号在 PCa 发生中起着重要作用,涉及细胞增殖、凋亡、黏附、迁移、极性、上皮-间充质转化(EMT)和一些参与转移的因子的转录激活。包括典型 WNT 信号(WNT- β -catenin)和非典型 WNT 信号(WNT-YAP-TAZ)。在支持 PCa 干细胞(或祖细胞)增殖和(或)存活方面,典型的 WNT 信号可能比非典型信号更重要,在 ADT 生物学背景下,它负责前列腺细胞的持续雄激素反应。而非典型的 WNT 信号,通过赋予肿瘤细胞迁移和(或)侵袭性,可能在肿瘤扩散的早期更重要^[13]。约 18% 的 mCRPC 中 WNT 通路发生改变,通常是由于 CTNNB1(β -catenin 编码基因)热点激活突变、APC 启动子高甲基化和涉及 R-spondin 家族成员的融合^[10]。在 12% 的 CRPC 样本中观察到 CTNNB1 的反复突变^[14]。此外,WNT 信号通路与肿瘤微环境存在相互作用关系。前列腺间质细胞分

泌几种 WNT 家族成员能影响肿瘤发生和疾病进展。例如,小鼠间质过表达高迁移率组蛋白 Hmci-c 可促进多灶 PIN 病变的发展,并伴随 Wnt2、Wnt4 和 Wnt9a 的表达增加^[15]。间质细胞中 WNT10B 上调,而沉默它可以降低对 LNCaP 肿瘤生长的致瘤作用^[16]。来自肿瘤微环境的 WNT 信号也参与了治疗耐药性的发展,治疗诱导的 DNA 损伤增加前列腺成纤维细胞中 WNT-16b 的表达^[17],激活肿瘤细胞中典型的 WNT 信号,促进治疗耐药性和疾病进展。此外,典型 WNT 信号被证明能促进前列腺 CSC 的更新和扩展^[18]。基因表达微阵列分析表明,AR 过度表达使稳定 β -catenin 诱导的一些基因表达增强,包括促进 PCa 转移的 MYC, SPP1 和 EGR1。此外,有研究发现 AR、 β -catenin 和 TCF-LEF 家族转录因子之间的相互作用受到 AR 激活状态的影响,通过激素剥夺或抗雄激素 enzalutamide 治疗将 β -catenin 从 AR 转向 TCF4,导致 WNT- β -catenin 信号通路的激活^[19]。这些观察突出了 PCa 中 AR 和 WNT- β -catenin 信号传递之间的病理生理相关性和复杂性,并提示联合使用抗雄激素和 WNT 抑制剂可以提高目前针对 AR 治疗的有效性。

2.3 神经内分泌前列腺癌

研究发现,肿瘤前病变和 PCa 时神经密度增加^[20],PCa 中神经信号主要包括肾上腺素能和胆碱能信号传导,动物模型证明肾上腺素能信号刺激肿瘤从前列腺上皮内瘤变到腺癌^[21],并且促进血管生成^[21],胆碱能信号刺激肿瘤增殖、侵袭和转移^[22];而化学或手术去神经^[21,23],以及遗传或药理封锁能完全抑制这些作用^[23]。脊髓损伤^[24]患者或服用 β 受体阻滞剂^[25]患者 PCa 发生率降低可能与肿瘤神经信号减弱相关。同时,肿瘤来源的神经营养因子和轴突引导分子促进轴突发生,促使神经信号浸润肿瘤微环境。有研究提示神经密度与不良临床结果呈正相关^[26]。因此,神经和神经营养生长因子可作为临床侵袭性 PCa 的生物标志物,或作为预防癌症进展、扩散和癌症引起的疼痛的治疗靶点^[27]。

神经内分泌前列腺癌(NEPC)的起源尚不清楚。有研究表明,去势治疗可触发 PCa 遗传可塑性,允许 PCa 细胞从管腔上皮表型转化为其他表型,诱导腺癌神经内分泌转分化(NED)^[28-29]。事实上,虽然 NEPC 作为 PCa 的主要形式非常罕见(<1%),但它在使用一线和二线 AR 抑制剂后占 CRPC 的近 20%^[30]。通过遗传可塑性驱动 NEPC 形成的主要遗传畸变是 TP53 和 RB1 失活^[31-32],N-MYC 过表达结合 PTEN 缺失^[33-34],他们可能是

通过增加 SOX2 和 EZH2 蛋白的表达,而这两种蛋白都与 AR 相互作用。N-MYC 和极光激酶 A(AURKA)基因经常在 NEPC 中共扩增。N-MYC 诱导 AURKA 表达,AURKA 并不直接参与 NED 分化,但在稳定 N-MYC 形成复合物中发挥重要作用。研究表明,N-MYC 和 EZH2 与 AR 形成复合物,抑制 AR 信号,因此,N-MYC 过表达在人类 PCa 细胞系中降低雄激素反应^[35]。RB1 和 TP53 的缺失或突变在 NEPC 中(分别为 70%~90%和 60%~70%)明显高于腺癌(分别为 30%和 30%~50%),RB1 和 TP53 的同时缺失在超过 50%的 NEPC 中发生,而腺癌中为 13.7%^[10,36]。N-MYC 在腺癌中不常见表达(5%),但在 NEPCs 中高度富集(40%)^[37]。

除了去势治疗诱发 NEPC 外,IL-6、IL-8、IL-1 β 亦可促进 PCa 增殖和 NED。Rapa 等^[38]发现:去势状态下,hASH1 基因在 LNCaP 细胞中上调,并能促进 NED,在其基因沉默时选择性地干扰 WNT-11 通路,可抑制 LNCaP 细胞 NED。Snail 转录因子是一种含有锌指结构的 DNA 结合蛋白,有研究^[39]发现:Snail 转录因子在 LNCaP 细胞中不仅诱导 EMT,而且诱导 NED 以及 NE 标记物如嗜铬蛋白 A、特异性烯醇化酶表达上调,该研究认为 Snail 转录因子为 EMT 和 NED 之间的联系提供一个桥梁。

2.4 DNA 修复途径

前列腺癌变既可以来源于遗传,也可以来自 AR 异常转录活性、容易出错的 DNA 修复、细胞分裂缺陷、染色质结构改变和致癌复制^[40]。在 19%的主 PCa 和近 23%的 mCRPC 中发现了 DNA 修复途径关键基因的种系或体细胞变异^[10]。单链 DNA 损伤可以使用互补的未损伤链作为模板,进行碱基切除修复(BER)、核苷酸切除修复(NER)、错配修复(MMR)或单链断裂修复(SSBR);DNA 双链断裂(DSBs)的修复主要有两条途径:同源重组(HR)和非同源 DNA 末端连接(NHEJ),它们的保真度和模板要求各不相同。HR 以姐妹染色单体的未损伤 DNA 为模板,限制在 S/G2 期,允许重组原始序列。参与 HR 的一些关键介质包括:BRCA2、BRCA1、ATM、PALB2、RAD51D、ATR、MRE11、CHK2、XRCC2/3 等。在 mCRPC 中,综合分析发现 12.7%的 BRCA2 中存在体细胞和种系突变,由于体细胞点突变和杂合子缺失或纯合子缺失导致基因功能丧失。ATM 作为细胞周期检查点信号通路的控制器,这是细胞对 DNA 损伤和基因组稳定性的反应所必需的。ATM 在前列腺内瘤变中高度激活,ATM 的一些错义变异使 PCa 的风

险适度增加。因此,ATM 可作为 PCa 启动的障碍,在癌症发展早期中感知和修复遗传不稳定性。MMR 缺陷也与 PCa 发病机制有关。MMR 蛋白(MSH2,MSH6,MLH1,MLH3 和 PMS2)功能的丧失与微卫星不稳定性和高突变负荷相关。MMR 畸变的患病率估计在 3%~12%^[41]。

2.5 TMPRSS2 / ETS 融合

TMPRSS2 是一种前列腺特异性、雄激素反应性、跨膜丝氨酸蛋白酶。成红细胞 26 转化特异性(ETS)家族成员是致癌转录因子。TMPRSS2 启动子与 ETS 家族基因(ERG 46%,ETV1 8%,ETV4 4%,FLI1 1%)的融合是 PCa 中最常见的基因组变异,有 50%~79%的病例出现^[9-10]。这些重排和易位可由于染色体缺失(如 TMPRSS2-ERG)以及染色体间易位(如 TMPRSS2-ETV4)而发生。基因组的不稳定性与 AR 转录活性有关,而 AR 信号和 DNA 修复途径之间的交叉调控似乎在这一过程中至关重要,但目前尚未被完全理解^[42]。AR 驱动的转录可通过 AR 结合并接近其他距离较远的染色质片段,导致基因组中增强的 DNA 双链断裂和相关的结构重排列^[43],TMPRSS2-ERG 易位可能是这一机制中最广为人知的结果。融合导致雄激素敏感的 TMPRSS2 启动子控制下的 ETS 转录因子过表达,从而参与 PCa 进展^[44]。ETS 易位与其他基因组变化(如 PTEN 功能丧失)协同促进癌变。

2.6 细胞周期途径

2.6.1 RB1 and CDKs

视网膜母细胞瘤基因(RB1)是细胞周期的负调控因子。当 RB1 去磷酸化时,它结合并抑制 E2F 转录因子的活性。相反,当 RB1 在有丝分裂刺激下(如雄激素)被 cyclin-D 和 CDK4/6 磷酸化时,释放 E2F,E2F 转位到细胞核,使细胞从 G1 状态过渡到 S 状态^[45]。据报道,约 21%的 PCa 中 RB1 缺失^[10],其缺失在 CRPC 中更为常见,尤其是 mCRPC 和 NEPC 变异中,比原发部位更为常见^[36]。CDK 和其他相关基因在约 14%的 PCa 中被扩增^[10]。研究发现,当 RB1 表达减少时,AR 信号通路增加^[46]。

2.6.2 C-MYC

C-MYC 是一种众所周知的致癌基因,与家族成员 N-MYC 和 L-MYC 一起,在驱动 PCa 肿瘤发生中发挥重要作用。C-MYC 编码的蛋白质促进细胞生长和增殖,增加核糖体生物合成:它与核糖体 DNA 结合,允许通过 RNA 聚合酶 II 转录成核糖体 RNA(rRNA)。C-MYC 在没有 NE 特征的致命 mCRPC 中经常过表达,在这种情况下,包含 C-MYC 基因(8q24)的染色体区域扩增 2%~20%,同时 C-MYC mRNA 和蛋白水平升

高^[10]。在正常前列腺中,C-MYC 受 AR 介导的抑制信号调节。矛盾的是,在 AR 驱动的 PCa 中,无论是在疾病的早期还是晚期,C-MYC 都过表达并且受到 AR 的刺激^[47]。这说明 C-MYC 参与了去势抵抗机制,与 AR 活性无关促进 PCa 细胞生长。不同的是,L-MYC 倾向于在局限性和恶性前 PCa 中扩增,而 N-MYC 仅在侵袭性 CRPC 中过表达,主要是 NEPC^[36]。

2.7 免疫系统异常

AR 活性与免疫抑制相关:AR 直接抑制 Th1 细胞中循环 T 细胞的分化,PCa 中 B 细胞浸润增加,调节性 B 细胞亚群似乎有助于肿瘤进展^[48]。通过免疫抑制细胞、可溶性因子和免疫检查点信号这些主动免疫逃避策略保护 PCa 不被免疫系统检测和破坏^[49]。CTLA4 和 PD-1/PD-L1 等免疫检查点已成为免疫治疗的主要靶点,它们负向调节肿瘤中的细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)活性,使免疫逃逸成为可能^[50]。PCa 具有较低的肿瘤特异性抗原,因此对免疫检查点抑制剂的敏感性较低^[51]。然而,与原发肿瘤相比,mCRPC 显示出更高的突变负荷^[10],而且 DNA 修复途径缺陷可能会增加新抗原负荷^[52],因此,具有 DNA 修复损伤的 PCa 可能对免疫治疗有更好的反应。同样,像 ADP 核糖聚合酶抑制剂(PARPi)这样的 DNA 损伤剂具有免疫调节活性。PCa 表达多种特异性肿瘤相关抗原,如 PSA、前列腺酸性磷酸酶(PAP)和前列腺特异性膜抗原(PSMA),可作为免疫治疗的靶点。PTEN 缺失增强 PD-L1 表达,促进免疫抑制肿瘤微环境,有助于免疫治疗耐药性,并为使用免疫治疗和 PI3K/AKT 抑制剂的联合策略提供了理论依据^[53]。体内外研究表明,激素治疗具有多种免疫调节活性,包括逆转胸腺退化,抑制对前列腺抗原的免疫耐受,导致前列腺 T 细胞浸润增多^[54]。体外研究支持这一假设,即 ADT 单独或与 enzalutamide/abiraterone 联合,可能通过 AR 依赖的凋亡通路调节使 PCa 细胞对 T 细胞杀伤敏感^[55]。具体而言,enzalutamide 似乎能增强 PD-L1/PD-L2 表达^[56]。这些研究证明了利用 AR 通路抑制剂增加宿主对免疫疗法的反应。

2.8 TGF-β 通路

TGF-β 通路在多种细胞过程中起着关键作用,并与癌症形成和进展相关。TGF-β 通路具有 3 个配体(TGF-β1,-β2,-β3),其与细胞表面激酶受体 TGF-β 受体 2(TGFBR2)结合。TGFBR2 激活后使 TGF-β 受体 1(TGFBR1)磷酸化而激活,导致细胞质 R-Smad 转录因子的磷酸化(Smad2/3)随后与 Smad4 相连,复合体易位至核内,与 DNA 结合

并调节靶基因的表达,包括细胞凋亡、增殖、EMT、侵袭和免疫调节。Smad7 可结合 Smad4 使其不能与 Smad2/3 蛋白结合,从而抑制 TGF- β 信号。研究表明 TGF- β 1 在所有前列腺细胞中均有表达,TGF- β 3 在正常上皮细胞和早期 PCa 中表达极低,但在转移性更强的 PCa 细胞系中高表达^[57]。此外,TGF- β 3(相对于 TGF β 1)通过激活 PI3K 通路在细胞迁移和侵袭方面发挥更大的作用。在 PCa 中,TGF- β 诱导波形蛋白表达与生化复发相关,而骨髓间充质干细胞中 TGF- β 促进 PCa 转移^[58]。

TGF- β 通路和 AR 通路相互作用在 PCa 发生发展以及向 AIPC 转化过程中发挥了重要作用。TGF- β 通路可正性或者负性调控 AR 蛋白表达和转录,从而维持细胞增殖和分化,而 AR 亦可通过抑制 TGF- β 通路及下游蛋白发挥作用。例如,Smad3 可作为共调节因子增强 AR 的反式激活;AR 的 TAD 结构域和 Smad3 的 MH2 域存在结合,导致 Smad3 对 AR 的抑制,而 Smad4 可提升此效应,Smad7 可降低此效应。研究发现,TGF- β 1 参与 AR 敲除 TRAMP 前列腺癌小鼠模型肿瘤细胞的 EMT^[59]。

3 总结

PCa 的起病和进展是一个多基因、多步骤、多种信号通路之间相互作用的结果。在大多数情况下,AR 仍然是 CRPC 的主要驱动因素和治疗的主要目标。然而,其他信号通路对 PCa 增长也至关重要。因此,联合多种抑制剂或者寻找作用于多种信号通路、多靶点治疗新药将成为 PCa 新的治疗策略,有望将经典治疗方案逐步优化为靶向性精准治疗。

参考文献

- [1] Freddie B, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: A Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] Davey RA, Grossmann M. Androgen Receptor Structure, Function and Biology: From Bench to Bedside[J]. Clin Biochem Rev, 2016, 37(1): 3-15.
- [3] Leung JK, Sadar MD. Non-Genomic Actions of the Androgen Receptor in Prostate Cancer[J]. Front Endocrinol(Lausanne), 2017, 8: 2.
- [4] Zarif JC, Miranti CK. The importance of non-nuclear AR signaling in prostate cancer progression and therapeutic resistance[J]. Cell Signal, 2016, 28(5): 348-356.
- [5] Kim HJ, Lee WJ. Insulin-like growth factor-I induces androgen receptor activation in differentiating C2C12 skeletal muscle cells[J]. Mol Cells, 2009, 28(3): 189-194.
- [6] Culig Z, Klocker H, Bartsch G, et al. Androgen receptors in prostate cancer[J]. J Urol, 2003, 170(4 Pt 1): 1363-1369.
- [7] Tu JJ, Rohan S, Kao J, et al. Gene fusions between TMPRSS2 and ETS family genes in prostate cancer: frequency and transcript variant analysis by RT-PCR and FISH on paraffin-embedded tissues[J]. Mod Pathol, 2007, 20(9): 921-928.
- [8] Massie CE, Lynch A, Ramos-Montoya A, et al. The androgen receptor fuels prostate cancer by regulating central metabolism and biosynthesis[J]. EMBO J, 2011, 30(13): 2719-2733.
- [9] Baca SC, Prandi D, Lawrence MS, et al. Punctuated evolution of prostate cancer genomes[J]. Cell, 2013, 153(3): 666-677.
- [10] Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer[J]. Cell, 2015, 161(5): 1215-1228.
- [11] 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.
- [12] Mulholland DJ, Tran LM, Li Y, et al. Cell autonomous role of PTEN in regulating castration-resistant prostate cancer growth[J]. Cancer Cell, 2011, 19(6): 792-804.
- [13] Murillo-Garzon V, Kypka R. WNT signalling in prostate cancer[J]. Nat Rev Urol, 2017, 14(11): 683-696.
- [14] Beltran H, Yelensky R, Frampton GM, et al. Targeted next-generation sequencing of advanced prostate cancer identifies potential therapeutic targets and disease heterogeneity[J]. Eur Urol, 2013, 63(5): 920-926.
- [15] Zong Y, Huang J, Sankarasharma D, et al. Stromal epigenetic dysregulation is sufficient to initiate mouse prostate cancer via paracrine Wnt signaling[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109(50): E3395-3404.
- [16] Dakhova O, Rowley D, Ittmann M. Genes upregulated in prostate cancer reactive stroma promote prostate cancer progression in vivo[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(1): 100-109.
- [17] Sun Y, Campisi J, Higano C, et al. Treatment-induced damage to the tumor microenvironment promotes prostate cancer therapy resistance through WNT16B[J]. Nat Med, 2012, 18(9): 1359-1368.
- [18] Bisson I, Prowse DM. WNT signaling regulates self-renewal and differentiation of prostate cancer cells with stem cell characteristics[J]. Cell Res, 2009, 19(6): 683-697.
- [19] Lee E, Ha S, Logan SK. Divergent Androgen Receptor and Beta-Catenin Signaling in Prostate Cancer Cells

- [J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0141589.
- [20] Ayala GE, Dai H, Powell M, et al. Cancer-related axonogenesis and neurogenesis in prostate cancer[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(23): 7593-7603.
- [21] Zahalka AH, Arnal-Estapé A, Maryanovich M, et al. Adrenergic nerves activate an angio-metabolic switch in prostate cancer[J]. Science, 2017, 358(6361): 321-326.
- [22] Magnon C, Hall SJ, Lin J, et al. Autonomic nerve development contributes to prostate cancer progression[J]. Science, 2013, 341(6142): 1236361.
- [23] Coarfa C, Florentin D, Putluri N, et al. Influence of the neural microenvironment on prostate cancer[J]. Prostate, 2018, 78(2): 128-139.
- [24] Rutledge A, Jobling P, Walker MM, et al. Spinal Cord Injuries and Nerve Dependence in Prostate Cancer[J]. Trends Cancer, 2017, 3(12): 812-815.
- [25] Lu H, Liu X, Guo F, et al. Impact of beta-blockers on prostate cancer mortality: a meta-analysis of 16, 825 patients[J]. Onco Targets Ther, 2015, 8: 985-990.
- [26] Reeves FA, Battye S, Roth H, et al. Prostatic nerve subtypes independently predict biochemical recurrence in prostate cancer[J]. J Clin Neurosci, 2019, 63: 213-219.
- [27] March B, Faulkner S, Jobling P, et al. Tumour innervation and neurosignalling in prostate cancer[J]. Nat Rev Urol, 2020, 17(2): 119-130.
- [28] Beltran H, Prandi D, Mosquera JM, et al. Divergent clonal evolution of castration-resistant neuroendocrine prostate cancer[J]. Nat Med, 2016, 22(3): 298-305.
- [29] Zou M, Toivanen R, Mitrofanova A, et al. Transdifferentiation as a Mechanism of Treatment Resistance in a Mouse Model of Castration-Resistant Prostate Cancer[J]. Cancer Discov, 2017, 7(7): 736-749.
- [30] Aparicio A, Logothetis CJ, Maity SN. Understanding the lethal variant of prostate cancer: power of examining extremes[J]. Cancer Discov, 2011, 1(6): 466-468.
- [31] Mu P, Zhang Z, Benelli M, et al. SOX2 promotes lineage plasticity and antiandrogen resistance in TP53- and RB1-deficient prostate cancer[J]. Science, 2017, 355(6320): 84-88.
- [32] Ku SY, Rosario S, Wang Y, et al. Rb1 and Trp53 cooperate to suppress prostate cancer lineage plasticity, metastasis, and antiandrogen resistance[J]. Science, 2017, 355(6320): 78-83.
- [33] Dardenne E, Beltran H, Benelli M, et al. N-Myc Induces an EZH2-Mediated Transcriptional Program Driving Neuroendocrine Prostate Cancer[J]. Cancer Cell, 2016, 30(4): 563-577.
- [34] Lee JK, Phillips JW, Smith BA, et al. N-Myc Drives Neuroendocrine Prostate Cancer Initiated from Human Prostate Epithelial Cells[J]. Cancer Cell, 2016, 29(4): 536-547.
- [35] Dardenne E, Beltran H, Benelli M, et al. N-Myc Induces an EZH2-Mediated Transcriptional Program Driving Neuroendocrine Prostate Cancer[J]. Cancer Cell, 2016, 30(4): 563-577.
- [36] Beltran H, Prandi D, Mosquera JM, et al. Divergent clonal evolution of castration-resistant neuroendocrine prostate cancer[J]. Nat Med, 2016, 22(3): 298-305.
- [37] Beltran H, Rickman DS, Park K, et al. Molecular characterization of neuroendocrine prostate cancer and identification of new drug targets[J]. Cancer Discov, 2011, 1(6): 487-495.
- [38] Rapa I, Volante M, Migliore C, et al. Human ASH-1 promotes neuroendocrine differentiation in androgen deprivation conditions and interferes with androgen responsiveness in prostate cancer cells[J]. Prostate, 2013, 73(11): 1241-1249.
- [39] McKeithen D, Graham T, Chung LW, et al. Snail transcription factor regulates neuroendocrine differentiation in LNCaP prostate cancer cells[J]. Prostate, 2010, 70(9): 982-992.
- [40] Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 373(18): 1697-1708.
- [41] Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer[J]. Cell, 2015, 161(5): 1215-1228.
- [42] Goodwin JF, Schiewer MJ, Dean JL, et al. A hormone-DNA repair circuit governs the response to genotoxic insult[J]. Cancer Discov, 2013, 3(11): 1254-1271.
- [43] Wu C, Wyatt AW, McPherson A, et al. Poly-gene fusion transcripts and chromothripsis in prostate cancer[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2012, 51(12): 1144-1153.
- [44] Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer[J]. Science, 2005, 310(5748): 644-648.
- [45] Hamilton E, Infante JR. Targeting CDK4/6 in patients with cancer[J]. Cancer Treat Rev, 2016, 45: 129-138.
- [46] Sharma A, Yeow WS, Ertel A, et al. The retinoblastoma tumor suppressor controls androgen signaling and human prostate cancer progression[J]. J Clin Invest, 2010, 120(12): 4478-4492.
- [47] Antony L, van der Schoor F, Dalrymple SL, et al. Androgen receptor(AR) suppresses normal human prostate epithelial cell proliferation via AR/ β -catenin/TCF-4 complex inhibition of c-MYC transcription[J]. Prostate, 2014, 74(11): 1118-1131.
- [48] Tsou P, Katayama H, Ostrin EJ, et al. The Emerging

- Role of B Cells in Tumor Immunity[J]. *Cancer Res*, 2016,76(19):5597-5601.
- [49] Carosella ED, Ploussard G, LeMaout J, et al. A Systematic Review of Immunotherapy in Urologic Cancer: Evolving Roles for Targeting of CTLA-4, PD-1/PD-L1, and HLA-G[J]. *Eur Urol*, 2015, 68(2): 267-279.
- [50] Baumeister SH, Freeman GJ, Dranoff G, et al. Coinhibitory Pathways in Immunotherapy for Cancer[J]. *Annu Rev Immunol*, 2016, 34: 539-573.
- [51] Turajlic S, Litchfield K, Xu H, et al. Insertion-and-deletion-derived tumour-specific neoantigens and the immunogenic phenotype: a pan-cancer analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(8): 1009-1021.
- [52] Schweizer MT, Antonarakis ES. Prognostic and therapeutic implications of DNA repair gene mutations in advanced prostate cancer[J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2017, 15(10): 785-795.
- [53] Peng W, Chen JQ, Liu C, et al. Loss of PTEN Promotes Resistance to T Cell-Mediated Immunotherapy[J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(2): 202-216.
- [54] Drake CG, Doody AD, Mihalyo MA, et al. Androgen ablation mitigates tolerance to a prostate/prostate cancer-restricted antigen[J]. *Cancer Cell*, 2005, 7(3): 239-249.
- [55] Ardiani A, Gameiro SR, Kwilas AR, et al. Androgen deprivation therapy sensitizes prostate cancer cells to T-cell killing through androgen receptor dependent modulation of the apoptotic pathway[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(19): 9335-9348.
- [56] Bishop JL, Sio A, Angeles A, et al. PD-L1 is highly expressed in Enzalutamide resistant prostate cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(1): 234-242.
- [57] Walker L, Millena AC, Strong N, et al. Expression of TGF β 3 and its effects on migratory and invasive behavior of prostate cancer cells: involvement of PI3-kinase/AKT signaling pathway[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2013, 30(1): 13-23.
- [58] Song B, Park SH, Zhao JC, et al. Targeting FOXA1-mediated repression of TGF- β signaling suppresses castration-resistant prostate cancer progression[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(2): 569-582.
- [59] Cai Q, Chen Y, Zhang D, et al. Loss of epithelial AR increase castration resistant stem-like prostate cancer cells and promotes cancer metastasis via TGF- β 1/EMT pathway[J]. *Transl Androl Urol*, 2020, 9(3): 1013-1027.

(收稿日期:2021-06-21)

(上接第 318 页)

- [30] Guo H, Sa Y, Xu Y, et al. Adynamic Graciloplasty With a Pedicled Gracilis Muscle Flap Wrapped Around Bulbar Urethra for Treatment of Male Acquired Urinary Incontinence[J]. *Urology*, 2016, 91: 208-214.
- [31] Persky L, Resnick M, Desprez J. Penile reconstruction with gracilis pedicle grafts[J]. *J Urol*, 1983, 129(3): 603-605.
- [32] Ustüner TE, Mutaf M, Sensöz O. Anteromedial thigh: a source for phallic reconstruction[J]. *Ann Plast Surg*, 1994, 32(4): 426-430.
- [33] Cohen O, Stranix JT, Zhao L, et al. Use of a Split Pedicled Gracilis Muscle Flap in Robotically Assisted Vaginectomy and Urethral Lengthening for Phalloplasty: A Novel Technique for Female-to-Male Genital Reconstruction[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2020, 145(6): 1512-1515.
- [34] Hanash KA, Tur JJ. One-stage plastic reconstruction of a totally amputated cancerous penis using a unilateral myocutaneous gracilis flap[J]. *J Surg Oncol*, 1986, 33(4): 250-253.
- [35] Yi J, Yu DZ, Wang H, et al. A longitudinally split rabbit segmental gracilis to simulate penile erectile function: anatomic basis and animal models[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(1): 12-19.
- [36] 薛兵建, 刘立强, 殷竹鸣, 等. 皮瓣复合肌肉功能性阴茎再造术的临床前研究[J]. *中华整形外科杂志*, 2016, 32(5): 354-358.
- [37] Carlos EC, Sexton SJ, Lentz AC. Urethral Injury and the Penile Prosthesis[J]. *Sex Med Rev*, 2019, 7(2): 360-368.
- [38] 孟令峰, 刘晓东, 王森, 等. 尿道压力描记检查在人工尿道括约肌植入术中的应用[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(26): 2044-2048.

(收稿日期:2021-08-05)