

· 综述 ·

AR信号通路与自噬的相关性在前列腺癌治疗中的应用

冯梦晗, 李小江

[摘要] 雄激素受体 (androgen receptor, AR) 信号传导途径在前列腺癌的发生和进展中起重要作用, 基于此, 临床上多采取抑制 AR 信号通路的手段治疗前列腺癌。然而, 几乎所有患者经过一段时间的治疗后均逃不过转变为去势抵抗性前列腺癌的结局。目前普遍认为这是由于 AR 信号通路的再激活导致了去势抵抗的发生, 部分学者近年来发现自噬在前列腺癌的发生、发展中同样扮演着重要角色, 自噬的变化与去势抵抗性前列腺癌的发生呈明显的相关性。作者通过总结近年来有关去势抵抗性前列腺癌的发生机制及研究热点, 从 AR 信号通路和自噬的角度综述二者在前列腺癌的发生、发展及治疗等方面的作用和关联性。

[关键词] 雄激素受体信号通路; 自噬; 前列腺癌; 治疗

[中图分类号] R737.25

[文献标志码] A

[文章编号] 2095-3097(2019)02-0123-04

doi: 10.3969/j.issn.2095-3097.2019.02.015

Correlation between androgen receptor signaling pathway and autophagy in the treatment of prostate cancer

FENG Menghan, LI Xiaojiang

(Department of Oncology, First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China)

[Abstract] Androgen receptor (AR) signaling pathway plays an important role in the development and progression of prostate cancer. Clinical inhibition of AR signaling pathway by drugs is the standard method for treatment of early prostate cancer, but almost all patients are converted to castration-resistant prostate cancer after treatment. The current research results show that the formation of castration resistance is derived from the reactivation of the AR signaling pathway. In recent years, autophagy has been closely related to the occurrence and development of prostate cancer, and the change of autophagy has a significant correlation with the occurrence of castration-resistant prostate cancer. This review aims to summarize previous research findings and describe the role of AR signaling pathway and autophagy and their interaction in the development and treatment of prostate cancer.

[Key words] Androgen receptor (AR) signaling pathway; Autophagy; Prostate cancer; Treatment

前列腺癌是男性泌尿系统常见的恶性肿瘤, 好发于中老年男性。2018年, 前列腺癌的发病率和死亡率在欧美发达国家分列第1、第2位^[1]。近年来, 我国前列腺癌的发病率逐年增加, 最新流行病学调查显示, 前列腺癌在男性肿瘤中发病率位居第6位, 已经超过膀胱癌成为男性泌尿系统发病率最高的恶性肿瘤^[2]。由于我国前列腺癌的早期筛查率低, 而前列腺癌的临床症状亦不典型, 起病隐匿, 因此, 大多数患者在寻求治疗时常已是中晚期。对于失去手术机会的中晚期前列腺癌, 临床上主要采取内分泌治疗的手段来控制疾病, 即雄激素剥夺治疗 (androgen deprivation therapy, ADT)。虽然大多数患者最初对 ADT 反应敏感, 但是在接受 18~24 个月的内分泌治疗后, 几乎所有患者都会不可避免的出现耐

药性, 直至进展成为去势抵抗性前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC)^[3]。关于 CRPC 的发生机制, 大多数学者认为是由于 AR 信号通路的再激活导致了去势抵抗的发生。

细胞自噬是真核细胞中一条精确调控的代谢途径, 作为生物体内细胞组分降解及循环的重要通路, 其主要功能是清除细胞内的大蛋白、损伤的细胞器以及致病微生物, 以保持细胞营养物质的再利用及细胞内稳态的维持。正常情况下细胞会发生低水平的自噬, 来保证细胞代谢的平衡状态。但是, 一旦生理状态下的自噬平衡被打破, 机体会出现代谢紊乱, 久而久之导致肿瘤等疾病的发生。既往研究显示自噬在前列腺癌的发生、发展及治疗中扮演着重要角色, 而且不同方法下自噬的反应状态也会很大程度上影响疾病的疗效^[4]。作者旨在从 AR 信号通路与细胞自噬的角度总结二者在前列腺癌中的相关性, 以为广大学者提供治疗前列腺癌新的见解。

[基金项目] 天津市科技计划项目 (17ZXMSY00190)

[作者单位] 300381 天津, 天津中医药大学第一附属医院肿瘤科 (冯梦晗, 李小江)

[通讯作者] 李小江, E-mail: 1823141700@qq.com

1 AR 信号通路与前列腺癌

前列腺是雄激素依赖性器官,雄激素通过与AR结合调控细胞生长。AR在正常前列腺细胞和前列腺癌细胞中广泛存在,它是雄激素依赖性核转录因子,是类固醇核受体超家族的成员^[5]。AR作为重要的细胞调控因子,可以通过调节多种基因的表达进而影响细胞的生长和增殖。研究表明^[6],雄激素与AR的相互作用密切影响着前列腺癌的发生和演进。

1.1 AR 信号通路与CRPC的关系 激素依赖性前列腺癌经过一段时间内分泌治疗后逐渐发展为激素非依赖,直至最终进展为CRPC,这个时期的雄激素虽然达到去势水平,但疾病仍然会出现进展^[7]。研究显示^[8],当疾病转变为去势抵抗时,低水平的雄激素对AR的敏感性反而增加,AR信号通路的激活,AR下游信号通路在去势水平下依然保持活性,使得癌细胞对内分泌治疗产生了抗药性。随着研究的不断深入,有关AR信号通路作为前列腺癌治疗的重要切入点引起广泛的关注。

目前被大家所接受的CRPC患者耐药机制是低雄激素水平下AR信号传导通路的重新激活。AR信号通路可以通过多种方式来活化,主要为以下几个方面:①AR的扩增和过表达:AR表达上调进而低水平的雄激素可以与之充分结合,AR信号通路被激活^[9]。Taylor等^[10]的研究发现一半以上的CRPC患者会出现AR的过表达。②AR相关基因突变:经过一段时间的雄激素剥夺治疗,AR相关基因出现转录异常,使得抗雄激素的药物错误的发挥AR激动剂的作用,下游信号通路被激活。③AR共调节因子的活性改变:细胞内共激活因子异常表达,增强了同AR蛋白的相互作用,使AR对雄激素的需求浓度下降,进而加强了AR信号传导通路的活化。④AR的配体非依赖性活化:现已被证实的相关信号通路有PI3K/AKT通路、MAPK通路等,这些通路的激活可同时影响AR的配体非依赖性激活,进而提高了前列腺癌细胞对低浓度雄激素的耐受性。⑤糖皮质激素受体和孕激素受体的过表达:正常前列腺组织中孕激素受体水平低下,而去势抵抗一旦发生,前列腺癌细胞中的孕激素受体出现异常高表达;而糖皮质激素受体则具有许多与AR重叠的下游基因,因此糖皮质激素受体的高表达可能成为新型内分泌药物出现抗药性的原因之一^[11]。

1.2 AR 信号通路在前列腺癌治疗中的应用 AR信号通路的再激活导致了去势抵抗的发生。基于此,以雄激素/雄激素受体(A-AR)信号轴为作用靶点的新型内分泌药物在临床上应运而生。比卡鲁胺在临床上应用广泛,属于第一代抗雄药物,其作用机

制与雄激素竞争性结合AR的配体结构域,抑制AR信号通路^[12]。但由于比卡鲁胺与AR配体结构域的亲合力较低,因此第二代雄激素拮抗剂恩杂鲁胺已经由美国食品和药品监督管理局批准上市并应用于临床。恩杂鲁胺不仅与AR配体结构域有较强的亲合力,还可以抑制AR与DNA的结合能力及AR的核转位,发挥阻止AR信号传导的作用,进而抑制前列腺癌细胞增殖^[13]。阿比特龙是美国食品和药品监督管理局批准的第一种用于CRPC的雄激素阻断药物,其作用机制是能够抑制雄激素合成过程中依赖的细胞色素酶CYP17的活性,不仅可以从根本上切断前列腺组织雄激素的生成,同时对肾上腺、睾丸的雄激素也能发挥去雄的作用^[14]。目前进入临床试验的还有TAK-70,属于新型的非甾体AR信号通路抑制剂,能够选择性的抑制雄激素合成过程中的细胞色素酶CYP17A1的表达^[15]。上述内分泌药物在临床上疗效显著,然而随着治疗时间的延长,患者逐渐产生抗药性,疾病出现进展,患者未能获得持久的受益时间^[16]。

2 自噬与前列腺癌

2.1 自噬 细胞自噬广泛存在于真核细胞内,是一种通过清除损伤细胞器、致病病原体等来保证细胞营养物质的利用、维持细胞内稳态的代谢途径。自噬的发生涉及多个通路的相关激酶,如mTOR、AMPK、PI3Ks、MAPKs(ERK和JNK)及PKC等,具体的作用通路随外界刺激及作用对象的不同而有所不同。mTOR激酶是自噬的重要抑制子,作为细胞中物质和能量的感受器能够调节细胞的增殖、生长和分化^[17]。目前研究显示,mTOR相关信号通路作为自噬的负调控途径,发挥抑制细胞自噬的作用,在自噬的发生中扮演着“门卫”的角色。mTOR通路是上游自噬相关激酶作用通路的下游必经通路,其他激酶作用通路大多要通过mTOR通路对自噬起作用^[15]。

近年来自噬作为研究的热点,学者发现了其在肿瘤的发生、发展中扮演重要角色^[18]。此外,令人惊讶的是,自噬对正常及不同肿瘤细胞所起的作用不同:正常细胞内的自噬过程可抑制肿瘤的发生,然而自噬却可以保证肿瘤细胞的能量供应,加速肿瘤细胞的生长、增殖^[19]。强刺激诱导的过度自噬可以促进细胞损伤甚至发生程序性细胞死亡。基于此,如何因时调控自噬来发挥抗肿瘤的作用已经成为治疗肿瘤的重要切入点。

2.2 自噬在前列腺癌治疗中的应用 既往大量研究发现自噬在前列腺癌的发生、发展中同样扮演着重要角色。Kung等^[20]认为自噬对于肿瘤细胞存在

双重效应,但 Dalby 等^[21]发现自噬在前列腺癌细胞中表现出促肿瘤的作用。许多研究表明自噬变化与 CRPC 的发生发展呈明显的相关性,可能是前列腺癌细胞激素依赖性改变的原因之一。

研究表明,前列腺癌细胞可以通过相关自噬信号通路诱导自噬,使得癌细胞可以在接受内分泌治疗、放化疗等的不利条件下依然存活下来。而当通过 RNA 干扰技术沉默 AMPK 信号通路后,细胞自噬受到抑制,前列腺癌细胞发生凋亡。潘虹洁^[22]发现黄芩素可通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路及其下游通路(NF- κ B、GSK-3 β)的活性,诱导前列腺癌细胞自噬水平的上调。Bitting 和 Armstrong^[23]证明了去除雄激素后前列腺癌细胞中自噬过程明显增加,可有效避免细胞凋亡,维持肿瘤细胞生长,是一种保护性自噬。Nguyen 等^[24]进一步的研究发现恩杂鲁胺可以在体外的前列腺癌模型中诱导自噬,在进行 ADT 治疗时,细胞自噬活性明显上调,且促进 CRPC 的发展。以上研究说明了自噬的发生利于激素非依赖性前列腺癌细胞的生存,促进疾病进展。

基于以上研究,阻断自噬配合内分泌治疗在临床上将是一种行之有效的方法。通过抑制细胞自噬引起的细胞存活,增强自噬性细胞死亡来提高药物疗效适用于所有肿瘤的治疗。所以,可以通过靶向调控自噬过程,进而提高前列腺癌的治疗效果。既往研究成果及雄激素剥夺引起的自噬调控过程印证了抑制细胞自噬对前列腺癌的潜在治疗作用^[25]。因此,抑制自噬将成为前列腺癌治疗的新思路。

3 AR 信号通路与自噬的相关性

3.1 AR 负调控细胞自噬及其机制 自噬是细胞对外界不良刺激作出抵抗的一种应激反应,目前研究证实在前列腺癌发生、发展过程中,A-AR 在自噬活动中扮演关键角色。有研究发现恩杂鲁胺作用于 CRPC 细胞,阻断 AR 信号通路后,可通过 AMPK 信号通路的激活而抑制 mTOR,进而激活自噬,且自噬被抑制后能够增强细胞对恩杂鲁胺的敏感性^[24]。另一项研究揭示了比卡鲁胺抑制 A-AR 信号轴能使前列腺癌细胞的自噬活动增强^[26]。在 AR 阴性细胞系中外源性导入功能性 AR 可以显著抑制细胞自噬^[27]。上述研究均能得出阻断 AR 信号通路可以激活细胞自噬的结论,提示 AR 可以负向调控自噬活动。

但目前 AR 负调控细胞自噬的分子机制尚不清晰。郭建全^[28]在研究中发现,雷公藤红素可以通过降解 AR 蛋白抑制 AR 信号通路的途径,诱导前列腺癌细胞发生自噬,揭示了 AR 负调控细胞自噬的机制,

并且这种自噬有利于前列腺癌细胞存活;Jiang 等^[27]研究表明由于点突变导致 AR 对雄激素以外的刺激物产生应答,不依赖雄激素激活的 AR 信号通路同样可以抑制细胞自噬,这进一步证明 AR 负调控细胞自噬。Farrow 等^[29]阐明了 AR 通路和 PI3K/AKT/PTEN 之间的相互反馈调节,PI3K 和 mTOR 的抑制将增加 AR 蛋白水平,而 AR 的抑制会促进 PI3K 活性。Bennett 等^[30]在 LNCaP 细胞系中发现,二氢睾酮激活 AR 信号通路后,能够通过调控内质网分子伴侣葡萄糖调节蛋白 78/BiP 显著抑制自噬。这些研究表明,抑制 A-AR 轴可激活细胞自噬,而且是一种保护性自噬,影响前列腺癌细胞 AR 靶向治疗的反应。这也为临床上 CRPC 的治疗提供了新的方向。

3.2 阻断 AR 信号通路联合自噬抑制靶向治疗前列腺癌 考虑 A-AR 是前列腺癌治疗中有价值的靶点,但它们的治疗益处却因自噬的增强而受到限制。近年来,有研究支持 AR 阻断剂和自噬抑制剂协同作用促进前列腺癌细胞死亡。联合用药作为治疗前列腺癌可行性措施,其主要思路是通过内分泌药物与自噬抑制剂联合来抑制自噬过程,从而提高对内分泌药物的敏感性。目前,许多临床试验已经用于探讨联合用药对前列腺癌自噬水平的影响。研究者发现用比卡鲁胺处理 LNCaP 细胞后,自噬通量明显上调,且联合使用自噬抑制剂三甲基腺嘌呤是单独应用比卡鲁胺处理细胞细胞死亡率的 1.5 倍^[31]。Colquhoun 等^[32]联合应用比卡鲁胺和自噬抑制剂二甲双胍作用于 LNCaP 细胞后,细胞集落形成率明显降低,加大比卡鲁胺和二甲双胍的剂量后,PC3 细胞系也出现了一样的结果。Nguyen 等^[24]发现用自噬抑制剂二甲双胍或氯丙咪嗪可明显提高 CRPC 细胞对恩杂鲁胺的敏感性。总之,AR 信号通路在自噬的调节过程中发挥着重要但非必需的作用,仍然需要更多的研究来深入了解二者在前列腺癌发生及演进过程中所起的作用机制。

4 展望

综上所述,在前列腺发生、发展过程中扮演重要角色的 AR 信号通路与细胞自噬活动紧密相关,自噬是阻断前列腺癌细胞 AR 信号通路后被激活的一个重要过程,我们不难发现 AR 负调控与自噬的关系,二者的交互作用对前列腺癌细胞的药物敏感性治疗效果有着重要的影响。随着自噬与 AR 信号通路相互作用的不断揭示,未来可以采用自噬抑制剂联合雄激素剥夺来增加细胞死亡的敏感性以抵消前列腺癌的生长,这必定是一种非常有价值、有前景的新型治疗方法。不过现有的技术手段带来的研究

成果尚不成熟,特异性的自噬调控物仍需要进一步探索来深入揭示靶向阻断 AR 信号通路的机制,以期指导 CRPC 的治疗。相信不久的将来我们在研究前列腺癌的发病机制、解决 CRPC 的耐药方面上将有一个实质性的飞跃。

【参考文献】

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7-30.
- [2] 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 等. 2013 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析 [J]. *中国肿瘤*, 2017, 26(1): 1-7.
- [3] Merseburger AS, Alcaraz A, von Klot CA. Androgen deprivation therapy as backbone therapy in the management of prostate cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 7263-7274.
- [4] 徐凌凡, 梁朝朝. 自噬及其在前列腺癌治疗中的应用 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2014, 29(10): 942-945.
- [5] Lavery DN, Villaronga MA, Walker MM, et al. Repression of androgen receptor activity by HEYL, a third member of the Hairy/Enhancer-of-split-related family of Notch effectors [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(20): 17796-17808.
- [6] 俞攀, 尹彬彬, 刘春华, 等. 雄激素受体负向调节雄激素非依赖性前列腺癌细胞 FN1 和 ZNF438 基因表达的研究 [J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(48): 3935-3940.
- [7] 于殿君, 孙晓文, 施云峰, 等. 前列腺癌雄激素受体和 PI3K/Akt 信号通路相互作用研究进展 [J]. *现代生物医学进展*, 2011, 11(1): 180-183.
- [8] 潘腾飞, 梁朝朝, 陈先国, 等. 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白调控前列腺癌 22RV1 细胞雄激素受体及 Akt 磷酸化 [J]. *中华男科学杂志*, 2013, 19(12): 1068-1071.
- [9] 朱圣生, 刘向云, 孙祖越. 前列腺癌的分类及发生机制研究进展 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(24): 6333-6337.
- [10] Taylor BS, Schultz N, Hieronymus H, et al. Integrative genomic profiling of human prostate cancer [J]. *Cancer cell*, 2010, 18(1): 11-22.
- [11] 唐华科, 曾星, 胡志全. 去势抵抗前列腺癌新型内分泌治疗耐药的研究进展 [J]. *肿瘤*, 2017, 37(9): 1006-1010.
- [12] Meulenbeld HJ, de Bono JS, Tagawa ST, et al. Tolerability, safety and pharmacokinetics of ridaforolimus in combination with bicalutamide in patients with asymptomatic, metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 72(4): 909-916.
- [13] Lochrin SE, Figg WD 2nd, Finn SP. Enzalutamide for treatment of CRPC: rationale for sequencing and potential clinical biomarker for resistance [J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(2): 201-203.
- [14] Yin L, Hu Q. CYP17 inhibitors-abiraterone, C17, 20-lyase inhibitors and multi-targeting agents [J]. *Nat Rev Urol*, 2014, 11(1): 32-42.
- [15] Petrylak DP, Gandhi JG, Clark WR, et al. Phase 1/2 study of orteronel (TAK-700), an investigational 17, 20-lyase inhibitor, with docetaxel-prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. *Invest New Drugs*, 2015, 33(2): 397-408.
- [16] Jilani A, George E, Adler AI. NICE guidance on cabazitaxel for hormone-refractory metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(6): 573-574.
- [17] Citro S, Miccolo C, Meloni L, et al. PI3K/mTOR mediate mitogen-dependent HDAC1 phosphorylation in breast cancer: a novel regulation of estrogen receptor expression [J]. *J Mol Cell Biol*, 2015, 7(2): 132-142.
- [18] 骆广跃, 陈先国, 梁朝朝. 自噬与前列腺癌治疗抵抗的研究进展 [J]. *现代泌尿生殖肿瘤杂志*, 2015, 7(4): 252-254.
- [19] Kung HJ, Changou C, Nguyen HG, et al. Autophagy and prostate cancer therapeutics [M] // Tindall DJ. *Prostate Cancer: biochemistry, molecular biology and genetics*. Switzerland AG; Springer Nature, 2013: 497-518.
- [20] Kung CP, Yudina A, Balaburski G, et al. Autophagy in tumor suppression and cancer therapy [J]. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2011, 21(1): 71-100.
- [21] Dalby KN, Tekedereli I, Lopez-Berestein G, et al. Targeting the prodeath and prosurvival functions of autophagy as novel therapeutic strategies in cancer [J]. *Autophagy*, 2010, 6(3): 322-329.
- [22] 潘虹洁. 黄芩素在前列腺癌细胞诱导自噬的相关机制研究 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学, 2015.
- [23] Bitting RL, Armstrong AJ. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in castration-resistant prostate cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2013, 20(3): R83-R99.
- [24] Nguyen HG, Yang JC, Kung HJ, et al. Targeting autophagy overcomes Enzalutamide resistance in castration-resistant prostate cancer cells and improves therapeutic response in a xenograft model [J]. *Oncogene*, 2014, 33(36): 4521-4530.
- [25] 李卫平, 王施广, 郭秀全. 自噬与前列腺癌 [J]. *中华男科学杂志*, 2014, 20(3): 277-280.
- [26] Boutin B, Tajeddine N, Vandersmissen P, et al. Androgen deprivation and androgen receptor competition by bicalutamide induce autophagy of hormone-resistant prostate cancer cells and confer resistance to apoptosis [J]. *Prostate*, 2013, 73(10): 1090-1102.
- [27] Jiang Q, Yeh S, Wang X, et al. Targeting androgen receptor leads to suppression of prostate cancer via induction of autophagy [J]. *J Urol*, 2012, 188(4): 1361-1368.
- [28] 郭建全. 雷公藤红素抑制 AR 诱导前列腺癌细胞自噬的分子机制研究 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学, 2016.
- [29] Farrow JM, Yang JC, Evans CP. Autophagy as a modulator and target in prostate cancer [J]. *Nat Rev Urol*, 2014, 11(9): 508-516.
- [30] Bennett HL, Fleming JT, O'Prey J, et al. Androgens modulate autophagy and cell death via regulation of the endoplasmic reticulum chaperone glucose-regulated protein 78/BiP in prostate cancer cells [J]. *Cell Death Dis*, 2010, 1: e72.
- [31] Bennett HL, Stockley J, Fleming JT, et al. Does androgen-ablation therapy (AAT) associated autophagy have a pro-survival effect in LNCaP human prostate cancer cells? [J]. *BJU Int*, 2013, 111(4): 672-682.
- [32] Colquhoun AJ, Venier NA, Vandersluis AD, et al. Metformin enhances the antiproliferative and apoptotic effect of bicalutamide in prostate cancer [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2012, 15(4): 346-352.