

特约综述



本实验室关注固醇激素代谢途径及其在相关癌症诊治中的转化研究。药物耐受和个体化治疗是癌症治疗面临的两大难题。本实验室的工作以固醇激素代谢、胆固醇代谢等代谢途径为研究重点, 研究癌细胞代谢通路调控机理及代谢通路间相互影响, 探索前列腺癌、乳腺癌等代谢相关癌症药物耐受机制及治疗策略, 探索癌症治疗中个体差异来源及新的生物标志物, 推动精准医学和个性化治疗的发展。

<http://www.sibcb.ac.cn/PI.asp?id=167>

固醇激素代谢及其在前列腺癌治疗中的应用

侯泽敏 唐静洁 李振斐*

(中国科学院系统生物学重点实验室, 中国科学院分子细胞科学卓越创新中心,
上海生物化学与细胞生物学研究所, 上海 200031)

摘要 固醇激素参与调控一系列的生理病理过程, 其中, 雄激素代谢紊乱导致前列腺癌发生发展。雄激素代谢途径及其相关的雄激素受体信号通路是前列腺癌治疗的主要靶点。通过对雄激素代谢途径中小分子生理功能和代谢酶活性调节机制进行研究, 有助于理解癌症治疗耐受的原因及治疗个体化差异的来源, 有助于寻找新的靶点进行药物筛选和探索新的生物标志物进行临床诊治。该文主要介绍前列腺癌病情发展过程中雄激素代谢的途径以及与雄激素代谢相关的治疗手段、耐药机制和生物标志物。

关键词 固醇激素; 前列腺癌; 药物耐受; 生物标志物

Steroidogenesis and Its Application in Prostate Cancer

Hou Zemin, Tang Jingjie, Li Zhenfei*

(Chinese Academy of Sciences Key Laboratory of Systems Biology,
Chinese Academy of Sciences Center for Excellence in Molecular Cell Science,
Shanghai Institute of Biochemistry and Cell Biology, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

Abstract Steroidogenesis participates into different physiological or pathological progressions. Androgen metabolism is tightly related with the development of prostate cancer. The androgen metabolism pathway and androgen receptor signaling pathway are the main targets for prostate cancer therapy. To investigate the function of androgen metabolites and the regulation mechanisms of steroidogenic enzyme activity, it will be helpful to unveil the mechanisms for drug resistance and individual response variation. The related research will also promote the exploration of new targets for drug development and new biomarkers for diagnosis or treatment. This review mainly introduces the steroidogenesis in the progression of prostate cancer, the therapy approaches targeting to androgen metabolism, the related drug resistant mechanisms and biomarkers.

Keywords steroidogenesis; prostate cancer; drug resistance; biomarker

前列腺癌基金会青年科学家项目资助的课题

*通讯作者。Tel: 021-54921339, E-mail: zhenfei.li@sibcb.ac.cn

This work was supported by Prostate Cancer Foundation Young Investigator Award

*Corresponding author. Tel: +86-21-54921339, E-mail: zhenfei.li@sibcb.ac.cn

网络出版时间: 2017-04-11 10:58:00

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20170411.1058.016.html>

激素(hormone)是由内分泌腺或内分泌细胞分泌、经血液运输至靶器官发挥效应的所有信号分子的总称,参与调控多种生理病理活动^[1]。其中,固醇激素(steroid hormone)是一类结构类似胆固醇的甾体小分子,主要包括糖皮质激素(glucocorticoid)、盐皮质激素(mineralocorticoid)、雄激素(androgen)、雌激素(estrogen)和孕激素(progestogen)等。胆固醇作为固醇激素合成的前体,在肾上腺皮质、睾丸或卵巢等器官中被多种类固醇代谢酶修饰,最终合成固醇激素,并经血液运送至靶器官后,与相应的受体结合,通过调节相应的信号转导通路来调控机体免疫应答、物质代谢、应激等生理病理过程。

固醇激素代谢紊乱和多种疾病的发生发展相关。雄激素代谢异常会导致前列腺癌的发生发展。通过多种方式抑制雄激素的合成或抑制雄激素与其受体的结合是临床上治疗前列腺癌的主要手段。而前列腺癌细胞通过多种途径提高自身合成、利用雄激素的能力以获得治疗耐受。雄激素合成及其相关的雄激素受体(androgen receptor, AR)信号通路是前列腺癌病情发展与临床治疗的重要战场。此外,固醇激素代谢还会影响膀胱癌、乳腺癌、精子形成等多种生理病理过程。本综述将主要关注雄激素代谢在前列腺癌病情发展中的功能及其在临床治疗中的应用。

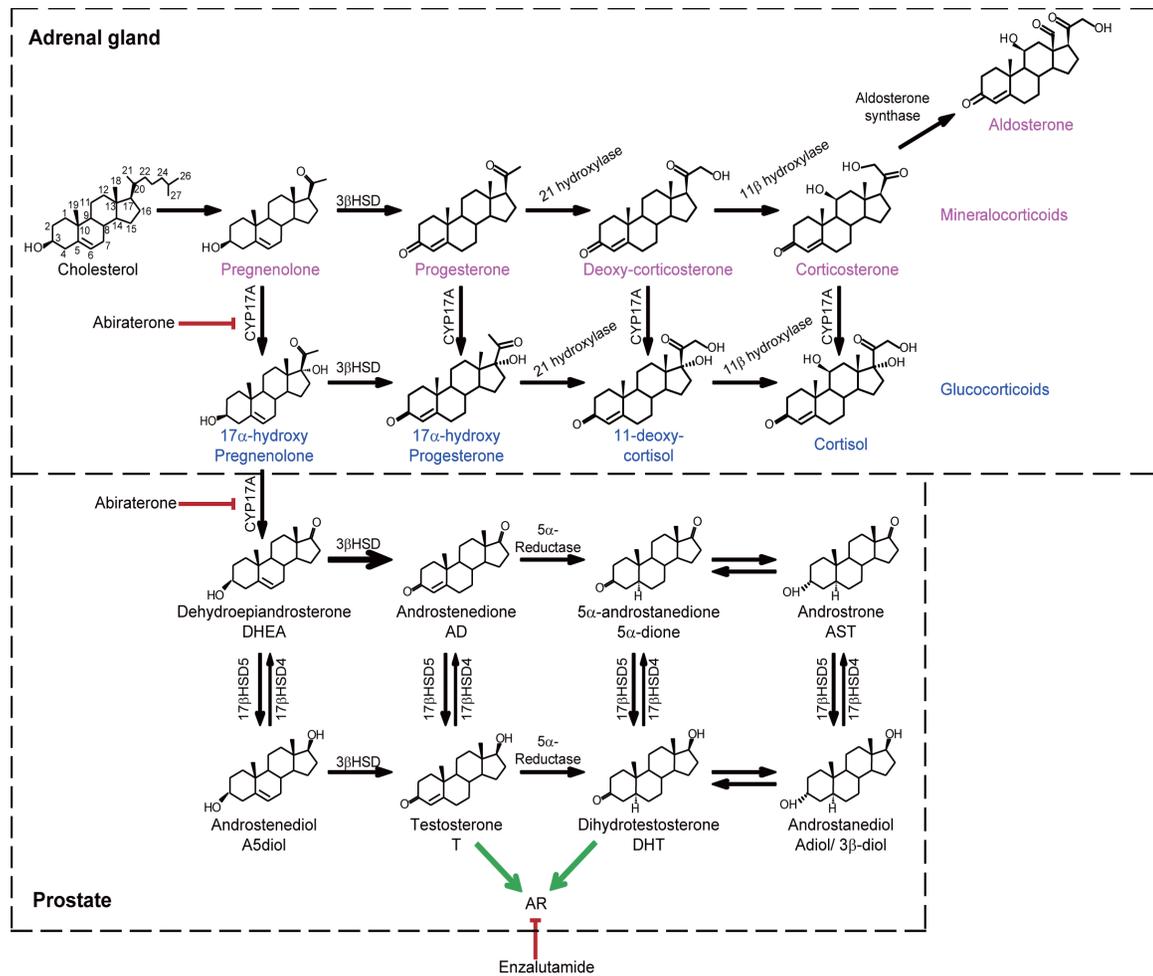
1 雄激素代谢

成年男性的多个内分泌器官能够产生维持正常生理功能的雄激素^[2]。睾丸间质细胞是雄激素的主要来源。睾丸间质细胞应答垂体分泌的促黄体激素,以胆固醇为原料,经过一系列酶促反应产生睾酮(testosterone, T),并释放到循环系统中^[3]。睾丸大约产生60%的雄激素,其余40%主要来源于肾上腺^[4]。肾上腺皮质网状带能够将胆固醇转化为雄激素前体脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)并释放到血液中。血液中的DHEA进一步在前列腺、皮肤、脂肪等外周组织中被转化为雄激素^[2]。

胆固醇由环戊烷多氢菲(甾体部分, C1~C19)和一个长侧链(C20~C27)组成。由胆固醇到DHEA的过程主要是将胆固醇侧链逐步去除的酶促反应^[5]。这个过程的第一步是由类固醇急性调节蛋白(steroid acute regulatory protein, StAR)将线粒体外膜的胆固醇转运到线粒体内膜。这是雄激素合成的第一

个限速步骤^[6]。StAR磷酸化会影响其转运胆固醇的能力^[7]。相应磷酸化位点突变的人群表现出先天性肾上腺脂质堆积、体内缺乏类固醇等症状,证明了StAR对固醇激素合成的重要性^[3]。胆固醇进入线粒体后在碳链分解酶(cytochrome P450 family 11 subfamily A member 1, CYP11A1)的催化裂解作用下首先去除C21之后的侧链,生成孕烯醇酮(pregnenolone)。孕烯醇酮是盐皮质激素、糖皮质激素和性激素的共同前体。孕烯醇酮在肾上腺球状带中被相应的代谢酶转化为盐皮质激素,在肾上腺束状带中被转化为糖皮质激素,在网状带中被代谢酶CYP17A1(cytochrome P450 17A1)转化为雄激素前体DHEA。CYP17A1首先发挥羟化酶活性,在孕烯醇酮C17位置添加羟基,生成17 α -羟孕烯醇酮(17 α -hydroxy pregnenolone)。随后, CYP17A1发挥裂解酶活性,打断C17和C20之间的单键,将17 α -羟孕烯醇酮转化为DHEA(图1)。新生成的DHEA会被磺基转移酶2A1(sulfotransferase 2A1, SULT2A1)快速磺酸化,形成亲水性更强的硫酸脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone sulfate, DHEA-S)并将其释放到循环系统中供靶器官使用。

DHEA-S到达前列腺后,首先被转化为DHEA。DHEA向雄激素转化的变动主要发生在第3、4、5和17位的碳原子上。首先,3 β -羟基类固醇脱氢酶1(3 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1, 3 β HSD1)以DHEA为底物,改变其碳碳双键的位置并同时将C3上的羟基变成酮基,生成雄烯二酮(androstenedione, AD)。3 β HSD1催化的这一步反应是从DHEA到双氢睾酮(dihydrotestosterone, DHT)的限速步骤。Chang等^[8]的工作指出,3 β HSD1的点突变(N367T)能够增强其蛋白质稳定性,进而促进前列腺癌中雄激素合成,导致前列腺癌的治疗耐受。AD之后向DHT的转化方式目前尚存在争论。在正常前列腺细胞中,17 β HSD5等代谢酶将AD C17位的酮基修饰成羟基,生成睾酮^[9]。睾酮随后被代谢酶SRD5A2(steroid 5 alpha-reductase 2)修饰,生成活性更强的雄激素DHT。这是目前公认的DHT合成的经典通路^[10]。然而,Chang等^[11]指出在前列腺癌细胞中,AD首先被代谢酶SRD5A1识别生成5 α -雄烷二酮(5 α -androstanedione),然后被代谢酶17 β HSD5等修饰生成DHT。这条通路被称为5 α -雄甾烷二酮(5 α -androstanedione)通路或者替代通路(alternative



胆固醇在肾上腺中被一系列代谢酶分别转化为盐皮质激素、糖皮质激素和雄激素前体DHEA。前列腺利用DHEA合成睾酮、双氢睾酮等雄激素。Cholesterol is converted to mineralocorticoids, glucocorticoids or DHEA in adrenal gland. DHEA is converted further to androgens in prostate.

图1 固醇激素代谢通路

Fig.1 Steroidogenesis pathway

pathway)(图1)。雄激素C3和C17位的羟基能够被代谢酶UGT2B15(UDP-glucuronosyltransferase 2B15)和UGT2B17识别并添加葡糖醛酸(glucuronic acid),相应的产物将会被排出细胞并被降解^[12]。因此,替代通路的合成方式可以保留C17位的酮基,有助于延长雄激素在细胞中的半衰期,有可能是前列腺癌细胞获得生长优势的关键^[13-15]。然而,相关领域仍然存在争议。利用不同阶段的前列腺癌临床样本和质谱检测技术,Fankhauser等^[16]认为,经典的AD→T→DHT代谢通路仍是前列腺癌中雄激素代谢的主要途径。此外,后门通路(backdoor pathway)被认为是另一个可能的从孕烯醇酮到DHT的代谢通路^[17-19]。然而,目前关于此通路的争议颇多,并未有太多临床证据显示在前列腺癌细胞中存在该代谢通路,故而不在此处赘述。

DHT并非该代谢通路的终点。DHT中C17位的

羟基可以被UGT2B15或UGT2B17修饰、失活。此外,AKR1C1(aldo-keto reductase family 1 member C1)、AKR1C2等多个酶可以催化DHT变成二氢雄酮(androstanediol)。二氢雄酮有多种功能,它有两个羟基,因此,是UGT2B15等酶的理想底物;二氢雄酮也可以重新变成DHT,作为细胞内DHT的储备池^[20]。它被认为是一种神经类固醇(neurosteroid),可以激活GABA α 信号通路^[21]。它也被认为是一种雌激素,可以直接激活ER β (estrogen receptor β)^[22]。最后,需要指出的是,雄激素是合成雌激素的前体。在卵巢、脂肪组织等部位,AD或睾酮可以被代谢酶芳香酶(aromatase)修饰,生成雌酮(estrone, E1)或雌二醇(estradiol, E2)。

雄激素穿过细胞膜与胞质中的AR结合后,激活AR。AR形成二聚体,进入细胞核,识别雄激素受体应答元件(androgen response element, ARE),招募

RNA聚合酶等转录元件, 调控靶基因的转录表达。激活的AR信号通路被认为是导致前列腺癌病情发展的主要原因^[23]。

2 前列腺癌发病历程

在西方发达国家, 前列腺癌是男性中发病率第一、致死率第二的癌症。来自美国癌症协会的数据显示, 2016年美国前列腺癌新增病例约180 890例, 前列腺癌患者约有三百万例, 占男性癌症患者总数1/7^[24]。在我国, 由于早期前列腺癌筛查的缺失, 中国前列腺癌发病率一直被低估。随着近年来社会医疗的发展、人口老龄化的到来、饮食结构的改变, 我国前列腺癌的发病率迅猛增长, 其增长率自2000年起一直位于男性各大癌症之首。近年来, 我国前列腺癌的平均发病率约为10例/10万人, 是我国发病率第六高的癌症; 而在北京、上海等城市, 前列腺癌的发病率已经超过20例/10万人。预计2015年我国新增前列腺癌患者6万例^[25]。

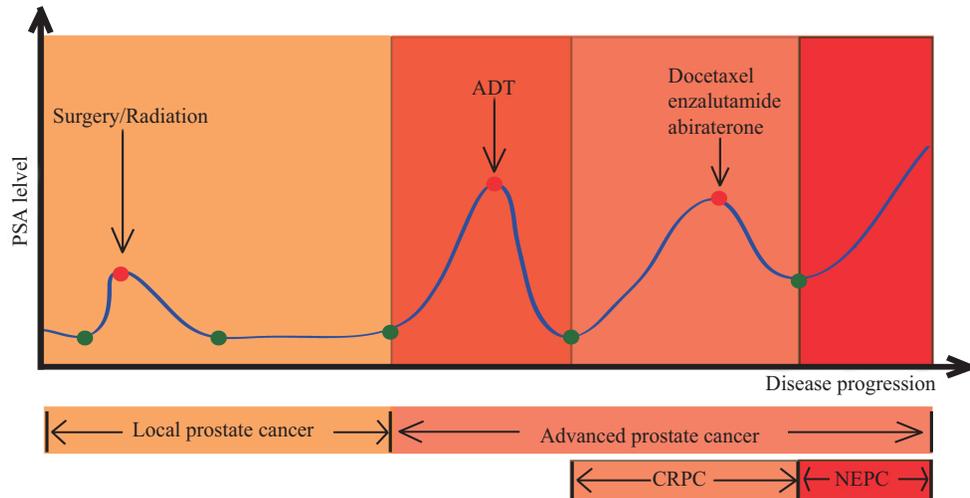
早期前列腺癌发病缓慢, 临床症状不明显, 极易被患者忽视。由于早期筛查尚未普及, 导致我国初诊前列腺癌患者多为中晚期癌症, 丧失了前期合理治疗的时机。同时, 由于临床治疗手段、研究进展落后于西方国家, 我国前列腺癌每年死亡人数/发病患者数约为45%, 显著高于西方国家(<10%)^[26]。在美国, 前列腺癌的早期筛查主要是通过检测血液中前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA)的浓度, 而在我国临床实践中利用该指标确诊前列腺癌的准确率低于西方国家, 暗示了前列腺癌的种族差异。前列腺癌的种族异质性在其疾病发生机制中也有体现。例如, 非裔前列腺癌患者中常见的*TMPS2-ERG*基因融合在东亚人群中很少出现^[27]。雄激素代谢酶 β HSD1在黄种人中很少发现活性增强的突变^[28]。目前, 前列腺癌的主流研究多以非裔、高加索人为主, 针对中国患者的理论、临床研究相对缺乏。

前列腺癌发病历程可分为四个阶段。第一阶段是前列腺癌发生。少数前列腺细胞发生癌化, 成为早期前列腺癌。前列腺癌产生的根源尚无确论, 但是学界认为前列腺上皮内肿瘤(prostatic intraepithelial neoplasia, PIN)可能是导致前列腺癌的主要原因^[29-30]。第二阶段是形成局部前列腺癌。此时, 前列腺癌细胞增多, 但仍未突破前列腺包膜。局

部前列腺癌生长缓慢, 一般不需要特殊治疗。癌症体积比较明显时可以接受放疗或者手术摘除前列腺。第三阶段是晚期前列腺癌。此时, 前列腺癌突破腺体束缚, 向周边器官乃至全身转移, 癌症发展成晚期前列腺癌(advance prostate cancer)。睾丸提供的睾酮是此阶段癌细胞依赖的主要雄激素。因此, 通过药物或者手术的方法实施去势治疗(androgen deprivation therapy, ADT)是晚期前列腺癌治疗的第一道防线^[31-32]。尽管大多数患者响应良好, 在去势治疗后的1~2年内, PSA又会升高, 治疗耐受产生, 前列腺癌进入第四阶段, 即去势耐受型前列腺癌(castration resistant prostate cancer, CRPC)(图2)。CRPC会对患者的生命造成直接的威胁, 是目前临床治疗和科学研究的重点。在CRPC患者中, 雄激素的合成依赖于肾上腺和前列腺。肾上腺将胆固醇转化为DHEA, 而前列腺以DHEA为前体, 继续将其转化为DHT, 促进疾病的发展^[3,33]。

3 CRPC的治疗

除了多西他赛(docetaxel)等化疗药物, CRPC还有多种靶向治疗和免疫治疗手段。雄激素合成通路及AR信号通路是CRPC治疗的重要靶点。阿比特龙(abiraterone)以肾上腺中的代谢酶CYP17A1为主要靶点, 通过抑制肾上腺DHEA的合成, 进而降低前列腺癌细胞中雄激素的合成, 抑制病情发展^[34-36]。后续研究发现, 阿比特龙在患者体内能够代谢成D4A、5 α -Abi等代谢产物^[37-38]。新的代谢产物D4A能够抑制更多的类固醇代谢酶以更好地抑制雄激素合成, 而且D4A可以直接抑制AR, 表现出更好的抗肿瘤效果^[37]。而另一个代谢产物5 α -Abi丧失了对代谢酶的抑制功能并且可以直接激活AR、促进肿瘤发生发展^[38]。因此, 阿比特龙的代谢产物可能是临床实践中CRPC患者对该药物产生不同反应的原因, 可能能够作为生物标志物来预测阿比特龙药物疗效。恩杂鲁胺(enzalutamide)是另一个临床上用于治疗CRPC的药物。通过与AR受体结合区(ligand binding domain, LBD)结合, 恩杂鲁胺能够阻止雄激素与AR结合, 从而抑制AR信号通路^[39-41]。这两种药物在2011年先后被美国FDA(Food and Drug Administration)批准, 在临床实践中对约70%的患者有效, 其响应率远远高于针对其他靶点的药物, 也进一步证明了雄激素对CRPC生长的重要性^[35,40,42]。此



前列腺癌逐步从原位癌发展为转移癌、去势耐受型前列腺。在经过阿比特龙等治疗后,复发的CRPC被称为神经内分泌类前列腺癌(neuroendocrine prostate cancer, NEPC)。

Prostate cancer develops from local cancer to advance cancer and then to CRPC. When CRPC becomes resistant to abiraterone or other treatments, it develops into neuroendocrine prostate cancer (NEPC).

图2 前列腺癌病情发展过程及治疗方案

Fig.2 Prostate cancer progression and related therapy

外,还有多种针对此类靶点的小分子药物在研发中,包括Galeterone、ARN-509和EPI-506等。Galeterone以CYP17A1为靶点,特异抑制其裂解酶活性^[43-46];ARN-509与恩杂鲁胺结构类似,能够更好地进入细胞并结合AR,提供更强的抗肿瘤效果^[47-49];EPI-506通过抑制AR的N-端转录活性区(N-terminal domain, NTD)来抑制AR的功能^[50-51]。

除了雄激素合成通路和AR信号通路, DNA损伤修复信号通路是另一个非常有前景的靶点^[42]。药物Olaparib是DNA修复酶PARP(poly ADP-ribose polymerase)的抑制剂。据2015年报道的临床二期试验所示,在16位拥有其他DNA损伤修复酶(包括BRCA1/2、ATM等)缺失、突变的CRPC患者中,有14位患者响应Olaparib治疗,响应率高达88%^[42]。该疗法另一个特点是药物适用人群特征明显,可以通过简单的基因测序来确定药物的适用人群^[52]。此外,针对组蛋白修饰酶、激酶信号通路等靶点的药物也在研发中^[53]。

在免疫治疗方面, Sipuleucel-T是FDA批准的首个应用于临床的肿瘤治疗疫苗^[54]。患者的白细胞在体外纯化后与融合蛋白质共培养以激活相应免疫细胞。该融合蛋白质主要包括前列腺酸性磷酸酶(prostatic acid phosphatase, PAP)和GM-CSF(granulocyte-macrophage colony stimulating factor)两部分。PAP为靶抗原,在95%的前列腺癌细

胞中表达; GM-CSF可以促进抗原呈递细胞成熟。因此, PA2024可以激活白细胞,并使其特异地识别、杀伤前列腺癌细胞。体外激活的白细胞之后被重新注入患者体内发挥功能,延长CRPC患者的生存期^[55]。然而,高昂的治疗费用阻碍了该疗法的推广。值得一提的是,今年年初中国公司收购了Sipuleucel-T。近年来,炙手可热的PD-1、CAR-T疗法在CRPC治疗中效果有限,其背后的分子机制尚不清楚^[54,56-57]。研究发现,免疫细胞无法进入肿瘤内部发挥治疗功能可能是此类疗法收效甚微的原因之一。也有临床试验将恩杂鲁胺和PD-1疗法联合使用,希望能够同时发挥小分子药物见效快、免疫疗法能够更好地稳定病情的优势,更有效地治疗前列腺癌。相应的机制研究和临床研究有望进一步完善前列腺癌的治疗方法。

4 临床治疗面临的挑战

尽管有多种治疗药物,前列腺癌的治疗依然面临多种挑战。药物耐受和治疗的个体化差异反映了肿瘤的可塑性和异质性,是未来基础研究和临床实践所要面临的重要挑战。考虑到雄激素对前列腺癌发生发展的重要性,固醇激素代谢通路是攻克药物耐受和实现个体化治疗的最佳突破口之一。

针对固醇激素代谢或AR信号通路的药物阿比特龙和恩杂鲁胺是临床上应用最广的CRPC治疗药

物。它们能够有效延长患者生存期3~4个月,之后药物耐受不可避免。药物耐受的可能原因有以下几种。

(1)癌细胞雄激素合成能力增强。癌细胞可以通过改变雄激素代谢酶的表达量或基因型来增强雄激素合成或抑制雄激素降解以获得生长优势。野生型 3β HSD1通过N367T点突变,可以躲避E3降解酶,增强蛋白质稳定性^[8]。癌细胞通过降低SRD5A2(催化睾酮向DHT的转化)的表达,提高SRD5A1的表达(催化AD向 5α -androstenedione的转化),将雄激素合成从经典通路变成替代通路^[11],从而避免雄激素过早地被UGT2B15和UGT2B17识别、降解。UGT2B15、UGT2B17和 17β HSD2等是对雄激素起降解、失活功能的代谢酶,在前列腺癌的发生发展中经常由于基因突变、缺失等原因,导致其表达受到抑制。值得一提的是,代谢酶表达、活性的改变不仅会影响雄激素的合成,也可能通过其他机制影响前列腺癌病情发展。我们前期的工作发现,代谢酶SRD5A1表达的提高会促进药物阿比特龙更多地转化成 5α -Abi^[38]。 5α -Abi可以直接激活AR,促进肿瘤的发生发展^[38]。

(2)AR扩增或突变。前列腺癌中常见的AR扩增(包括基因拷贝数、mRNA和相应蛋白质的增加)使癌细胞能够更灵敏地响应低浓度雄激素。Spratt等^[58]证明,AR表达的上调及其活性的增强是放疗失败的原因之一。在恩杂鲁胺耐受的患者体内发现,癌细胞发生AR F876L点突变。该AR突变体依然可以结合恩杂鲁胺,但是恩杂鲁胺将激活而非抑制了该AR突变体的转录活性^[59]。在阿比特龙耐受的患者中发现AR T877A点突变。该点突变能够扩大AR配体范围、提高AR与配体的亲和力^[19]。此外,AR通过缺失C-端的受体结合区(ligand binding domain, LBD)形成不依赖于雄激素、持续激活的AR突变体,如AR-v7,也是一个药物耐受的常见原因^[60-61]。

(3)其他信号通路的代偿作用。在AR信号通路被抑制后,癌细胞可以通过其他信号通路的代偿性激活来维持自身生长。AR信号通路和PI3K信号通路互相拮抗,在AR信号通路被抑制后,癌细胞中的PI3K(phosphatidylinositol 3-kinase)信号通路活性增强,PI3K进一步激活AKT(serine/threonine kinases)、mTOR(mechanistic target of rapamycin)、Myc(V-Myc avian myelocytomatosis viral oncogene homolog)等下游信号,从而维持癌细胞持续生长^[62]。

另外,多个研究组发现,在恩杂鲁胺耐受的细胞株中,糖皮质激素受体GR(glucocorticoid receptor)的表达量升高,可以部分取代AR的功能,调节大部分AR靶基因的表达^[63-64]。类固醇代谢酶也在该耐药机制中发挥功能。皮质醇是GR的配体, 11β -HSD2(11β -hydroxysteroid dehydrogenase 2)能够将皮质醇(cortisol)C11位的羟基转化为酮基,变成皮质酮,从而丧失激活GR的能力。癌细胞通过下调该代谢酶的表达,维持细胞内高浓度的皮质醇以激活GR信号通路。

对药物耐受机理进行研究,一方面有利于寻找新的药物靶点,研发新的药物进行后续治疗;另一方面可能产生新的生物标志物,逐步明确适合某种药物治疗的人群特征。例如,通过对恩杂鲁胺药物耐受的机制的研究,研发人员找到了能够特异抑制AR F876L突变体的药物。在等待新药物出现以克服相应药物耐受的同时,通过联合用药也有可能达到更好的治疗效果。研究人员正在评估阿比特龙和恩杂鲁胺联合使用,是否可以通过同时阻断雄激素合成和AR信号通路活性,更彻底地阻断AR下游基因的表达来取得更好的临床治疗效果^[59]。同时,我们前期的研究发现,度他雄胺能够调节阿比特龙在病人体内的代谢。通过这两个药物的联用,可以使患者体内保留更多的活性形式的阿比特龙,减少 5α -Abi的产生^[38]。

个体化治疗是前列腺癌治疗中面临的另一个终极难题。这个问题的解决有赖于疾病机理的进一步研究和大量生物标志物的发掘。阿比特龙治疗耐受后的病人并不能很好地获益于恩杂鲁胺,反之亦然^[65]。因此,尽管存在多种治疗方案,但实际上每个患者能够选择的治疗手段是有限的。目前缺乏预测型生物标志物来预测药物的适用人群,阻碍了临床上进行更有针对性的治疗。AR-v7、外周循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)等被认为是潜在的生物标志物,可以预测患者能否很好地响应恩杂鲁胺等药物^[61,66]。固醇激素代谢通路也是一个寻找预测型生物标志物的非常有潜力的突破口。代谢酶会影响到激素合成、药物代谢等方面,可能是患者临床反应差异的来源。代谢酶基因型或活性的检测可以通过基因组测序或者血液中小分子的检测等多种方式进行,在诊断方法上也比较成熟。随着更多生物标志物的发现及其在临床上的应用,个体化治疗

的时代最终会快步走来。

肿瘤药物耐受和个体化治疗两者实质上是同一个问题,反映的都是治疗手段和患者基因型之间的不匹配。药物耐受的机制正是个体化治疗的理论基础;用于筛选药物适用人群的预测型生物标志物,或许也可以用来检测患者的药物耐受是否发生。这两个问题是各种癌症治疗都要面对的。由于前列腺癌的特殊性,在攻克这两个问题时,固醇激素代谢通路有可能成为一个非常独特的突破口。

5 固醇激素与其他生理病理的关联

5.1 膀胱癌

膀胱癌是泌尿系统中最常见的恶性肿瘤之一。AR在膀胱癌组织中表达上升,流行病学研究发现,男性膀胱癌发病率显著高于女性。临床前研究表明,雄激素受体及相应的雄激素能够影响膀胱癌的发生发展。在正常膀胱组织中,AR抑制p53及其下游基因PCNA(proliferating cell nuclear antigen),导致DNA损伤积累,引发癌症。在膀胱癌细胞中,AR抑制p53减少细胞凋亡、促进肿瘤生长;阻止p21的激活,从而使DNA损伤后细胞周期不能正常被阻滞^[67]。雌激素及ER β 在膀胱癌中也有研究。但是,临床治疗还是以针对雄激素为主。

5.2 乳腺癌

乳腺癌是中国女性中发病率第一的癌症。雌激素参与乳腺癌的发生发展。因此,阻断雌激素的合成或抑制雌激素受体的激活对于治疗乳腺癌具有重要意义。雄激素是雌激素合成的前体。以睾酮或AD为底物,雌激素合成酶aromatase能够将其转化为雌二醇或雌酚酮,促进乳腺癌发生发展。因此,类似前列腺癌,在乳腺癌中代谢酶aromatase和雌激素受体是乳腺癌药物治疗的主要靶点。Anastrozole和Tamoxifen是临床上使用的分别针对aromatase和雌激素受体的乳腺癌治疗药物。同时,在少数ER $^-$ AR $^+$ 的患者中,雄激素和AR可能驱动了相应乳腺癌的发生发展,临床上正尝试利用阿比特龙和恩杂鲁胺来治疗此类乳腺癌患者。

5.3 精子形成

多种激素参与精子发生过程,其中,固醇类激素睾酮对于精子发生最为重要。睾酮在精子发生过程中,参与调控了至少四个至关重要的步骤^[68]。第一,维持血管-睾丸屏障结构。血液-睾丸屏障结构受损

时,睾酮能够促进血液-睾丸屏障复合物的装配,从而参与血管-睾丸屏障结构的维持^[69]。第二,促进精母细胞减数分裂。缺乏睾酮信号时,精子发生一般会停滞在减数分裂期,进而影响精子形态的发生^[70]。第三,黏附精细胞。精细胞发生形态变化,开始变细、变长的过程中,睾酮能够促进基质细胞和精细胞的黏附。当睾酮被剥夺时,精细胞过早地从基质细胞上分离下来,导致有正常形态发生的精细胞变少^[71]。第四,促进成熟精子的释放。在缺乏睾酮信号时,成熟的精子将被支持细胞保留并吞噬^[72]。

6 展望

固醇激素在多个生理和病理过程中扮演重要角色。本文中,我们主要探讨了固醇激素代谢通路及其在前列腺癌病情发展、临床诊治中的作用。以雄激素合成通路和AR信号通路为靶点,我们目前拥有多种靶向药物可以对前列腺癌进行治疗。阿比特龙、恩杂鲁胺等药物响应率高达70%。同时,新的药物、治疗方案、生物标志物纷至沓来,相关领域的基础研究、临床研究以及产业化发展迅速。

面对已有的多种治疗手段,前列腺癌研究率先遇到了“幸福的烦恼”:个体化用药和攻克癌症治疗耐受。如何为患者选择最合适的药物、如何解释患者的个体差异是我们下一个阶段所面临的问题。固醇激素代谢通路存在比较明显的种族差异和个体差异,是回答上述问题、推动精准医疗的重要突破口。从代谢的角度去研究癌症的发生发展,与癌基因相关研究相辅相成。从一个整体的、生理相关的角度去探索癌症发展机制,关注于生命活动的本质和成药,将更好地推动癌症的临床治疗。

参考文献 (References)

- 1 Hausmann M. Hormones and behavior: A psychological approach. *Am J Hum Biol* 2009; 21(2): 228-29.
- 2 Labrie F. Blockade of testicular and adrenal androgens in prostate cancer treatment. *Nat Rev Urol* 2011; 8(2): 73-80.
- 3 Sharifi N, Auchus RJ. Steroid biosynthesis and prostate cancer. *Steroids* 2012; 77(7): 719-26.
- 4 Labrie F, Belanger A, Luu-The V, Labrie C, Simard J, Cusan L, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists in the treatment of prostate cancer. *Endocr Rev* 2005; 26(3): 361-79.
- 5 Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev* 2011; 32(1): 81-151.
- 6 Clark BJ, Wells J, King SR, Stocco DM. The purification, cloning, and expression of a novel luteinizing hormone-induced

- mitochondrial protein in Ma-10 mouse leydig tumor-cells-characterization of the steroidogenic acute regulatory protein (Star). *J Biol Chem* 1994; 269(45): 28314-22.
- 7 Arakane F, King SR, Du Y, Kallen CB, Walsh LP, Watari H, *et al.* Phosphorylation of steroidogenic acute regulatory protein (StAR) modulates its steroidogenic activity. *J Biol Chem* 1997; 272(51): 32656-62.
- 8 Chang KH, Li R, Kuri B, Lotan Y, Roehrborn CG, Liu JY, *et al.* A gain-of-function mutation in DHT synthesis in castration-resistant prostate cancer. *Cell* 2013; 154(5): 1074-84.
- 9 Penning TM, Byrns MC. Steroid hormone transforming aldo-keto reductases and cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1155: 33-42.
- 10 Stuchbery R, Mccoy PJ, Hovens CM, Corcoran NM. Androgen synthesis in prostate cancer: Do all roads lead to Rome? *Nat Rev Urol* 2017; 14(1): 49-58.
- 11 Chang KH, Li R, Papari-Zareei M, Watumull L, Zhao YD, Auchus RJ, *et al.* Dihydrotestosterone synthesis bypasses testosterone to drive castration-resistant prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(33): 13728-33.
- 12 Gauthier-Landry L, Belanger A, Barbier O. Multiple roles for UDP-glucuronosyltransferase (UGT)2B15 and UGT2B17 enzymes in androgen metabolism and prostate cancer evolution. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015; 145: 187-92.
- 13 Sharifi N. The 5alpha-androstane-3-one pathway to dihydrotestosterone in castration-resistant prostate cancer. *J Investig Med* 2012; 60(2): 504-7.
- 14 Sharifi N. Clinical implications of the 5alpha-androstane-3-one pathway for castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol* 2011; 7(11): 1239-41.
- 15 Chang KH, Sharifi N. Prostate cancer-from steroid transformations to clinical translation. *Nat Rev Urol* 2012; 9(12): 721-4.
- 16 Fankhauser M, Tan Y, Macintyre G, Haviv I, Hong MK, Nguyen A, *et al.* Canonical androstenedione reduction is the predominant source of signaling androgens in hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2014; 20(21): 5547-57.
- 17 Ghayee HK, Auchus RJ. Basic concepts and recent developments in human steroid hormone biosynthesis. *Rev Endocr Metab Disord* 2007; 8(4): 289-300.
- 18 Auchus RJ. The backdoor pathway to dihydrotestosterone. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15(9): 432-8.
- 19 Cai CM, Chen S, Ng P, Bubley GJ, Nelson PS, Mostaghel EA, *et al.* Intratumoral *de novo* steroid synthesis activates androgen receptor in castration-resistant prostate cancer and is upregulated by treatment with CYP17A1 inhibitors. *Cancer Res* 2011; 71(20): 6503-13.
- 20 Mohler JL, Titus MA, Bai S, Kennerly BJ, Lih FB, Tomer KB, *et al.* Activation of the androgen receptor by intratumoral bioconversion of androstane-3-one to dihydrotestosterone in prostate cancer. *Cancer Res* 2011; 71(4): 1486-96.
- 21 Reddy DS, Jian K. The testosterone-derived neurosteroid androstane-3-one is a positive allosteric modulator of GABAA receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 334(3): 1031-41.
- 22 Baker ME. What are the physiological estrogens? *Steroids* 2013; 78(3): 337-40.
- 23 Wong YN, Ferraldeschi R, Attard G, de Bono J. Evolution of androgen receptor targeted therapy for advanced prostate cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11(6): 365-76.
- 24 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66(1): 7-30.
- 25 Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, Zhang SW, Zeng HM, Bray F, *et al.* Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66(2): 115-32.
- 26 Chen R, Ren S, Yiu MK, Fai NC, Cheng WS, Ian LH, *et al.* Prostate cancer in Asia: A collaborative report. *Asian J Urol* 2014; 1(1): 15-29.
- 27 Wang ML, Takahashi A, Liu F, Ye DW, Ding Q, Qin C, *et al.* Large-scale association analysis in Asians identifies new susceptibility loci for prostate cancer. *Nat Commun* 2015; 6: 8469.
- 28 Hearn JW, AbuAli G, Reichard CA, Reddy CA, Magi-Galluzzi C, Chang KH, *et al.* HSD3B1 and resistance to androgen-deprivation therapy in prostate cancer: A retrospective, multicohort study. *Lancet Oncol* 2016; 17(10): 1435-44.
- 29 Steiner MS. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer risk reduction. *World J Urol* 2003; 21(1): 15-20.
- 30 Haggman MJ, Macoska JA, Wojno KJ, Oesterling JE. The relationship between prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer: Critical issues. *J Urol* 1997; 158(1): 12-22.
- 31 Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer-I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 2002; 168(1): 9-12.
- 32 Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. An update on androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17(4): R305-15.
- 33 Sharifi N. Minireview: Androgen metabolism in castration-resistant prostate cancer. *Mol Endocrinol* 2013; 27(5): 708-14.
- 34 Potter GA, Barrie SE, Jarman M, Rowlands MG. Novel steroidal inhibitors of human cytochrome P450(17-Alpha) (17-alpha-hydroxylase-C-17,C-20-lyase)-potential agents for the treatment of prostatic-cancer. *J Med Chem* 1995; 38(13): 2463-71.
- 35 Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, *et al.* Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368(2): 138-48.
- 36 de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, *et al.* Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364 (21): 1995-2005.
- 37 Li Z, Bishop AC, Alyamani M, Garcia JA, Dreicer R, Bunch D, *et al.* Conversion of abiraterone to D4A drives anti-tumour activity in prostate cancer. *Nature* 2015; 523(7560): 347-51.
- 38 Li Z, Alyamani M, Li J, Rogacki K, Abazeed M, Upadhyay SK, *et al.* Redirecting abiraterone metabolism to fine-tune prostate cancer anti-androgen therapy. *Nature* 2016; 533(7604): 547-51.
- 39 Tran C, Ouk S, Clegg NJ, Chen Y, Watson PA, Arora V, *et al.* Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009; 324(5928): 787-90.
- 40 Beer TM, Tombal B. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371(18): 1755-6.
- 41 Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, *et al.* Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367(13): 1187-97.
- 42 Mateo J, Carreira S, Sandhu S, Miranda S, Mossop H, Perez-Lopez R, *et al.* DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(18): 1697-708.
- 43 Handratta VD, Vasaitis TS, Njar VC, Gediya LK, Kataria R, Chopra P, *et al.* Novel C-17-heteroaryl steroidal CYP17

- inhibitors/antiandrogens: Synthesis, *in vitro* biological activity, pharmacokinetics, and antitumor activity in the LAPC4 human prostate cancer xenograft model. *J Med Chem* 2005; 48(8): 2972-84.
- 44 Bastos DA, Antonarakis ES. Galeterone for the treatment of advanced prostate cancer: the evidence to date. *Drug Des Devel Ther* 2016; 10: 2289-97.
- 45 Yu Z, Cai C, Gao S, Simon NI, Shen HC, Balk SP. Galeterone prevents androgen receptor binding to chromatin and enhances degradation of mutant androgen receptor. *Clin Cancer Res* 2014; 20(15): 4075-85.
- 46 Purushottamachar P, Godbole AM, Gediya LK, Martin MS, Vasaitis TS, Kwegyir-Afful AK, *et al.* Systematic structure modifications of multitarget prostate cancer drug candidate galeterone to produce novel androgen receptor down-regulating agents as an approach to treatment of advanced prostate cancer. *J Med Chem* 2013; 56(12): 4880-98.
- 47 Clegg NJ, Wongvipat J, Joseph JD, Tran C, Ouk S, Dilhas A, *et al.* ARN-509: A novel antiandrogen for prostate cancer treatment. *Cancer Res* 2012; 72(6): 1494-503.
- 48 Smith MR, Antonarakis ES, Ryan CJ, Berry WR, Shore ND, Liu G, *et al.* Phase 2 study of the safety and antitumor activity of apalutamide (ARN-509), a potent androgen receptor antagonist, in the high-risk nonmetastatic castration-resistant prostate cancer cohort. *Eur Urol* 2016; 70(6): 963-70.
- 49 Rathkopf DE, Morris MJ, Fox JJ, Danila DC, Slovin SF, Hager JH, *et al.* Phase I study of ARN-509, a novel antiandrogen, in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(28): 3525-30.
- 50 Antonarakis ES, Chandhasin C, Osbourne E, Luo J, Sadar MD, Perabo F. Targeting the N-terminal domain of the androgen receptor: A new approach for the treatment of advanced prostate cancer. *Oncologist* 2016; 21(12): 1427-35.
- 51 Imamura Y, Tien AH, Pan J, Leung JK, Banuelos CA, Jian K, *et al.* An imaging agent to detect androgen receptor and its active splice variants in prostate cancer. *JCI Insight* 2016; 1(11): e87850.
- 52 Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, de Sarkar N, Abida W, Beltran H, *et al.* Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(5): 443-53.
- 53 Asangani IA, Dommeti VL, Wang X, Malik R, Cieslik M, Yang R, *et al.* Therapeutic targeting of BET bromodomain proteins in castration-resistant prostate cancer. *Nature* 2014; 510(7504): 278-82.
- 54 May KF Jr, Gulley JL, Drake CG, Dranoff G, Kantoff PW. Prostate cancer immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2011; 17(16): 5233-8.
- 55 Kawalec P, Paszulewicz A, Holko P, Pilc A. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. A systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci* 2012; 8(5): 767-75.
- 56 Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, *et al.* Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(26): 2443-54.
- 57 Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, *et al.* Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: Safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol* 2010; 28(19): 3167-75.
- 58 Spratt DE, Evans MJ, Davis BJ, Doran MG, Lee MX, Shah N, *et al.* Androgen receptor upregulation mediates radioresistance after ionizing radiation. *Cancer Res* 2015; 75(22): 4688-96.
- 59 Korpala M, Korn JM, Gao XL, Rakiec DP, Ruddy DA, Doshi S, *et al.* An F876L mutation in androgen receptor confers genetic and phenotypic resistance to MDV3100 (Enzalutamide). *Cancer Discov* 2013; 3(9): 1030-43.
- 60 Watson PA, Chen YNF, Balbas MD, Wongvipat J, Socci ND, Viale A, *et al.* Constitutively active androgen receptor splice variants expressed in castration-resistant prostate cancer require full-length androgen receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(39): 16759-65.
- 61 Antonarakis ES, Lu CX, Wang H, Lubber B, Nakazawa M, Roeser JC, *et al.* AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 2014; 371(11): 1028-38.
- 62 Carver BS, Chapinski C, Wongvipat J, Hieronymus H, Chen Y, Chandralapaty S, *et al.* Reciprocal feedback regulation of PI3K and androgen receptor signaling in PTEN-deficient prostate cancer. *Cancer Cell* 2011; 19(5): 575-86.
- 63 Arora VK, Schenkein E, Murali R, Subudhi SK, Wongvipat J, Balbas MD, *et al.* Glucocorticoid receptor confers resistance to antiandrogens by bypassing androgen receptor blockade. *Cell* 2013; 155(6): 1309-22.
- 64 Isikbay M, Otto K, Kregel S, Kach J, Cai Y, Vander Griend DJ, *et al.* Glucocorticoid receptor activity contributes to resistance to androgen-targeted therapy in prostate cancer. *Horm Cancer* 2014; 5(2): 72-89.
- 65 Brasso K, Thomsen FB, Schrader AJ, Schmid SC, Lorente D, Retz M, *et al.* Enzalutamide antitumor activity against metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel and abiraterone: A multicentre analysis. *Eur Urol* 2015; 68(2): 317-24.
- 66 Scher HI, Heller G, Molina A, Attard G, Danila DC, Jia X, *et al.* Circulating tumor cell biomarker panel as an individual-level surrogate for survival in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33(12): 1348-55.
- 67 Hsu JW, Hsu I, Xu D, Miyamoto H, Liang L, Wu XR, *et al.* Decreased tumorigenesis and mortality from bladder cancer in mice lacking urothelial androgen receptor. *Am J Pathol* 2013; 182(5): 1811-20.
- 68 Smith LB, Walker WH. The regulation of spermatogenesis by androgens. *Semin Cell Dev Biol* 2014; 30: 2-13.
- 69 Pelletier RM. The blood-testis barrier: the junctional permeability, the proteins and the lipids. *Prog Histochem Cytochem* 2011; 46(2): 49-127.
- 70 Yeh SY, Tsai MY, Xu QQ, Mu XM, Lardy H, Huang KE, *et al.* Generation and characterization of androgen receptor knockout (ARKO) mice: An *in vivo* model for the study of androgen functions in selective tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(23): 13498-503.
- 71 O'Donnell L, McLachlan RI, Wreford NG, deKretser DM, Robertson DM. Testosterone withdrawal promotes stage-specific detachment of round spermatids from the rat seminiferous epithelium. *Biol Reprod* 1996; 55(4): 895-901.
- 72 Holdcraft RW, Braun RE. Androgen receptor function is required in Sertoli cells for the terminal differentiation of haploid spermatids. *Development* 2004; 131(2): 459-67.