
前列腺癌最新研究进展

作者：writer 来源：本站

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/1301.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

2018年8月1日讯，前列腺癌是指发生在前列腺的上皮性恶性肿瘤。2004年WHO《泌尿系统及男性生殖器官肿瘤病理学和遗传学》中前列腺癌病理类型上包括腺癌(腺泡腺癌)、导管腺癌、尿路上皮癌、鳞状细胞癌、腺鳞癌。其中前列腺腺癌占95%以上，因此，通常我们所说的前列腺癌就是指前列腺腺癌。发病随年龄而增长，其发病率有明显的地区差异，欧美地区较高，亚洲地区发病率较低。前列腺癌的发病率和死亡率仅次于肺癌，位居癌症死亡的第二位。在大多数病例中，前列腺癌在年龄较大的男性中发展缓慢，并不会导致死亡。前列腺癌是美国男性中第二致命癌症类型。每年有超过26000名美国男性死于前列腺癌。但是就像乳腺癌一样，有的前列腺癌进展迅速而有的肿瘤则会存在数十年并且不会发生扩散。基于此，小编针对近年来前列腺癌研究取得的进展，进行一番盘点，以飨读者。

1.JAMA Oncol：突破!血液检测可以预测晚期恶性前列腺癌的最佳疗法

doi:10.1001/jamaoncol.2018.1621

目前临床上急需一种可以确定转移性去势抵抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer, mCRPC)病人是否应该接受雄激素受体信号(ARS)抑制剂或者紫杉烷治疗的血液检测方法。因此来自劳森健康研究所等机构的研究人员进行了一项研究以探索一种已经用于鉴定循环肿瘤细胞中的核定位雄激素受体剪接变体7(AR-V7)的方法是否可以用于确定采用紫杉烷或者ARS抑制剂治疗的mCRPC病人不同的总生存率。这项双盲相关研究于2012.12.31至2016.9.1年进行，包含142名通过组织学分析确诊的mCRPC病人，他们分别在纪念斯隆凯特琳癌症中心，英国皇家马斯登或伦敦健康科学中心接受治疗。研究人员在病人接受ARS抑制剂或者紫杉烷之前获取了他们的血液样品。142个病人中(平均年龄69.5[9.6]岁)，70名患者根据传统预后因子被判断为高风险病人。在这个组中，AR-V7阳性的病人采用紫杉烷治疗的疗效优于ARS抑制剂(总中位生存期：14.3 vs 7.3个月，危害比0.62, 95%CI:0.28-13.9, P=0.25)。而AR-V7阴性的病人采用ARS抑制剂的治疗效果优于紫杉烷(总中位生存期：19.8 vs 12.8个月，危害比1.67, 95%CI:1.00-2.81, P=0.05)。

2.Nat Commun：人工智能助攻前列腺癌诊断和治疗

doi:10.1038/s41467-018-04724-5

来自瑞典生命科学实验室的研究人员开发了一种数据训练的AI方法可以帮助我们更好地了解前列腺癌及其周围微环境异质性相关的主要事件。这个来自瑞典皇家理工学院(KTH)和卡罗林斯卡研

究所的研究团队在KTH分子生物学教授Joakim Lundeberg的领导下获得了来自6750个肿瘤组织样品的空间转录组学(一种定量分析基因的组织学方法, 由KTH和卡罗林斯卡研究所的研究人员共同开发)分析数据。相关研究成果于近日发表在《Nature Communications》上。

Lundeberg表示这些空间信息发挥了至关重要的作用。和传统肿瘤样品分子方法相比, 这种分子组织切片上的前列腺癌基因活性的方法具有很大的优势。我们已经发现来自同一前列腺癌组织的不同部位的癌细胞和非癌细胞中的基因活性存在显著差异, 例如和炎症反应相关的细胞可能与病人预后相关。

3.CCR：炎症与肥胖狼狈为奸，前列腺癌病人岌岌可危 已知炎症和免疫细胞浸润是癌症的新特点。

值得注意的是高脂饮食(high-fat diet, HFD)会导致肥胖和慢性炎症, 而在小鼠身上的研究已经表明HFD与前列腺癌的进展及病人生存率有关。在人体研究中, 似乎也发现炎症和免疫细胞与前列腺癌有联系。尽管研究人员已经知道了HFD如何导致血清中促炎性细胞因子增多, 但是并不知道肿瘤进展是否是由于这些细胞因子的作用。在一项最新发表在《Clinical Cancer Research》上的研究中, 以大阪大学为主的研究人员成功地揭示了前列腺癌与炎症和免疫反应相联系的机制。研究人员发现HFD可以加速肿瘤生长, 增加小鼠体内髓样来源抑制性细胞(MDSCs)的比例以及M2巨噬细胞/MI巨噬细胞的比值。MDSCs控制着正常个体的免疫反应和组织修复, 可以在炎症、感染和癌症发生时快速增殖。塞来昔布可以抑制食用HFD的小鼠体内肿瘤生长并降低局部MDSCs的比例和M2巨噬细胞/MI巨噬细胞的比值。注射细胞因子IL-6受体特异性的抗体可以抑制食用HFD的小鼠体内肿瘤生长并降低局部MDSCs和pSTAT3阳性细胞的比例。在对细胞因子及生长因子作出响应时, STAT3会被磷酸化成为pSTAT3并进入细胞核, 它可以作为一个基因转录激活因子发挥作用。

4.Cell：揭示转移性前列腺癌的基因组特征和结构变异

doi:10.1016/j.cell.2018.06.039

在一项新的研究中, 来自美国华盛顿大学圣路易斯医学院、加州大学旧金山分校和密歇根大学的研究人员利用基因测序技术, 揭示出100多种侵袭性前列腺肿瘤的完整DNA组成, 并准确地找到了这些致命性肿瘤都具有的重要遗传错误。该研究为寻找治疗前列腺癌(特别是这种疾病的致命性形式)的新方法奠定了基础。相关研究结果于2018年7月19日在线发表在Cell期刊上, 论文标题为Genomic Hallmarks and Structural Variation in Metastatic Prostate Cancer。这项新的分析是首次对转移性前列腺肿瘤的全基因组---所有的DNA, 包括每个肿瘤基因---开展大规模研究, 并揭示出很多转移性前列腺肿瘤在它们的基因组中调节着蛋白编码基因的区域上存在着问题。Maher说, 这些研究人员吃惊地发现大约80%的这些侵袭性肿瘤在控制雄激素受体基因的基因组区域中存在着相同的遗传变化。这些遗传错误增加了雄激素受体在前列腺癌细胞表面上的表达水平。这类受体与睾酮等雄激素结合并促进肿瘤生长。Maher说, 这是最令人吃惊的研究结果之一。我们在基因组的这个调节区域观察到了太多重复的DNA拷贝。在其中的一些患者中, 雄激素受体看起来是完全正常的。但这些患者有太多的雄激素受体的原因在于这类受体的调节区域被上调, 这就使得它在着重关注蛋白编码基因的测序研究中被忽略掉。

5.Cell：发现前列腺癌可能进展到无法治愈阶段的原因

doi:10.1016/j.cell.2018.06.003

在一项新的研究中，来自芬兰奥卢大学(University of Oulu)、中国医学科学院基础医学研究所和山东大学等研究机构的研究人员发现了能够解释单核苷酸多态性(SNP)rs11672691中的一种基因组变异如何影响前列腺癌侵袭性的新基因和机制。他们的研究结果还提出了改善对晚期前列腺癌的风险分级和临床治疗的方法。相关研究结果于2018年6月28日在线发表在Cell期刊上，论文标题为Biology and Clinical Implications of the 19q13 Aggressive Prostate Cancer Susceptibility Locus。人们已发现染色体19q13区域中的单核苷酸多态性(SNP)rs11672691与侵袭性前列腺癌相关，但是这种基因组变异如何导致这种关联性仍未被发现。通过开展遗传学分析、基因组分析、分子分析和生物信息学分析，这些研究人员在一大群前列腺癌患者中证实了这种关联性，并在几个新的基因HOXA2、CEACAM21和PCAT19中发现了一种致癌调控回路。这种致癌调控回路可能有潜力导致前列腺癌进展到无法治愈的阶段。

Wei说，特别是，我们发现当rs11672691为碱基G时的风险等位基因(下称rs11672691 G等位基因)与PCAT19和CEACAM21的上调表达以及前列腺癌患者的预后不良相关。rs11672691 G等位基因促进HOXA2结合到染色质上，其中HOXA2是一种新的具有前列腺癌预后潜力的致癌转录因子，而且也是CEACAM21和PCAT19的一种转录调节因子。PCAT19是一个长链非编码RNA基因。论文第一作者Ping Gao和Ji-Han Xia说，利用CRISPR-Cas9基因组编辑工具进行的具有里程碑意义的分析揭示出rs11672691基因型能够直接影响PCAT19和CEACAM21的表达以及前列腺癌细胞的表型。

6.Cancer Res：靶向BMX的新联合疗法或可有效治疗前列腺癌

doi:10.1158/0008-5472.CAN-17-3615

雄激素剥夺治疗能够抑制雄激素受体活性，是治疗前列腺癌的一种重要手段，但是许多病人最终发展为去势抵抗性前列腺癌(CRPC)。Tec家族非受体型酪氨酸激酶BMX受PI3K激活，参与多条信号途径的调控以及包括前列腺癌在内的多种癌症的发育过程。但是BMX的精确作用机制，特别是其内源性底物还不明确。最近来自美国的研究人员对BMX在前列腺癌中的功能进行了研究，相关结果发表在国际学术期刊Cancer Research上。在这项研究中，研究人员发现BMX在前列腺癌中的表达受到雄激素受体的直接抑制，雄激素受体能够直接结合BMX基因，而雄激素剥夺治疗会导致BMX的表达水平快速增加。该研究在细胞系和肿瘤移植小鼠模型中发现BMX能够促进CRPC的形成，BMX能够通过多个受体酪氨酸激酶的phosphotyrosine-tyrosine(pYY)模式进行磷酸化(pYpY)正向调节它们的活性。为了进一步评估BMX在体内的活性，研究人员制备了针对BMX底物的特异性抗体(anti-pYpY)，并且在临床样本中发现抗体的反应性与BMX的表达水平存在相关关系，进一步支持了存在pYY模式的分子可能是BMX的内源性底物。利用Tec家族BTK激酶的靶向抑制剂ibrutinib或另一种BMX抑制剂BMX-IN-1抑制BMX活性，能够显著增强前列腺癌移植小鼠模型对去势治疗方法的应答。

7.Nature：阻断IL-23有望治疗对雄激素阻断疗法产生抵抗性的前列腺癌

doi:10.1038/s41586-018-0266-0

在一项新的研究中，来自瑞士南部肿瘤研究所和英国伦敦癌症研究所的研究人员发现相比于仍然对雄激素阻断疗法作出反应的前列腺癌患者，来自对这种疗法产生抵抗性的前列腺癌患者的肿瘤和血液样品含有更高水平的粒细胞髓系抑制细胞(一种免疫细胞)和由它们产生的IL-23。当这些研究人员研究不再产生IL-23的前列腺癌模式小鼠时，他们发现它们的肿瘤显著缩小，而且它们的癌细胞生长得更加缓慢。这让前列腺癌花费更长的时间对雄激素阻断疗法产生抵抗性，因此这些小鼠存活更长的时间。相关研究结果于2018年6月27日在线发表在Nature期刊上，论文标题为IL

-23 secreted by myeloid cells drives castration-resistant prostate cancer。阻断IL-23和阻止粒细胞髓系抑制细胞进入前列腺癌中会改善这些小鼠对雄激素阻断疗法作出的反应。这就让这些研究人员相信他们鉴定出一种促进前列腺癌对雄激素阻断疗法产生抵抗性的关键机制。他们认为IL-23让前列腺癌细胞绕过为了促进它们的生长而对雄激素的需求。鉴于粒细胞髓系抑制细胞存在于很多前列腺癌中而且阻断IL-23会让抵抗性前列腺癌重新对雄激素阻断疗法产生敏感性，因此这些研究人员认为这种阻断疗法可能让一大部分前列腺癌患者受益。而且阻断IL-23的药物已经存在着，用于治疗牛皮癣之类的自身免疫疾病。

8.Sci Transl Med：科学家发现晚期恶性前列腺癌致命弱点!有效无副作用的新药或将诞生!

doi:10.1126/scitranslmed.aar2036

致癌损伤会上调生物耗能的细胞过程去驱使癌细胞生长和持续增殖，例如蛋白质合成等。致癌通路劫持这些关键的细胞过程也会给细胞带来繁重的压力，因此癌细胞必须通过适应性反应来消除这些压力。但是迄今为止我们仍然不知道癌细胞如何建立这些适应性反应、这些反应对肿瘤发展的功能结果以及它们对治疗性干预的影响。

为了解释这些问题的答案，来自加州大学旧金山分校(UCSF)的研究人员在Helen Diller家庭综合癌症中心的Davide Ruggero教授的带领下，使用小鼠和人源化前列腺癌模型(PCa)对这些问题进行了阐述，他们发现晚期PCa中有1/3的非折叠蛋白反应被选择性激活。这些适应性反应激活了真核起始因子(eukaryotic initiation factor)2- α 的磷酸化(P-eIF2 α)，将整体蛋白质合成水平进行了重置，从而促进恶性前列腺癌的生长，这也是获得多种致癌损伤后的病人生存期较短的一个生物标记物。通过使用病人来源的前列腺癌移植模型和P-eIF2 α 活性的抑制剂ISRIB，研究人员发现靶向这个蛋白质合成的适应性刹车可以选择性诱发针对恶性转移性PCa的细胞毒性，而这种疾病在目前几乎无药可治。

9.elife：科学家发现前列腺癌细胞的致命弱点

doi:10.7554/eLife.32213

来自伊利诺伊大学的研究人员描述了一种通过探索细胞快速代谢的通路选择性杀死前列腺癌细胞的新方法。失去抑癌基因PTEN在前列腺癌中是非常常见的，一旦缺失这个基因，癌症就很可能发生。失去PTEN的一个下游效应是导致一种叫做蛋白激酶(Akt)的蛋白质激活增加。Akt在细胞中有多种功能，包括促进代谢和细胞增殖——二者都是癌细胞需要的，因此会促进癌细胞失控生长和传播。Akt的过度激活使得癌细胞对化疗产生耐药性，但是旨在抑制Akt的药物开发都因为毒性而失败。Akt激活还会产生过量的活性氧(ROS)，这是细胞代谢的副产物，会损伤细胞结构，包括DNA。来自伊利诺伊大学医学院生物化学和分子遗传学教授Nissim Hay博士相信可以利用这些过量的ROS以杀死癌细胞。为了增加癌细胞中的ROS水平，Hay及其同事使用一种叫做异硫氰酸苯乙酯(PEITC)的天然化合物抑制了ROS清除因子。在PTEN缺失的小鼠前列腺癌模型中，PEITC联合另一种叫做雷帕霉素的药物几乎可以完全消除肿瘤，这些小鼠在治疗后6个月里都没有发生癌症复发的迹象。

接下来，研究人员靶向了Akt超活化的另一个下游代谢通路：一个叫做己糖激酶2(HK2)的酶。研究人员发现当他们敲除小鼠前列腺癌模型中的HK2后，这些小鼠身上的肿瘤停止生长。研究人员在人前列腺癌细胞中发现了相同的现象——使HK2失活可以维持前列腺癌细胞对化疗的敏感性。

10.Cancer Res：促进前列腺癌侵袭转移的信号轴或可提供潜在治疗靶点

doi:10.1158/0008-5472.CAN-17-2992

目前前列腺癌在临床上是可以控制的，但也只是对发展到部分阶段的前列腺癌如此，一旦癌细胞侵袭转移到远端器官病人的生存就会受到严重威胁。理解癌细胞的侵袭机制对于开发有效的靶向治疗方法对抗癌症转移是十分必要的。来自美国弗吉尼亚联邦大学的研究人员最近在国际学术期刊Cancer Research上发表了他们的最新进展，找到了一个参与前列腺癌侵袭转移的重要分子，或可成为潜在治疗靶点。在这项研究中研究人员首先基于生物信息学数据预测黑色素瘤分化相关基因9(syntenin)与前列腺癌进展存在相关性，他们利用前列腺癌病人的肿瘤组织样本和正常组织样本，正常前列腺细胞系和前列腺癌细胞系，mda-9/syntenin突变细胞以及利用CRISPR/Cas9稳定敲除MDA-9/syntenin的细胞证实了MDA-9/syntenin与前列腺癌的关系，并发现前列腺癌的侵袭依赖MDA-9/syntenin。进一步的研究表明在用胰岛素样生长因子结合蛋白2(IGFBP-2)处理之后，MDA-9/syntenin能够与胰岛素样生长因子1受体(IGF-1R)发生相互作用，调节下游信号促进STAT3发生磷酸化。这种激活会增强MMP-2和MMP-9的表达，这两个酶分子能够正向调控前列腺癌的侵袭。除此之外，MDA-9/syntenin还会介导促血管生成因子(包括IGFBP-2, IL-6, IL-8以及VEGF-A)的上调这也有助于前列腺癌细胞的迁移。

11.Cell Rep：一种新方法能让前列腺癌细胞耗尽能量而死亡

doi:10.1016/j.celrep.2018.03.032

近日，一项刊登在国际杂志Cell Reports上的研究报告中，来自冷泉港实验室的研究人员通过研究发现，缺少肿瘤抑制蛋白PTEN(许多癌症发生的特征)的细胞或许对损伤产生能量线粒体的药物非常敏感，诸如此类药物或能诱导癌细胞自我毁灭。

目前研究人员并未发现这些化合物会对携带正常功能PTEN的细胞产生任何有害作用，其中一种就是我们所熟知的线粒体抑制剂—鱼藤酮，当研究人员联合研究后他们发现，另外一种名为鱼藤素(deguelin)的化合物似乎也能以相同的方式来发挥作用;随后研究人员发现，鱼藤素在携带PTEN和未携带该蛋白的细胞中的作用方式是一样的，那么为何携带PTEN的细胞会对毒性化合物如此耐受呢?答案或许就在于细胞如何利用葡萄糖了，研究人员发现，缺失PTEN的细胞能够利用来自环境中的葡萄糖来产生富含能量的ATP分子，ATP对于维持线粒体功能及完整性非常重要;线粒体能为细胞的其它部位来制造ATP分子，对于缺失PTEN的细胞而言，除非有无穷无尽的葡萄糖供应，否则细胞就会快速消耗葡萄糖，最终因为能量匮乏而死亡。

12.NEJM重大突破!Apalutamide可显著延缓非转移性去势抵抗性前列腺癌进展!

doi:10.1056/NEJMoa1715546

使用一种临床研究阶段的雄激素受体抑制剂治疗可以显著延缓已经耐受标准去势疗法的前列腺癌病人发生转移的时间。这项关于apalutamide的多机构、3期临床实验由来自麻省总医院(MGH)、加州大学洛杉矶分校(UCSF)的研究人员领导，相关结果于近日发表在《New England Journal of Medicine》，同时还在美国临床肿瘤泌尿生殖协会(ASCO-GU)研讨会上展示。我们的研究发现apalutamide治疗可以显著提高耐受去势治疗且无转移灶的前列腺癌男性患者的无转移生存期及其他临床指标。该研究通讯作者、MGH癌症中心的Matthew Smith教授说道。目前，没有任何已经批准的药物治疗这类病人，因此我们需要等到他们的病情进展才能使用已经批准用于治疗转移癌的疗法进行治疗。资深作者、UCSF海伦迪勒家庭综合癌症中心副主任Eric Small博士在ASCO-GU展示了该研究的数据，他说道：这项实验的结果表明我们应该使用apalutamide治疗未转移

并耐受去势治疗的前列腺癌病人以延缓或者防止转移及其他与疾病进展相关的综合征。

13.Science：重磅!揭示肾上腺素能神经促进前列腺癌产生机制

doi:10.1126/science.aah5072; doi:10.1126/science.aag0365

在一项新的研究中，来自美国阿尔伯特-爱因斯坦医学院的研究人员报道某些神经通过启动一种导致肿瘤血管增殖的开关来维持前列腺癌生长。他们早前的首次提出神经促进前列腺癌产生的研究促使他们开展一项探索性研究来测试 β 受体阻滞剂(经常用来治疗高血压)是否能够杀死经确诊患上前列腺癌的男性体内的癌细胞。相关研究结果发表在2017年10月20日的Science期刊上，论文标题为Adrenergic nerves activate an angio-metabolic switch in prostate cancer。在当前的这项研究中，这些研究人员利用一种前列腺癌小鼠模型来确定结缔组织内的神经如何促进前列腺癌生长。在神经纤维释放出去甲肾上腺素之后，这种激素结合位于血管内表面的内皮细胞上的受体。他们发现与这些受体的结合会启动一种血管-代谢开关(angio-metabolic switch)，从而改变细胞代谢葡萄糖的方式。为了制造新的血管，通常利用氧化磷酸化从葡萄糖中获取能量的内皮细胞如今几乎完全依赖于糖酵解。利用糖酵解代谢葡萄糖是之前在癌细胞中观察到的一种现象。为了证实去甲肾上腺素在启动这种代谢开关中的作用，这些研究人员在他们的小鼠模型中剔除了一个编码血管内皮细胞表面上的去甲肾上腺素受体的基因，从而清除了去甲肾上腺素的结合靶标。他们随后观察到缺乏这种受体的内皮细胞利用氧化磷酸化而不是糖酵解代谢葡萄糖。因此，新血管的形成受到抑制。

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发