

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.01244

• 综述 •

# 雄激素受体和 Wnt 信号通路在前列腺癌中的作用

盛海波<sup>1</sup>, 徐斌<sup>1</sup>, 梁菁菁<sup>2</sup>, 刘善荣<sup>3\*</sup>

- 1. 第二军医大学长海医院泌尿外科, 上海 200433
- 2. 第二军医大学长海医院内分泌科, 上海 200433
- 3. 第二军医大学长海医院中心实验室, 上海 200433

**[摘要]** Wnt 信号通路的异常激活在大部分肿瘤(如前列腺癌)的发生发展中具有十分重要的作用;前列腺癌的发生发展和雄激素非依赖性前列腺癌(androgein-independent prostate cancer, AIPC)的转化关键在于雄激素受体(androgein receptor, AR), AR 信号通路是前列腺癌研究的主要目标。AR 信号通路受许多信号通路的影响,本文主要对 Wnt 信号通路、AR 及其相互作用在前列腺癌中的作用作一综述。

**[关键词]** 雄激素受体; Wnt 信号通路; 前列腺肿瘤

**[中图分类号]** R 737.25 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2010)11-1244-03

## Roles of androgen receptor and Wnt signaling pathway in prostate cancer

SHENG Hai-bo<sup>1</sup>, XU Bin<sup>1</sup>, LIANG Jing-jing<sup>2</sup>, LIU Shan-rong<sup>3\*</sup>

- 1. Department of Urology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
- 2. Department of Endocrinology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
- 3. Central Laboratory, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**[Abstract]** Abnormal activation of Wnt signaling pathway plays an important role in the development and progression of prostate cancer; androgen receptor (AR) is the key for the transformation of androgen-independent prostate cancer (AIPC), and AR signaling pathway is now the focus of prostate cancer research. Many signal pathways can affect AR signaling pathway; in this paper we review the Wnt signaling pathway, androgen receptor and their crosstalk in prostate cancer.

**[Key words]** androgen receptors; Wnt signaling pathway; prostatic neoplasms

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(11):1244-1246]

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是常见的男性泌尿生殖系肿瘤。在美国,前列腺癌发病率在所有恶性肿瘤中已高居首位,病死率居第2位。虽然目前我国前列腺癌发病率仍低于欧美发达国家,但随着人们生活方式的改变、社会老龄化以及新的诊断技术的应用,我国前列腺癌发病率呈现逐步升高的趋势。迄今为止,前列腺癌发生发展的机制尚不清楚。越来越多的研究发现雄激素信号通路和 Wnt 信号通路之间相互影响在前列腺癌发生发展中具有非常重要的作用,近年来关于这两条通路的研究已经成为前列腺癌研究的热点。本文对雄激素受体和 Wnt 信号通路及两者之间的相互联系在前列腺癌发生发展中的作用研究进展进行综述。

### 1 雄激素受体在前列腺癌中的作用

雄激素受体(androgein receptor, AR)是激素受体蛋白家族的一员,位于细胞表面或细胞内,能以高亲和性结合活化的雄激素(双氢睾酮)。在正常前列腺细胞中雄激素-AR 复合物能与雄激素反应元件(AREs)结合来调节雄激素调控基

因(ARG)的表达。但在前列腺癌细胞中由于 AR 基因突变等原因导致 AR 对配体的“要求”显得不那么高,平时一些不能与 AR 结合的配体(如雄烯二酮、雌二醇)也能结合到 AR 上并调节雄激素调控基因的表达<sup>[1-2]</sup>。AR 蛋白可分为 3 个功能域:激素结合域、DNA 结合域和 N 端调节区。其 N 端调节区与雄激素调控基因转录激活有关,激素结合域结合雄激素, DNA 结合域则是结合 ARG 上游 DNA 序列的部分<sup>[3]</sup>。在没有激素作用时, AR 存在于胞质中;当睾酮或双氢睾酮(具有更高的亲和力)与 AR 结合后, AR 蛋白发生构象改变,从胞质通过核孔进入细胞核内; AR 在核内经过一系列共激活蛋白或其抑制蛋白的作用形成同源二聚体,识别 AREs 并与之结合,形成转录复合物,从而开始对靶基因的表达。

### 2 Wnt 信号通路在前列腺癌中的作用

Wnt 信号通路具有很强的保守性,在胚胎发育、组织分化中起重要作用,其异常表达或激活能引起肿瘤的形成<sup>[4-5]</sup>。Wnt 信号通路的组成主要包括:细胞外因子(Wnt)、跨膜受体

**[收稿日期]** 2010-04-03 **[接受日期]** 2010-06-28

**[作者简介]** 盛海波,第二军医大学临床医学专业八年制 2004 级学员。E-mail: urology\_sean@163.com

\* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81873411, E-mail: liushanrong@hotmail.com

(frizzled, Frz)、胞质蛋白( $\beta$ -catenin)及核内转录因子(TCF、LEF)等一系列蛋白。Wnt 是一类分泌型糖蛋白,通过自身分泌或旁分泌发挥作用。Wnt 与 Frz 胞外端结合,在 DKK (Wnt 信号通路抑制分子)和跨膜蛋白 LRP5/6 的协助下,Frz 作用于胞内的蓬乱蛋白(Dsh),Dsh 能通过磷酸化糖原合成酶激酶-3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ )从而切断  $\beta$ -catenin 的降解途径。胞质蛋白是一种多功能的蛋白,在正常前列腺上皮细胞内,胞质蛋白只有与钙粘素(如 E-cadherin, N-cadherin, P-cadherin)的胞内段结合才能稳定存在。在 Wnt 信号通路未被激活时,由结直肠瘤性息肉肉蛋白(APC)、Axin 蛋白、GSK-3 $\beta$ 、酪蛋白激酶-1(CK1)组成的降解复合体会将游离的胞质蛋白磷酸化,磷酸化的胞质蛋白结合到  $\beta$ -TRCP 蛋白上,受泛素的共价修饰,被蛋白酶体降解。所以在 Wnt 信号通路未被激活的前列腺癌细胞中,胞质蛋白在进入细胞核前已被降解。在 Wnt 信号通路调节相关基因表达的过程中,胞质蛋白需要与 DNA 结合蛋白 TCF/LEF 结合,在核内共同调控靶基因的表达,从而完成 Wnt 信号的传递。TCF/LEF 是一类具有双向调节功能的转录因子,它与 Groucho 结合抑制基因转录,而与胞质蛋白结合则促进基因转录。已知的 LEF-1/TCF 调控基因包括:(1)调节细胞增殖的基因如 C-myc、Jun 和 Cyclin D1;(2)凋亡相关基因如 Surviving;(3)与癌症转移相关基因如 uPA、MMP-7 和 CD-44;(4)影响细胞分化相关基因 FGF2、PPAR-d、BMP-4 和 c-Ret;(5)影响癌变的基因 Endothelin-1 和 COX-2;(6)AR 基因。

前列腺癌细胞中 Wnt 信号通路是被异常激活的。现已知的 Wnt 信号通路异常有:(1)在前列腺癌细胞中发现 Wnt-1、Wnt-2 和 wnt-5a 表达上调<sup>[6-7]</sup>;(2)相对于正常前列腺细胞,前列腺癌细胞中 WIF1(Wnt 信号通路的抑制分子)表达下调<sup>[8]</sup>;(3)在前列腺癌细胞中胞质蛋白表达上调且其在核内的浓度升高<sup>[6]</sup>;(4)前列腺癌患者 PTEN 基因的缺失导致 Wnt 信号通路的激活对前列腺癌的发展起着十分重要的作用:PTEN 蛋白的减少导致下游 Akt 蛋白的活性增强,Akt 蛋白能将 GSK-3 $\beta$  磷酸化以抑制其活性,最终导致胞质蛋白降解减少<sup>[9]</sup>;(5)研究发现 protocadherin-PC (PCDH-PC,也叫 PCDH, Y 染色体连锁基因成员)的异常表达能导致 Wnt 信号通道的异常激活,机制尚未阐明<sup>[10]</sup>。

### 3 AR 与 Wnt 信号通路的关系

3.1 胞质蛋白是配体依赖性 AR 的共激活因子 已知 TCF 只有与胞质蛋白结合时才能激活相关基因的转录,研究同样发现胞质蛋白能与 AR 结合,并能有效地协助 AR 诱导 AR 调控基因的表达,由此得知胞质蛋白是 AR 的共激活因子<sup>[11-13]</sup>。Pawlowski 等<sup>[12]</sup>则发现结合配体的 AR 与胞质蛋白结合能促使胞质蛋白进入细胞核,同时也证实了胞质蛋白与其他激素受体家族成员(如 ER、PR 等)无上述作用。理论上胞质蛋白和 AR 结合只有在雄激素存在的情况下才会发生,但胞质蛋白能诱导 AR 构象变化使得像雄烯二酮和雌二醇也能作为激动剂作用于 AR,反之,使得比卡胺(AR 拮抗剂)的拮抗作用减低。鉴于 AR 和 TCF 都能结合胞质蛋白,那么 AR 和 TCF 结合胞质蛋白存在竞争性<sup>[14]</sup>。其他还有研

究发现在雄激素存在的情况下,胞质蛋白主要与 AR 结合,从而增强 AR 调控基因的转录活性<sup>[15]</sup>。

3.2 GSK-3 $\beta$  磷酸化 AR 并调节其活性 已知 GSK-3 $\beta$  能磷酸化胞质蛋白使其降解,但研究发现 GSK-3 $\beta$  还能作为负性调控因子作用于 AR,使 AR 相关调控基因表达下调<sup>[16]</sup>。该研究发现在 LNCaP 细胞中,诱导 GSK-3 $\beta$  高表达能减少前列腺特异性抗原(PSA)及其他雄激素调控基因的表达;在前列腺癌细胞中加入 LiCl(抑制 GSK-3 $\beta$  活性)后,AR 和胞质蛋白活性都得到了增强。已知有 Wnt 和 Akt 两条信号途径调节 GSK-3 $\beta$  的活性,且在前列腺癌细胞中这两条途径都有可能被激活,只要其中任意一条途径被激活都能将 GSK-3 $\beta$  磷酸化并抑制其活性,从而导致一系列的变化。以上这些信息都提示 GSK-3 $\beta$  在前列腺癌病程发展中起着非常重要的作用。

3.3 Wnt 信号通路调节 AR 的转录及翻译 已知 Wnt 信号通路是通过 LEF-1/TCF 来调节相关基因的表达。Yang 等<sup>[17]</sup>发现在 AR 基因上游 DNA 序列中有 8 个潜在的 TCF 结合位点,其中 3 个位点在 Wnt 信号通路激活的情况下能结合胞质蛋白,且通过半定量 RT-PCR 检测发现在 LNCaP 和 CWR22rv-1 细胞系中 AR mRNA 表达提高至正常前列腺细胞的 12~16 倍,这些结果表明 AR 基因是受 LEF-1/TCF 调节的,且激活的 Wnt 信号通路对 AR 基因的转录具有较强的上调作用,由此推断 AR 基因是 LEF-1/TCF 调控基因。在同一个实验中,研究者还发现即使 AR mRNA 表达上调了 12~16 倍,但对比 Wnt 未被激活的前列腺癌细胞,AR 蛋白的表达却至少减少了 90%。进一步的研究表明 Wnt 信号通路能通过 MDM2 结合到 AR 上将其磷酸化,经泛素的共价修饰被蛋白酶体降解。后续的实验也证明,在 Wnt 信号通路激活导致的前列腺癌细胞中用 MDM2 抑制剂或用 siRNA 沉默 MDM2 基因,其 AR 的表达量和 AR mRNA 的表达量基本相符。但这样的情况并不发生在所有的前列腺癌细胞中,Schweizer 等<sup>[18]</sup>发现在某些前列腺癌细胞中 AR mRNA 和 AR 蛋白都是高表达的,这表明 MDM2 对 AR 蛋白的降解并不存在于每一种前列腺癌细胞内。

3.4 其他已知的 AR 与 Wnt 信号通路的关系 (1)研究发现 LEF-1/TCF 调控基因表达产物 cyclinD1 能作用于 AR,抑制雄激素调控基因的表达<sup>[19]</sup>;(2)Amir 等<sup>[20]</sup>和 Chesire 等<sup>[15]</sup>发现 AR 能直接抑制 TCF 调控基因的表达;(3)结合雄激素的 AR 能抑制 Wnt11 的表达且能影响其他 Wnt 配体和 Wnt 抑制因子的活性<sup>[21]</sup>。最新的研究也表明,随着前列腺癌的进展,Wnt11 在前列腺癌中高表达从而导致前列腺癌细胞神经内分泌样分化且其侵袭、转移能力增强<sup>[22]</sup>;(4)sFRP4(Wnt 受体激动剂)能抑制 Wnt 信号通路激活从而影响 AR 调控基因的表达<sup>[23]</sup>;(5)sFRP1(Wnt 受体激动剂)能直接负性调控 AR 从而调节相关基因表达<sup>[24]</sup>。

### 4 小结

恶性肿瘤发生是一个多因素作用、多基因参与、经过多个阶段才最终形成的极其复杂的生物学现象。Wnt 信号通路和 AR 在前列腺癌形成、发展中起至关重要的作用。上文

综述了 AR 和 Wnt 信号通路如何相互影响导致前列腺癌发生发展,尽管前列腺癌发生发展机制研究尚处于初步阶段,但相信随着分子生物学理论和技术的发展,将会有更多的分子机制被阐明,为临床上预防前列腺癌、早期诊断前列腺癌和治疗前列腺癌提供新的靶点、技术和手段。

#### [参考文献]

- [1] Dehm S M, Tindall D J. Regulation of androgen receptor signaling in prostate cancer[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2005, 5:63-74.
- [2] Javidan J, Deitch A D, Shi X B, de Vere White R W. The androgen receptor and mechanisms for androgen independence in prostate cancer [J]. *Cancer Invest*, 2005, 23:520-528.
- [3] Shen H C, Coetzee G A. The androgen receptor: unlocking the secrets of its unique transactivation domain [J]. *Vitam Horm*, 2005, 71:301-319.
- [4] Fuerer C, Nusse R, Ten Berge D. Wnt signalling in development and disease[J]. *EMBO Rep*, 2008, 9:134-138.
- [5] Reya T, Clevers H. Wnt signalling in stem cells and cancer[J]. *Nature*, 2005, 434:843-850.
- [6] Chen G, Shukeir N, Potti A, Sircar K, Aprikian A, Goltzman D, et al. Up-regulation of Wnt-1 and beta-catenin production in patients with advanced metastatic prostate carcinoma: potential pathogenetic and prognostic implications[J]. *Cancer*, 2004, 101:1345-1356.
- [7] Glinsky G V, Glinskii A B, Stephenson A J, Hoffman R M, Gerald W L. Gene expression profiling predicts clinical outcome of prostate cancer[J]. *J Clin Invest*, 2004, 113:913-923.
- [8] Wissmann C, Wild P J, Kaiser S, Roepcke S, Stoehr R, Woenckhaus M, et al. WIF1, a component of the Wnt pathway, is down-regulated in prostate, breast, lung, and bladder cancer [J]. *J Pathol*, 2003, 201:204-212.
- [9] Mulholland D J, Dedhar S, Wu H, Nelson C C. PTEN and GSK3beta: key regulators of progression to androgen-independent prostate cancer[J]. *Oncogene*, 2006, 25:329-337.
- [10] Yang X, Chen M W, Terry S, Vacherot F, Chopin D K, Bemis D L, et al. A human- and male-specific protocadherin that acts through the Wnt signalling pathway to induce neuroendocrine differentiation of prostate cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2005, 65:5263-5271.
- [11] Truica C I, Byers S, Gelmann E P. Beta-catenin affects androgen receptor transcriptional activity and ligand specificity[J]. *Cancer Res*, 2000, 60:4709-4713.
- [12] Pawlowski J E, Ertel J R, Allen M P, Xu M, Butler C, Wilson E M, et al. Liganded androgen receptor interaction with beta-catenin: nuclear co-localization and modulation of transcriptional activity in neuronal cells[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277:20702-20710.
- [13] Song L N, Herrell R, Byers S, Shah S, Wilson E M, Gelmann E P. Beta-catenin binds to the activation function 2 region of the androgen receptor and modulates the effects of the N-terminal domain and TIF2 on ligand-dependent transcription [J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23:1674-1687.
- [14] Song L N, Gelmann E P. Interaction of beta-catenin and TIF2/GRIP1 in transcriptional activation by the androgen receptor [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280:37853-37867.
- [15] Chesire D R, Isaacs W B. Ligand-dependent inhibition of beta-catenin/TCF signaling by androgen receptor [J]. *Oncogene*, 2002, 21:8453-8469.
- [16] Wang L, Lin H K, Hu Y C, Xie S, Yang L, Chang C. Suppression of androgen receptor-mediated transactivation and cell growth by the glycogen synthase kinase 3 beta in prostate cells [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279:32444-32452.
- [17] Yang X, Chen M W, Terry S, Vacherot F, Bemis D L, Capodice J, et al. Complex regulation of human androgen receptor expression by Wnt signaling in prostate cancer cells[J]. *Oncogene*, 2006, 25:3436-3444.
- [18] Schweizer L, Rizzo C A, Spires T E, Platero J S, Wu Q, Lin T A, et al. The androgen receptor can signal through Wnt/ $\beta$ -Catenin in prostate cancer cells as an adaptation mechanism to castration levels of androgens[J]. *BMC Cell Biol*, 2008, 9:4.
- [19] Petre-Draviam C E, Cook S L, Burd C J, Marshall T W, Wetherill Y B, Knudsen K E. Specificity of cyclin D1 for androgen receptor regulation[J]. *Cancer Res*, 2003, 63:4903-4913.
- [20] Amir A L, Barua M, McKnight N C, Cheng S, Yuan X, Balk S P. A direct beta-catenin-independent interaction between androgen receptor and T cell factor 4 [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278:30828-30834.
- [21] Zhu H, Mazor M, Kawano Y, Walker M M, Leung H Y, Armstrong K, et al. Analysis of Wnt gene expression in prostate cancer: mutual inhibition by WNT11 and the androgen receptor [J]. *Cancer Res*, 2004, 64:7918-7926.
- [22] Uysal-Onganer P, Kawano Y, Caro M, Walker M M, Diez S, Darrington R S, et al. Wnt-11 promotes neuroendocrine-like differentiation, survival and migration of prostate cancer cells[J]. *Mol Cancer*, 2010, 9:55.
- [23] Horvath L G, Lelliott J E, Kench J G, Lee C S, Williams E D, Saunders D N, et al. Secreted frizzled-related protein 4 inhibits proliferation and metastatic potential in prostate cancer [J]. *Prostate*, 2007, 67:1081-1090.
- [24] Kawano Y, Diez S, Uysal-Onganer P, Darrington R S, Waxman J, Kypta R M. Secreted Frizzled-related protein-1 is a negative regulator of androgen receptor activity in prostate cancer [J]. *Br J Cancer*, 2009, 100:1165-1174.

[本文编辑] 孙岩