

抗前列腺癌相关核受体及小分子药物研究进展

卢志芳^{1,2#}, 吴桐^{1,2#}, 吴锡山², 李俊华², 张岩², 刘洋¹, 翟鑫^{1*}, 许永^{1,2**}

(1. 沈阳药科大学 基于靶点的药物设计与研究教育部重点实验室, 辽宁 沈阳 110016; 2. 中国科学院广州生物医药与健康研究院化学生物学与药物研究中心, 广东 广州 510530)

[摘要] 前列腺癌是男性高发和高致死的恶性肿瘤, 其发生发展与雄激素受体 (androgen receptor, AR) 信号通路关联密切。AR 基因扩增、突变和剪接变体表达等使得前列腺癌治疗面临耐药难题。开发新靶点以克服临床耐药是该领域亟需解决的关键问题。已有研究表明, 除 AR 之外的其他核受体成员也和前列腺癌的发生发展密切相关。针对这些核受体开发的抗前列腺癌小分子药物已进入临床前或临床研究。综述这些核受体在前列腺癌中的作用机制及其相关小分子化合物的研究进展。

[关键词] 核受体; 小分子化合物; 前列腺癌; 作用机制

[中图分类号] R914.2; R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094 (2023) 08-0593-15

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2023.08.004

Advances in Anti-prostate Cancer-Related Nuclear Receptors and Small Molecule Drugs

LU Zhifang^{1,2}, WU Tong^{1,2}, WU Xishan², LI Junhua², ZHANG Yan², LIU Yang¹, ZHAI Xin¹, XU Yong^{1,2}

(1. Key Laboratory of Structure-Based Drug Design and Discovery, Ministry of Education, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. Center for Chemical Biology and Drug Discovery, Guangzhou Institutes of Biomedicine and Health, Chinese Academy of Sciences, Guangzhou 510530, China)

[Abstract] Prostate cancer is a malignant tumor with an extremely high rate of incidence and mortality in male. The occurrence and development of prostate cancer are closely related to androgen receptor (AR)-mediated signaling pathway. AR gene amplification, mutation and splice variant expression have posed the problem of drug resistance for the treatment of prostate cancer. Therefore, it is urgent to discover novel targets to overcome clinical drug resistance of prostate cancer. Studies have shown that, besides AR, other members of the nuclear receptors are also closely related to the occurrence and progression of prostate cancer. Small molecule drugs targeting these nuclear receptors against prostate cancer have been studied in preclinical or clinical research. This paper reviews the mechanisms of action of these nuclear receptors in prostate cancer and the research progress of related small molecule compounds.

[Key words] nuclear receptor; small molecule compound; prostate cancer; mechanism of action

前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 指发生于前列腺的上皮恶性肿瘤, 其发病率在男性癌症中排名第 2, 严重影响男性的健康。GLOBOCAN 2020 发布的调查统计表明, 新增的前列腺癌患者多达 140

万人, 其中约 37.5 万人死亡^[1], 预计新增和死亡人数将在 2040 年达到新的高峰。前列腺癌的致病因素多样且复杂, 年龄、家族遗传史、不良生活方式、体内激素水平、代谢调节和肠道微生物群等都可能对前列腺癌的发生发展产生影响^[2-4]。

雄激素及雄激素受体 (androgen receptor, AR) 信号通路在前列腺癌的发生发展中发挥着重要作用, 目前大部分治疗前列腺癌的手段都围绕 AR 信号通路展开^[5]。但由于 AR 基因的突变和扩增、雄激素生物合成和 AR 辅助因子的改变以及剪接变体的表达, 癌细胞几乎不可避免地产生耐药, 最终发展为去势抵抗性前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC)^[6]。此类癌症患者预后极差, 治疗颇为棘手。虽然患者受益于第 2 代抗雄激素药

接受日期: 2023-07-04

项目资助: 国家重点研发计划项目 (No. 2019YFE0123700), 国家自然科学基金面上项目 (No. 82173745), 广州市科技计划项目 (No. 202201010138)

*** 通信作者:** 翟鑫, 教授, 博士生导师;

研究方向: 抗肿瘤与抗炎药物的发现与创新研究;

Tel: 024-43520257; **E-mail:** zhaixin_syphu@126.com

**** 通信作者:** 许永, 研究员, 博士生导师;

研究方向: 智能药物设计与药物化学;

Tel: 020-32093612; **E-mail:** xu_yong@gibh.ac.cn

贡献等同

物 AR 拮抗剂恩杂鲁胺 (enzalutamide) 和细胞色素 P450 家族 17 亚家族 A 成员 1 (cytochrome P450 family 17 subfamily A member 1, CYP17A1) 抑制剂阿比特龙 (abiraterone), 但均会进一步产生二次耐药^[7]。因此, 亟需发现治疗 CRPC 的新机制、新靶点, 为临床有效克服 CRPC 提供新的治疗策略。

CRPC 的发生机制主要包括 AR 依赖性机制和 AR 非依赖性机制^[8-10]。AR 依赖性机制包括 AR 基因扩增与过表达、AR 基因突变、AR 共调节因子表达的改变等。在 AR 依赖性机制中 AR 敏感性增高, 进一步导致雄激素信号通路的持续激活。AR 非依赖性机制包括磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (phosphoinositide 3 kinase-protein kinase B-mammalian target of rapamycin, PI3K-AKT-mTOR) 信号通路、Wnt/ β 联蛋白 (β -catenin) 信号通路、旁路途径和干细胞途径等, 这些机制同样与 AR 信号通路的激活紧密相关。综上所述, 前列腺癌转变为晚期 CRPC 的过程中, 有诸多细胞内信号通路参与其中, 包括 AR 信号通路和非 AR 信号通路, 其中 AR 信号通路是 CRPC 发展过程中的主要通路。

考虑到核受体 AR 在前列腺癌中的关键地位, 且与其他核受体之间存在相互作用, 药物学家们针对其他核受体也进行了研究, 以期发现新的抗前列腺癌的核受体药物靶标。

核受体由氨基末端 (A/B) 域、DNA 结合域 (DNA-binding domain, DBD)、铰链区和配体结合域 (ligand-binding domain, LBD) 4 个主要功能域构成。其中 LBD 区域可以结合小分子配体, 还能提供与共调节因子相互作用的位点, 使核受体产生多样化的基因调控作用。核受体与生物的生长、发育、代谢等生理过程密切相关^[11-12]。

目前已有研究表明, 除 AR 外还有众多核受体也与前列腺癌相关。这些核受体包括肝 X 受体 (liver X receptor, LXR) α/β 、维甲酸受体相关孤儿受体 γ (retinoic acid receptor-related orphan receptor γ , ROR γ)、维甲酸受体 γ (retinoic acid receptor γ , RAR γ)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)、法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR)、鸡卵清蛋白上

游启动子转录因子 II (chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor II, COUP-TFII)、核受体无尾蛋白 (tailless like protein, TLX)、睾丸受体 4 (testicular receptor 4, TR4)、雌激素受体 (estrogen receptor, ER) α/β 、雌激素相关受体 (estrogen-related receptor, ERR) α/γ 、肝脏受体同源物 -1 (liver receptor homolog-1, LRH-1)、类固醇生成因子 -1 (steroidogenic factor-1, SF-1)、生殖细胞核因子 (germ cell nuclear factor, GCNF)、小异二聚体伴侣 (small heterodimer partner, SHP)、X 染色体基因 1 上剂量敏感的性别反转-先天性肾上腺发育不良关键区域 (dosage-sensitive sex reversal-adrenal hypoplasia congenita-critical region on the X chromosome gene 1, DAX1)、糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR)、孕烷 X 受体 (pregnane X receptor, PXR)、维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR) 和盐皮质激素受体 (mineralocorticoid receptor, MR) 等。本文将对这些核受体在前列腺癌中的研究进展进行综述。相关核受体在前列腺癌中的作用机制和靶向核受体的抗前列腺癌小分子化合物分别见图 1 和表 1^[13-30]。

1 肝 X 受体 α/β

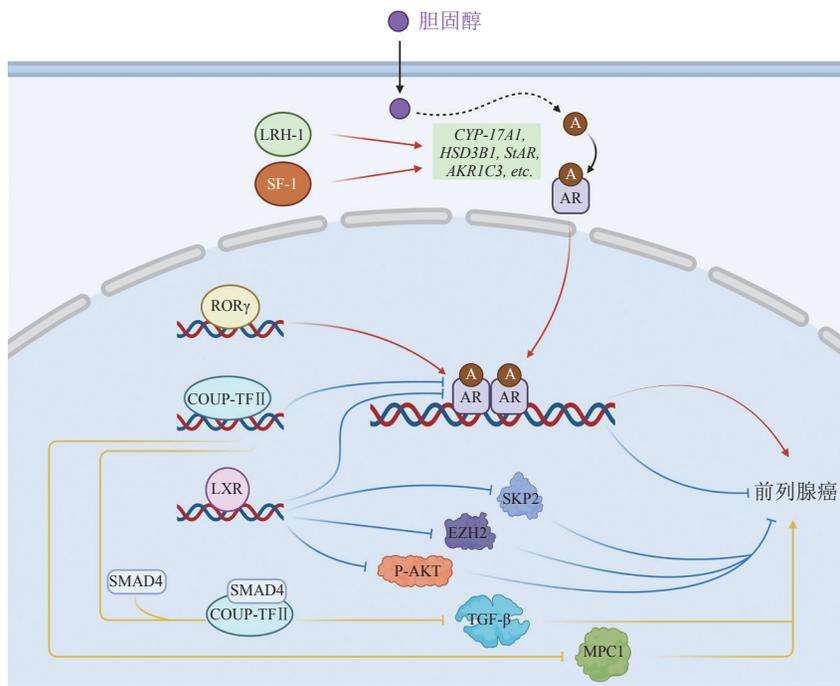
1.1 肝 X 受体 α/β 与前列腺癌

LXR 属于核受体第 I 家族, 为配体依赖性转录因子, 包括 LXR α 和 LXR β 2 种亚型。LXR α 在肝脏中高度表达, 同时在肠、脂肪、肾和肾上腺等参与胆固醇代谢的器官和组织中也有表达, 而 LXR β 在体内各组织中都有表达^[31]。

Viennois 等^[32]发现 LXR α 可以调控前列腺中的雄激素及其受体信号通路。还有研究表明 LXR α 激动剂 T0901317 可以抑制雄激素依赖性基因的转录激活和前列腺特异性抗原 (prostate specific antigen, PSA) 的表达, 同时抑制雄激素与 AR 的结合^[33]。此外, β 联蛋白也参与 AR 的功能调节, 可增强雄激素刺激的 AR 转录活性。而 LXR α 的激活可以通过抑制 β 联蛋白来抑制细胞增殖和 AR 转录活性^[34]。因此, LXR α 可以通过调控 AR 的活性在前列腺癌的发生发展中发挥作用 (见图 1)。

另一方面, LXR 的激活还可以抑制雄激素的活性。

Lee 等^[35]发现 LXR 通过诱导磺基转移酶家族 2A 成员 1 (sulfotransferase family 2A member 1, SULT2A1) 的表达来降低雄激素的活性, 同时 LXR 的激活也抑制了前列腺中类固醇硫酸酯酶 (steroid sulfatase, STS) 的表达, 阻止磺化雄激素局部转化为活性代谢物, 进而抑制雄激素依赖性前列腺癌细胞的增殖。



LRH-1: liver receptor homolog-1 (肝脏受体同源物-1); SF-1: steroidogenic factor-1 (类固醇生成因子-1); A: androgen (雄激素); AR: androgen receptor (雄激素受体); ROR γ : retinoic acid receptor-related orphan receptor γ (维甲酸受体相关孤儿受体 γ); COUP-TFII: chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor II (鸡卵清蛋白上游启动子转录因子 II); LXR: liver X receptor (肝 X 受体); *CYP17A1*: cytochrome P450 family 17 subfamily A member 1 (细胞色素 P450 家族 17 亚家族 A 成员 1); *HSD3B1*: hydroxy-delta-5-steroid dehydrogenase, 3 beta- and steroid delta-isomerase 1 (3 β -羟基类固醇脱氢酶/ δ 5-4 异构酶 1 型); *StAR*: steroidogenic acute regulatory protein (类固醇生成急性调节蛋白); *AKR1C3*: aldo-keto reductase family 1 member C3 (醛酮还原酶家族 1 成员 C3); SKP2: S-phase kinase-associated protein 2 (S 期激酶相关蛋白 2); EZH2: enhancer of zeste homolog 2 (zeste 基因增强子同源物 2); P-AKT: phosphorylated protein kinase B (磷酸化蛋白激酶 B); TGF- β : transforming growth factor- β (转化生长因子- β); MPC1: mitochondrial pyruvate carrier 1 (线粒体丙酮酸载体 1); SMAD4: mothers against decapentaplegic homolog 4 (母亲 DPP 同源物 4)

图 1 核受体 LRH-1, SF-1, ROR γ , COUP-TFII 和 LXR 在前列腺癌中的作用机制

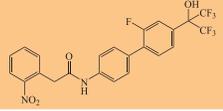
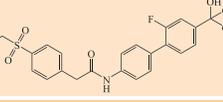
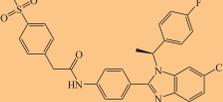
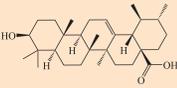
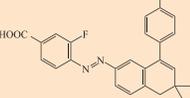
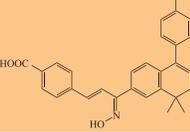
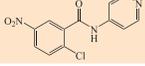
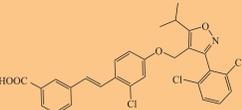
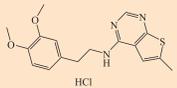
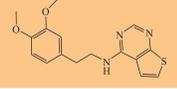
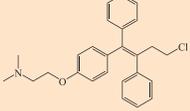
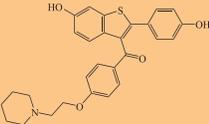
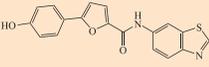
Figure 1 The action mechanisms of nuclear receptors LRH-1, SF-1, ROR γ , COUP-TFII and LXR in prostate cancer

表 1 靶向核受体的抗前列腺癌小分子化合物

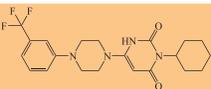
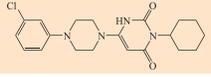
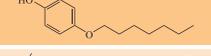
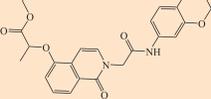
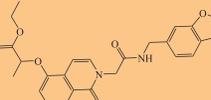
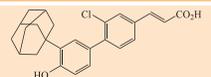
Table 1 Small molecule compounds targeting nuclear receptors for the treatment of prostate cancer

靶标	化合物名称	化学结构式	类型和活性	PDB ID	参考文献
LXR α/β	T0901317		激动剂 LXR α : EC ₅₀ =20 nmol·L ⁻¹ (A)	1PQC (LXR β)	[13]
LXR α/β	GW3965		激动剂 hLXR α : EC ₅₀ =190 nmol·L ⁻¹ (B) hLXR β : EC ₅₀ =30 nmol·L ⁻¹ (B)	1PQ6 (LXR β) 3IPQ (LXR α)	[14]
LXR α/β	YT-32		激动剂 LXR α : EC ₅₀ =0.41 μ mol·L ⁻¹ (B) LXR β : EC ₅₀ =1.1 μ mol·L ⁻¹ (B)		[15]
ROR γ	SR2211		反向激动剂 IC ₅₀ =0.24 μ mol·L ⁻¹ (B) IC ₅₀ =10.13 μ mol·L ⁻¹ (C)		[16]

续表 1

靶标	化合物名称	化学结构式	类型和活性	PDB ID	参考文献
ROR γ	XY018		反向激动剂 IC ₅₀ =0.19 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (B) IC ₅₀ =9.00 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (C)		[17]
ROR γ	XY101		反向激动剂 IC ₅₀ =0.03 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (B) IC ₅₀ =14.17 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (C)	6J1L	[17]
ROR γ	XY123		反向激动剂 IC ₅₀ =0.064 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (B) IC ₅₀ =8.27 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (C)		[16]
ROR γ	熊果酸		拮抗剂 IC ₅₀ =8.51 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (C) IC ₅₀ =7.76 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (C)		[18]
ROR γ	洋橄榄叶素		拮抗剂 $K_d=5.05 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (D)		[19]
RAR γ	AGN194431		拮抗剂 $K_d=70 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ (E)		[20]
RAR γ	AGN205728		拮抗剂 ED ₅₀ =3 $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ (E)		[21]
PPAR γ	T0070907		拮抗剂 IC ₅₀ =1 $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ (F)		[22]
FXR	GW4064		激动剂 EC ₅₀ =15 $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ (G)		[23]
COUP-TFII	CIA1		抑制剂 IC ₅₀ =3.2 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (B) IC ₅₀ =1.2 ~ 7.6 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (C)		[24]
COUP-TFII	CIA2		抑制剂 IC ₅₀ =2.8 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (B) IC ₅₀ =2.2 ~ 10.2 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (C)		[24]
ER α	托瑞米芬		拮抗剂 IC ₅₀ =0.5 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (E) $K_d=1 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ (E)		[25]
ER	雷洛昔芬		拮抗剂 IC ₅₀ =0.4 $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ (C)		[26]
ERR α/γ	SLU-PP-1072		反向激动剂 ERR α : IC ₅₀ =4.8 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (B) ERR γ : IC ₅₀ =0.9 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (B)		[27]

续表 1

靶标	化合物名称	化学结构式	类型和活性	PDB ID	参考文献
LRH-1	ML179		反向激动剂 IC ₅₀ =320 nmol·L ⁻¹ (B)		[28]
LRH-1	ML180		反向激动剂 IC ₅₀ =3 700 nmol·L ⁻¹ (B)		[28]
SF-1	AC-45594		反向激动剂 IC ₅₀ =7 384 nmol·L ⁻¹ (B)		[29]
SF-1	SID7969543		反向激动剂 IC ₅₀ =760 nmol·L ⁻¹ (B)		[29]
SF-1	SID7970631		反向激动剂 IC ₅₀ =255 nmol·L ⁻¹ (B)		[29]
SHP	3-Cl-AHPC		激动剂 IC ₅₀ =0.5 μmol·L ⁻¹ (C)		[30]

A: fluorescence polarization assay (荧光偏振实验); B: luciferase reporter gene assay (荧光素酶报告基因实验); C: cell viability assay (细胞活性实验); D: surface plasmon resonance assay (表面等离子体共振实验); E: binding affinity assay (结合亲和力实验); F: scintillation proximity assay (临近闪烁分析技术); G: fluorescence resonance energy transfer assay (荧光共振能量转移实验); EC₅₀: median effective concentration (半数效应浓度); IC₅₀: half maximal inhibitory concentration (半数最大抑制浓度); K_d: dissociation constant (解离常数); ED₅₀: median effective dose (半数有效量); LXRα/β: liver X receptor (肝 X 受体 α/β); RORγ: retinoic acid receptor-related orphan receptor γ (维甲酸受体相关孤儿受体 γ); RARγ: retinoic acid receptor γ (维甲酸受体 γ); PPARγ: peroxisome proliferator-activated receptor γ (过氧化物酶体增殖物激活受体 γ); FXR: farnesoid X receptor (法尼醇 X 受体); COUP-TFII: chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor II (鸡卵清蛋白上游启动子转录因子 II); ERα: estrogen receptor α (雌激素受体 α); ERRα: estrogen-related receptor α (雌激素相关受体 α); LRH-1: liver receptor homology-1 (肝脏受体同源物-1); SF-1: steroidogenic factor-1 (类固醇生成因子-1); SHP: small heterodimer partner (小异二聚体伴侣)

Fukuchi 等^[36]发现 T0901317 可以抑制前列腺癌细胞的增殖, 且造成细胞中细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 p27^{Kip-1} (cyclin-dependent kinase inhibitor p27^{Kip-1}, p27) 表达增加、S 期激酶相关蛋白 2 (S-phase kinase-associated protein 2, SKP2) 表达减少, 这一结果可能是通过影响细胞中 LXR 的信号通路造成的 (见图 1)。研究显示, 经口给予 T0901317 可抑制裸鼠 LNCaP 肿瘤的生长。

Pommier 等^[37]发现 T0901317 还可以通过下调 AKT 的磷酸化来使内质膜片层的脂筏变小变薄, 从而诱导 LNCaP 细胞凋亡, 这实际上是 LXR 诱导 ATP 结合盒转运体 G1 (ATP binding cassette transporter G1, ABCG1) 的上调而后增加胆固醇的反向转运使得肿瘤细胞的胆固醇含量下降所导致。他们还发现在 LXRα/β^{-/-} 双基因敲除小鼠中, zeste 基因增强子同源物 2 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2) 的表达增加导致了肿瘤抑制基因微精蛋白 β (microseminoprotein beta, MSMB) 和同源框蛋白

Nkx-3.1 (homeobox protein Nkx-3.1, *Nkx3.1*) 的表达下调, 从而使得体内的胆固醇酯异常堆积和前列腺上皮内瘤变 (见图 1)^[38]。

1.2 靶向肝 X 受体 α/β 的抗前列腺癌小分子化合物

LXR 小分子激动剂大致分为 2 类, 一类是天然的激动剂, 包括氧化甾醇、22 (R)-羟基胆固醇、植物甾醇等; 另一类是合成的激动剂, 如 T0901317, GW3965, YT-32, GW6340 等 (见表 1)。其中 Tularik 公司研发的化合物 T0901317^[13] 和葛兰素史克 (GSK) 公司研发的化合物 GW3965^[14] 是较早的人工合成的 LXR 激动剂, 二者与天然化合物相比具有更高的亲和力。化合物 T0901317 可以与 LXRα 较好结合, 其半数效应浓度 (median effective concentration, EC₅₀) 为 20 nmol·L⁻¹, 化合物 GW3965 可以有效激活 LXRα (EC₅₀=190 nmol·L⁻¹) 和 LXRβ (EC₅₀=30 nmol·L⁻¹)。科研人员将这 2 个化合物作为分子探针进一步阐明了 LXR 在前列腺癌中的作用机制。在后续研究中发现 T0901317 和

GW3965 等 LXR 激动剂会活化肝脏的 LXR, 导致肝脏的甘油三酯升高, 这限制了二者在临床上的应用。为避免这一副作用, 科研人员开发了一些具有选择性的 LXR 激动剂, 如 GW6340 和 YT-32 等, 其中 YT-32 是与麦角甾醇和油菜甾醇相关的植物甾醇衍生物之一, 对 LXR α 的 EC₅₀ 为 0.41 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, YT-32 可以在不增加血浆甘油三酯水平的前提下抑制肠道对于胆固醇的吸收^[15]。

2 维甲酸受体相关孤儿受体 γ

2.1 维甲酸受体相关孤儿受体 γ 与前列腺癌

ROR γ 是核受体第 I 家族中一类重要的孤儿受体。它可调控相关基因的表达, 在生长发育、免疫和代谢等生命过程中发挥关键作用。ROR γ 还与自身免疫性疾病和癌症等多种疾病密切相关, 是重要的药物靶标^[39]。

笔者课题组研究发现, 核受体 ROR γ 作为关键驱动因子, 在 AR 表达、转录、激活等过程中发挥重要作用。由于抑制 ROR γ 则可抑制全长的 AR (见图 1)、LBD 突变的 AR 以及缺少 LBD 的雄激素受体剪接变体 7 (androgen receptor splice variant 7, AR-V7) 等多种形式 AR 的表达, 故而 ROR γ 抑制剂可用于 CRPC 的治疗。因此, ROR γ 可作为新的抗前列腺癌药物靶标, 开发其抑制剂将成为治疗前列腺癌的新策略^[40]。

2.2 靶向维甲酸受体相关孤儿受体 γ 的抗前列腺癌小分子化合物

目前, 已有多个 ROR γ 小分子抑制剂被用于前列腺癌的研究 (见表 1)。笔者团队于 2016 年发现 ROR γ 小分子抑制剂 SR2211^[16] 和 XY018^[17] 可以在体内外有效抑制前列腺癌细胞的增殖^[40]。在化合物 XY018 的结构基础上继续优化, 获得了 2 个高活性和高选择性的化合物 XY101^[17] 和 XY123^[16]。化合物 XY101 和 XY123 均可有效抑制 ROR γ 的转录活性, 半数最大抑制浓度 (half maximal inhibitory concentration, IC₅₀) 分别为 0.03 和 0.064 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。它们还具有良好的代谢稳定性和药代动力学性质, 口服生物利用度分别为 59% 和 32%。在体外, 这 2 个化合物可以抑制多种前列腺癌细胞的增殖与克隆

形成, 同时可有效抑制前列腺癌细胞中 AR, AR-V7 和 AR 调控的下游基因的表达。在体内, 它们均可有效抑制小鼠体内前列腺肿瘤生长。

Zou 等^[18] 发现天然产物熊果酸在前列腺癌细胞中可有效抑制 ROR γ 的转录活性。熊果酸可有效抑制 C4-2B 和 22Rv1 细胞的增殖, IC₅₀ 分别为 8.51 和 7.76 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。熊果酸目前处于 II 期临床研究, 但其临床试验靶点并不针对 ROR γ , 临床适应证为肝癌、胃癌和结直肠癌等。Zheng 等^[19] 发现天然产物橄榄叶素也可以作为 ROR γ 的小分子抑制剂。在表面等离子共振 (surface plasmon resonance, SPR) 实验中, 橄榄叶素可与 ROR γ -LBD 较强地结合, 其解离常数 (dissociation constant, K_d) 为 $5.05 \times 10^{-6} \text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。橄榄叶素可以在纳摩尔浓度抑制前列腺癌细胞 22Rv1, VCaP 和 LNCaP 的增殖。在 22Rv1 异种移植的小鼠模型中, 橄榄叶素也可显著抑制肿瘤的生长。

3 维甲酸受体 γ

3.1 维甲酸受体 γ 与前列腺癌

RAR γ 位于细胞核内, 属于核受体第 I 家族成员。它可在体内与全反式维甲酸 (all trans retinoic acid, ATRA) 结合从而激活维甲酸信号转导途径, 调控下游靶基因的转录, 维持机体的生理稳态^[41]。

ATRA 可以通过调控 RAR γ 影响早期前列腺前体细胞的发育。前列腺癌组织中含有非常低水平的 ATRA (在 $10^{-9} \text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 范围内), 这至少比邻近的正常前列腺细胞低 1 个数量级。低浓度的 ATRA 可通过激活 RAR γ 来抑制前列腺癌细胞分化成脂肪细胞, 促进前列腺癌细胞的增殖与存活。抑制 RAR γ 可以作为前列腺癌治疗的新策略^[21]。

3.2 靶向维甲酸受体 γ 的抗前列腺癌小分子化合物

目前, 用于前列腺癌治疗的 RAR γ 抑制剂较少。Hammond 等^[20] 发现, RAR γ 抑制剂 AGN194431 可以抑制前列腺癌细胞的增殖, 但该化合物对 RAR γ 的结合 ($K_d=70 \text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$) 没有选择性, 对 RAR 家族的另 2 个亚型 RAR α 和 RAR β 也有结合活性。经后续化学结构修饰获得了 RAR γ 的选择性小分子抑制剂 AGN205728^[21]。该化合物可较好地与 RAR γ 结

合, ED_{50} 为 $3 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。AGN205728 可以阻断雄激素依赖性和非雄激素依赖性前列腺癌细胞的增殖, 并诱导半胱天冬酶非依赖性细胞凋亡。单独使用 AGN205728 或与细胞毒性化疗联合使用可用于治疗晚期前列腺癌 (见表 1)。

4 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ

4.1 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 与前列腺癌

PPAR γ 属于核受体第 I 家族, 是脂肪生成的主要调节因子, 其天然配体大多为各类脂肪酸^[42-43]。

研究显示, PPAR γ 与前列腺癌具有关联性, 其促癌作用主要通过 3 种机制通路实现: 1) 通过脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, FASN) 和 ATP 柠檬酸裂解酶 (ATP citrate lyase, ACLY) 介导脂肪酸合成, 促进前列腺癌细胞的生存; 2) 通过丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 3 (AKT serine/threonine kinase 3, AKT3)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (PPAR γ coactivator 1 alpha, PGC1 α) 和染色体维持蛋白 1 (chromosome maintenance region 1, CRM1) 组成的信号轴驱动线粒体的生物合成, 促进肿瘤的生长和转移; 3) 在 CRPC 中, 配体诱导的 PPAR γ 激活介导了 AR 信号的激活^[44]。

4.2 靶向过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 的抗前列腺癌小分子化合物

目前, 已有一些靶向 PPAR γ 的抗前列腺癌小分子化合物被报道 (见表 1)。例如, T0070907 能够下调 FASN, 并通过 PPAR γ -AR 途径抑制前列腺肿瘤的生长^[22,45]。Almahmoud 等^[46] 通过虚拟筛选得到了一系列抗前列腺癌的 PPAR γ 抑制剂。其中, 基于变构位点筛选出的小分子抑制剂相较于正构位点具有更好的抑制活性, 在细胞增殖抑制 (LNCaP 细胞) 和荧光素酶报告基因实验中表现出微摩尔抑制活性。另外, 吡格列酮和罗格列酮等噻唑烷二酮类的 PPAR γ 激动剂可以不依赖 PPAR γ 对前列腺癌产生治疗作用。它们通过对 C-X-C 基序趋化因子受体 4 (C-X-C motif chemokine receptor 4, CXCR4)/C-X-C 基序趋化因子配体 12 (C-X-C motif chemokine 12, CXCL12) 轴产生抑制作用, 进而介导胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK)

的磷酸化来抑制前列腺癌的发展^[47]。

5 法尼醇 X 受体

FXR 是核受体第 I 家族成员, 能够被胆汁酸结合激活, 进而调控多种代谢相关基因的表达。研究表明, FXR 对于前列腺癌表现出促癌与抑癌的双重作用。Kaeding 等^[48] 发现 FXR 在 LNCaP 细胞系中过表达, 能够调节雄激素的代谢, 是雄激素依赖性前列腺癌的重要诱因。与之相对的, Liu 等^[49] 观察到前列腺癌组织中的 FXR 表达相比正常组织有所降低, 而 FXR 在前列腺组织的激活与过表达, 能够上调第 10 号染色体缺失的磷酸酶与张力蛋白同源基因 (phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten, PTEN) 的表达并下调 AKT 的磷酸化水平, 从而产生抑癌作用。

目前, 已报道的靶向 FXR 的抗前列腺癌小分子化合物均为 FXR 激动剂。其中, 天然配体鹅去氧胆酸 (chenodeoxycholic acid, CDCA) 及人工合成的 FXR 激动剂 GW4064 (见表 1), 均能抑制 AKT 的磷酸化, 从而抑制前列腺癌细胞的生长^[23,49-50]。

6 鸡卵清蛋白上游启动子转录因子 II

6.1 鸡卵清蛋白上游启动子转录因子 II 与前列腺癌

COUP-TFII 属于核受体第 II 家族, 是类固醇/甲状腺激素受体家族的重要转录因子。COUP-TFII 在调节血管生成、神经元发育和代谢稳态等多种生物过程中发挥关键作用^[51]。异常调控的 COUP-TFII 参与了包括癌症在内的许多病理过程。越来越多的研究表明, COUP-TFII 在前列腺癌、肺癌、结直肠癌和胰腺癌等多种类型的癌症中过表达^[52], 揭示了 COUP-TFII 是潜在的抗癌靶点。

在 PTEN 缺失小鼠中, COUP-TFII 在前列腺上皮中的过表达加速了前列腺肿瘤的发展和癌细胞的转移。虽然 PTEN 缺失引起的转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 信号上调会形成生长屏障来抑制前列腺癌发展, 但 COUP-TFII 可以结合并抑制母亲 DPP 同源物 4 (mothers against decapentaplegic homolog 4, SMAD4) 的转录活性, 抵消 TGF- β 信号诱导形成的生长屏障以促进前列腺

癌的发展(见图1)^[53]。

线粒体丙酮酸载体1(mitochondrial pyruvate carrier 1, MPC1)和MPC2可以在细胞内形成转运复合体来控制丙酮酸向线粒体的转运。COUP-TFII通过抑制前列腺癌细胞中MPC1的表达,扰乱转运蛋白的功能,导致代谢转变,增加了糖酵解,进而促进癌细胞的生长和转移(见图1)^[54]。

Song等^[55]发现,COUP-TFII过表达可抑制雄激素依赖性前列腺癌细胞的增殖。COUP-TFII是AR的共抑制因子,能够同时与AR的DBD和LBD结合,并破坏AR的N/C端相互作用。此外,COUP-TFII还可以与AR共激活因子竞争,以调节AR的转录激活,并抑制AR向含有雄激素响应元件(androgen response element, ARE)的靶启动子的募集(见图1)。

6.2 靶向鸡卵清蛋白上游启动子转录因子II的抗前列腺癌小分子化合物

COUP-TFII是治疗前列腺癌的重要靶点,其活性受到配体的调控。目前已针对COUP-TFII开发了一些小分子抑制剂,如CIA1和CIA2(见表1)。CIA1和CIA2可直接与COUP-TFII的LBD结合,破坏COUP-TFII与转录调控因子的相互作用,从而抑制COUP-TFII对靶基因的调控活性以达到抗前列腺癌的作用。CIA1和CIA2能够抑制多种前列腺癌细胞系的生长,IC₅₀分别为1.2~7.6和2.2~10.2 μmol·L⁻¹,而对正常前列腺细胞的生长几乎没有影响。在药代动力学实验中,CIA1在血浆中的浓度1小时内下降到原来的1/10,而在脂肪、肝脏和睾丸等组织中含量较高,这表明CIA1在体内的清除率及组织选择性有待提高^[24]。

7 核受体无尾蛋白

TLX是核受体第II亚家族的成员,最早作为果蝇无尾蛋白的同源类似物被发现。TLX是进化保守的核受体,通常活跃于增殖的神经祖细胞,调节成体神经干细胞的自我更新,在胚胎和成人神经发生中起着关键作用^[56]。

已有研究表明,在多种CRPC细胞系中,TLX的表达水平显著上调。TLX的敲除能够增强雄激素

剥夺和抗雄激素治疗对前列腺癌细胞的增殖抑制能力。同时,TLX还可以通过直接与AR启动子结合,招募赖氨酸脱甲基酶1(lysine-specific demethylase 1, LSD1)、组氨酸去乙酰化酶1(histone deacetylase 1, HDAC1)和HDAC3来抑制AR的转录激活^[57]。此外,Wu等^[58]研究发现,TLX通过对衰老调控基因细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子1A(cyclin-dependent kinase inhibitor 1A, CDKN1A, p21)和沉默调节蛋白1(sirtuin 1, SIRT1)的差异性共调控(differential co-regulate),抑制癌基因诱导的衰老,从而促进前列腺癌的发生发展。因此,TLX可作为前列腺癌的潜在治疗靶点。

目前,已有一些TLX小分子调节剂被开发,但它们的适应证主要集中于神经调节方面,针对抗前列腺癌的活性,还有待进一步的评价^[56]。

8 睾丸受体4

TR4是核受体第II家族的成员,于1994年在人类前列腺和睾丸cDNA库中被克隆出来,其内源性配体目前仍未知。TR4可能作为脂质传感器在能量稳态、神经元发育和生育中发挥重要作用。近年来,研究发现,TR4在癌症的不同阶段发挥不同的作用。在前列腺癌早期阶段,TR4扮演了肿瘤抑制因子的角色,它通过促进DNA修复和维持基因组的完整性来抑制前列腺癌的发生发展^[59]。但在PPAR γ 缺失的情况下,TR4会变成致癌因子,它通过增加肿瘤干细胞数量和增强上皮-间充质转化促进前列腺癌的发生^[60]。另外,TR4也作为促癌因子促进前列腺癌的迁移和侵袭^[61]。TR4还会导致前列腺癌对化疗和放疗的抵抗。研究发现,TR4高表达的前列腺癌细胞对依托泊苷化疗有抵抗作用^[62]。同时,TR4的上调也可以增强前列腺癌细胞的耐辐射能力。前期研究发现,视黄醇可以作为TR4配体激活其功能,但目前TR4小分子调节剂的抗前列腺癌活性仍需进一步研究^[63]。

9 雌激素受体 α/β

ER为配体依赖的转录因子,属于核受体第III家族。它与雌激素响应元件结合,调节靶器官的生长、分化和发育。ER具有ER α 和ER β 2种亚型,它

们在结构上高度相似,但在细胞和组织中的表达不同^[64]。在前列腺组织中,ER α 主要表达于前列腺间质细胞,而ER β 主要表达于前列腺上皮细胞和间质细胞,介导前列腺上皮细胞的分化和细胞形态的维持。在前列腺癌中,ER α 作为致癌因子高表达,促进癌细胞的增殖、侵袭和迁移,并随着肿瘤的进展而逐渐增加其表达水平^[65]。ER β 也是重要的肿瘤调节因子,通过直接或间接的方式调节细胞的增殖和代谢。ER β 可以与AR相互作用,在转录或转录后水平上调节AR信号,间接与特异性蛋白-1 (specificity protein-1, SP-1)、核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)相互作用,从而影响前列腺癌的发展。此外,多种调节因子也可以通过调节ER β 的状态来控制前列腺癌的进展^[66]。目前已有一些靶向ER的小分子化合物进入临床并用于前列腺癌的治疗,如选择性ER α 抑制剂托瑞米芬^[25]和混合雌激素激动剂/抑制剂雷洛昔芬^[26]等。其中,托瑞米芬处于III期临床研究,雷洛昔芬处于II期临床研究(见表1)。

10 雌激素相关受体 α/γ

ERR属于核受体第III家族,包含 α , β , γ 3种亚型,其DBD和LBD与ER高度同源,但不与雌激素结合,属于孤儿核受体^[67]。

ERR α 在前列腺癌的发展中表现出2个方面的致癌作用:其一,ERR α 的过表达上调了缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)的表达,并且ERR α 的激活功能区2 (activation function 2, AF2)与HIF-1 α 相互作用又能避免HIF-1 α 被泛素化,在上述2种途径共同作用下,HIF-1 α 的表达被维持在较高的水平,从而使得前列腺癌细胞获得对缺氧环境更高的耐受性;其二,ERR α 能够直接激活细胞色素P450家族11亚家族A成员1 (cytochrome P450 family 11 subfamily A member 1, CYP11A1)和醛酮还原酶家族1成员C3 (aldo-keto reductase family 1 member C3, AKR1C3) 2种关键的雄激素合成酶,促进二氢睾酮的生成,从而激活AR信号。ERR α 抑制剂XCT790能够同时抑制上述2种作用机制,从而产生抗前列腺癌作用^[68-69]。

与ERR α 不同,ERR γ 在前列腺癌中表现抑癌

作用。Yu等^[70]研究表明,ERR γ 能够调控p21和p27的表达,将细胞周期阻滞在G₁-S期,抑制前列腺癌细胞的增殖。另一方面,Audet-Walsh等^[71]证明了激活AR信号可以对ERR γ 产生抑制,提高线粒体活性,促进细胞增殖。目前尚未有针对前列腺癌的ERR γ 激动剂被报道。

2020年,Schoepke等^[27]报道了可同时靶向ERR α/γ 的抑制剂SLU-PP-1072。SLU-PP-1072具有不同于XCT790的新颖母核,并能通过抑制Warburg效应介导前列腺癌细胞的凋亡(见表1)。

11 肝脏受体同源物-1

11.1 肝脏受体同源物-1与前列腺癌

LRH-1是核受体第V家族成员,参与细胞的增殖发育、代谢活动等重要生理过程。目前,已有研究证明,LRH-1是糖尿病、心血管疾病以及多种癌症的潜在治疗靶点^[72-73]。

LRH-1作为孤儿受体,能够在不结合配体的情况下保持激活构象。而近年来的研究表明,多种磷脂可能是其内源性配体。同时,不同配体的结合会导致LRH-1 LBD的H12的重新定位,驱动共调节因子的招募^[74]。

Xiao等^[75]研究发现,LRH-1在CRPC中高表达,通过激活若干关键的类固醇生成酶,可以促进雄激素的从头生物合成,进而提升癌细胞内雄激素水平和AR信号强度,从而加深前列腺癌的去势抗性(见图1),而使用LRH-1抑制剂能够减弱前列腺癌的去势抵抗。LRH-1可作为前列腺癌治疗的潜在靶点。

11.2 靶向肝脏受体同源物-1的抗前列腺癌小分子化合物

目前,针对前列腺癌的LRH-1反向激动剂的研究还十分有限,尚未有LRH-1与反向激动剂结合的共晶结构被报道。Busby等^[28]在2011年通过筛选发现了LRH-1的反向激动剂ML179和ML180(见表1)。报告基因实验证实,ML179和ML180对LRH-1介导的细胞色素P450家族成员19 (cytochrome P450 family 19, CYP19)芳香化酶表达表现出抑制作用(ML179: IC₅₀=320 nmol·L⁻¹, ML180: IC₅₀=3 700 nmol·L⁻¹)。后续研究进一步

证实, ML180 可以剂量依赖性地抑制 VCaP 细胞中关键类固醇生成酶基因的表达, 并抑制 VCaP 和 LNCaP 细胞的增殖^[75]。然而, ML180 似乎并不与 LRH-1 的 LBD 结合, 而是与 LRH-1 全长蛋白发生作用。这提示 ML180 可能结合于 LRH-1 的全新结合位点^[76]。

12 类固醇生成因子-1

SF-1 属于核受体第 V 家族, 与 LRH-1 高度同源, 是主要存在于类固醇生成组织的转录因子。SF-1 可以驱动与胆固醇代谢和类固醇激素转化相关基因的表达, 还可以促进细胞的增殖和存活, 但相关机制还不明确^[77]。

Lewis 等^[78] 首先阐明了 SF-1 对前列腺癌的促进作用。SF-1 在正常前列腺细胞中不表达, 但在侵袭性前列腺癌细胞系中表达。其存在能够诱导关键的类固醇生成酶基因的表达, 促进雄激素的生物合成 (见图 1)。同时, SF-1 还能够通过维持细胞中心体稳态, 对前列腺癌细胞的增殖产生促进作用。经由 SF-1 介导, 异种移植前列腺癌细胞能够在类固醇缺乏的环境中生长, 证明了 SF-1 与 CRPC 之间的相关性。目前, 已有若干 SF-1 小分子抑制剂 (AC-45594, SID7969543, SID7970631) 被报道 (见表 1), 但这些小分子抑制剂的抗前列腺癌的活性仍有待研究^[29]。

13 生殖细胞核因子

GCNF 又称维甲酸受体相关的睾丸相关受体, 是核受体第 VI 家族中的孤儿受体。GCNF 是许多脊椎和无脊椎动物胚胎发育所必需的, 可以抑制胚胎干细胞分化过程中的基因表达。近年来有研究表明, 细胞中 GCNF 的水平与前列腺癌的发展相关。GCNF 在前列腺癌细胞中转录水平升高, 沉默前列腺癌细胞中 GCNF 的表达可使细胞周期阻滞在 G₀/G₁ 期, 从而显著降低前列腺癌细胞的侵袭和转移潜能。因此, GCNF 可能在前列腺癌的发展中发挥关键作用^[79-80]。

14 小异二聚体伴侣

SHP 是缺乏 DNA 结合域的核受体第 0 家族成员, 它可以与 AR, ER, LRH-1 和 DAX1 等核受体

结合, 发挥转录共抑制因子的作用, 是重要的转录和代谢调节因子^[81]。

有研究发现 SHP 在多种人前列腺癌细胞系中表达下调, SHP 的下调与微 RNA-141 (microRNA-141, miR-141) 的上调有关。因此, 可以通过抑制 miR-141 功能去增强 SHP 的表达来减弱人前列腺癌细胞中 AR 的转录活性^[82]。SHP 还可能通过与 AR 共激活肽竞争来抑制 AR 的转录活性^[83]。

异硫氰酸苯乙酯是许多可食用十字花科蔬菜的天然成分, 可以通过下调前列腺癌细胞中的 miR-141 和上调 SHP 来抑制 AR 的转录激活^[82]。此外, 人工合成的 SHP 激动剂 3-Cl-AHPC 也表现出对前列腺癌细胞 DU-145 的增殖抑制活性, 其 IC₅₀ 为 0.5 μmol·L⁻¹ (见表 1)^[30]。

15 X 染色体基因 1 上剂量敏感的性别反转-先天性肾上腺发育不良关键区域

DAX1 属于核受体第 0 家族, 在人类的性别决定和类固醇生成中发挥重要作用。DAX1 在下丘脑、垂体、肾上腺皮质以及性腺中的睾丸间质细胞、支持细胞 (Sertoli cells)、卵泡膜和颗粒层细胞的发育过程中起关键作用。据报道, DAX1 还可抑制人类前列腺癌细胞系 LNCaP 中的 AR 活性, 但对 DAX1 在人类前列腺癌中的具体生物学作用仍不清楚^[84-85]。目前尚无针对前列腺癌的 DAX1 小分子化合物被报道。

16 与前列腺癌相关的其他核受体

GR 对前列腺癌的作用具有两面性。一方面, GR 可以调控与前列腺癌细胞功能相关的转录因子来抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移; 另一方面, GR 具有抗化疗和抗放疗的作用, 可通过促进存活能力更强的静止癌细胞 (quiescent cancer cell, QCC) 的形成和上调氧化磷酸化水平等方式促进肿瘤细胞的存活^[86]。此外, PXR^[87], VDR^[88] 和 MR^[89] 等核受体也被报道与前列腺癌的发生发展相关。

17 总结与展望

前列腺癌是男性最常见的癌症之一, 其发生发展与 AR 信号通路密切相关。然而, AR 基因突变、

基因扩增和剪接体异常表达使前列腺癌治疗面临耐药难题。因此, 开发新靶点以克服临床耐药是该领域亟需解决的关键问题。

核受体 AR 与其他核受体成员关联密切, 科研人员期望通过对其他核受体进行研究以发现可用于前列腺癌治疗的潜在靶标。近些年研究发现, 核受体 LXR α/β , ROR γ , RAR γ , PPAR γ , FXR, COUP-TFII, TLX, TR4, ER α/β , ERR α/γ , LRH-1, SF-1, GCNF, SHP, DAX1, GR, PXR, VDR 和

MR 等与前列腺癌的发生发展相关, 同时已有越来越多天然产物或合成化合物作为核受体的激动剂或抑制剂用于抗前列腺癌的研究 (见表 1)。

总之, 核受体在细胞的增殖、生长、存活和凋亡过程中发挥着重要作用, AR 以外的核受体有望成为前列腺癌治疗的新靶点。因此, 探索核受体与前列腺癌的作用机制并寻找和开发抗前列腺癌的新核受体调节剂具有重要的研究意义和潜在的临床应用价值。

【参考文献】

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249.
- [2] Hayashi T, Fujita K, Matsushita M, *et al.* Main inflammatory cells and potentials of anti-inflammatory agents in prostate cancer[J/OL]. *Cancers*, 2019, 11(8): 1153[2023-07-17]. <https://www.mdpi.com/2072-6694/11/8/1153>. DOI: 10.3390/cancers11081153.
- [3] Watt M J, Clark A K, Selth L A, *et al.* Suppressing fatty acid uptake has therapeutic effects in preclinical models of prostate cancer[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(478): eaau5758[2023-07-17]. https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.aau5758?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed.
- [4] Gandaglia G, Leni R, Bray F, *et al.* Epidemiology and prevention of prostate cancer[J]. *Eur Urol Oncol*, 2021, 4(6): 877–892.
- [5] Aurilio G, Cimadamore A, Mazzucchelli R, *et al.* Androgen receptor signaling pathway in prostate cancer: from genetics to clinical applications[J/OL]. *Cells*, 2020, 9(12): 2653[2023-07-17]. <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/12/2653>. DOI: 10.3390/cells9122653.
- [6] Ku S Y, Gleave M E, Beltran H. Towards precision oncology in advanced prostate cancer[J]. *Nat Rev Urol*, 2019, 16(11): 645–654.
- [7] Khalaf D J, Annala M, Taavitsainen S, *et al.* Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(12): 1730–1739.
- [8] Jamroze A, Chatta G, Tang D G. Androgen receptor (AR) heterogeneity in prostate cancer and therapy resistance[J/OL]. *Cancer Lett*, 2021, 518: 1–9[2023-07-17]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304383521002895?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.canlet.2021.06.006.
- [9] Wen S, Niu Y, Huang H. Posttranslational regulation of androgen dependent and independent androgen receptor activities in prostate cancer[J]. *Asian J Urol*, 2020, 7(3): 203–218.
- [10] Huang Y, Jiang X, Liang X, *et al.* Molecular and cellular mechanisms of castration resistant prostate cancer[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(5): 6063–6076.
- [11] Barfield S J, Itkonen H M, Urbanucci A, *et al.* Androgen-regulated metabolism and biosynthesis in prostate cancer[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2014, 21(4): T57–T66.
- [12] Weikum E R, Liu X, Ortlund E A. The nuclear receptor superfamily: a structural perspective[J]. *Protein Sci*, 2018, 27(11): 1876–1892.
- [13] Schultz J R, Tu H, Luk A, *et al.* Role of LXRs in control of lipogenesis[J]. *Genes Dev*, 2000, 14(22): 2831–2838.
- [14] Collins J L, Fivush A M, Watson M A, *et al.* Identification of a nonsteroidal liver X receptor agonist through parallel array synthesis of tertiary amines[J]. *J Med Chem*, 2002, 45(10): 1963–1966.
- [15] Kaneko E, Matsuda M, Yamada Y, *et al.* Induction of intestinal ATP-binding cassette transporters by a phytosterol-derived liver X receptor agonist[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(38): 36091–36098.
- [16] Wu X, Shen H, Zhang Y, *et al.* Discovery and characterization of benzimidazole derivative XY123 as a potent, selective, and orally available ROR γ inverse agonist[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(12): 8775–8797.
- [17] Zhang Y, Wu X, Xue X, *et al.* Discovery and characterization of XY101, a potent, selective, and orally bioavailable ROR γ inverse agonist for treatment of castration-resistant prostate cancer[J]. *J Med*

- Chem*, 2019, 62(9): 4716–4730.
- [18] Zou H, Yang Y, Chen H W. Natural compounds ursolic acid and digoxin exhibit inhibitory activities to cancer cells in ROR γ -dependent and -independent manner[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1146741[2023-07-17]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2023.1146741/full>.
- [19] Zheng J, Wang J, Wang Q, *et al.* Targeting castration-resistant prostate cancer with a novel ROR γ antagonist elaiophylin[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(12): 2313–2322.
- [20] Hammond L A, Van Krinks C H, Durham J, *et al.* Antagonists of retinoic acid receptors (RARs) are potent growth inhibitors of prostate carcinoma cells[J]. *Br J Cancer*, 2001, 85(3): 453–462.
- [21] Petrie K, Urban-Wójciuk Z, Sbirkov Y, *et al.* Retinoic acid receptor γ is a therapeutically targetable driver of growth and survival in prostate cancer[J/OL]. *Cancer Rep*, 2020, 3(6): e1284[2023-07-17]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cnr2.1284>.
- [22] Lee G, Elwood F, McNally J, *et al.* T0070907, a selective ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma, functions as an antagonist of biochemical and cellular activities[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(22): 19649–19657.
- [23] Maloney P R, Parks D J, Haffner C D, *et al.* Identification of a chemical tool for the orphan nuclear receptor FXR[J]. *J Med Chem*, 2000, 43(16): 2971–2974.
- [24] Wang L, Cheng C M, Qin J, *et al.* Small-molecule inhibitor targeting orphan nuclear receptor COUP-TFII for prostate cancer treatment[J/OL]. *Sci Adv*, 2020, 6(18): eaaz8031[2023-07-17]. https://www.science.org/doi/full/10.1126/sciadv.aaz8031?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org.
- [25] Kallio S, Kangas L, Blanco G, *et al.* A new triphenylethylene compound, Fc-1157a. I. hormonal effects[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1986, 17(2): 109–113.
- [26] Palkowitz A D, Glasebrook A L, Thrasher K J, *et al.* Discovery and synthesis of [6-hydroxy-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenoxy]-2-(4-hydroxyphenyl)]benzo[b]thiophene: a novel, highly potent, selective estrogen receptor modulator[J]. *J Med Chem*, 1997, 40(10): 1407–1416.
- [27] Schoepke E, Billon C, Haynes K M, *et al.* A selective ERRA γ inverse agonist, SLU-PP-1072, inhibits the warburg effect and induces apoptosis in prostate cancer cells[J]. *ACS Chem Biol*, 2020, 15(9): 2338–2345.
- [28] Busby S, Nuhant P, Cameron M, *et al.* Discovery of inverse agonists for the liver receptor homologue-1 (LRH1; NR5A2)[M/OL]. *Probe Reports from the NIH Molecular Libraries Program*, 2010[2023-07-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/.NBK110132/>.
- [29] Madoux F, Li X, Chase P, *et al.* Potent, selective and cell penetrant inhibitors of SF-1 by functional ultra-high-throughput screening[J]. *Mol Pharmacol*, 2008, 73(6): 1776–1784.
- [30] Dawson M I, Xia Z, Liu G, *et al.* An adamantyl-substituted retinoid-derived molecule that inhibits cancer cell growth and angiogenesis by inducing apoptosis and binds to small heterodimer partner nuclear receptor: effects of modifying its carboxylate group on apoptosis, proliferation, and protein-tyrosine phosphatase activity[J]. *J Med Chem*, 2007, 50(11): 2622–2639.
- [31] Savla S R, Prabhavalkar K S, Bhatt L K. Liver X receptor: a potential target in the treatment of atherosclerosis[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2022, 26(7): 645–658.
- [32] Viennois E, Esposito T, Dufour J, *et al.* LXRA regulates the androgen response in prostate epithelium[J]. *Endocrinology*, 2012, 153(7): 3211–3223.
- [33] Chuu C P, Chen R Y, Hiipakka R A, *et al.* The liver X receptor agonist T0901317 acts as androgen receptor antagonist in human prostate cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 357(2): 341–346.
- [34] Youlin K, Li Z, Weiyang H, *et al.* Liver X receptor activation inhibits PC-3 prostate cancer cells via the beta-catenin pathway[J]. *Pathol Res Pract*, 2017, 213(3): 267–270.
- [35] Lee J H, Gong H, Khadem S, *et al.* Androgen deprivation by activating the liver X receptor[J]. *Endocrinology*, 2008, 149(8): 3778–3788.
- [36] Fukuchi J, Kokontis J M, Hiipakka R A, *et al.* Antiproliferative effect of liver X receptor agonists on LNCaP human prostate cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(21): 7686–7689.
- [37] Pommier A J, Alves G, Viennois E, *et al.* Liver X receptor activation downregulates AKT survival signaling in lipid rafts and induces apoptosis of prostate cancer cells[J]. *Oncogene*, 2010, 29(18): 2712–2723.
- [38] Pommier A J, Dufour J, Alves G, *et al.* Liver X receptors protect from

- development of prostatic intra-epithelial neoplasia in mice[J/OL]. *PLoS Genet*, 2013, 9(5): e1003483[2023-07-17]. <https://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1003483>. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003483.
- [39] Zhang Y, Luo X Y, Wu D H, *et al.* ROR nuclear receptors: structures, related diseases, and drug discovery[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(1): 71–87.
- [40] Wang J, Zou J X, Xue X, *et al.* ROR- γ drives androgen receptor expression and represents a therapeutic target in castration-resistant prostate cancer[J]. *Nat Med*, 2016, 22(5): 488–496.
- [41] Brown G, Petrie K. The RAR γ oncogene: an achilles heel for some cancers[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7): 3632[2023-07-17]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/7/3632>. DOI: 10.3390/ijms22073632.
- [42] Mal S, Dwivedi A R, Kumar V, *et al.* Role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) in different disease states: recent updates[J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(16): 3193–3215.
- [43] Katoch S, Sharma V, Patial V. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma as a therapeutic target for hepatocellular carcinoma: experimental and clinical scenarios[J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(28): 3535–3554.
- [44] Hartley A, Ahmad I. The role of PPAR γ in prostate cancer development and progression[J]. *Br J Cancer*, 2023, 128(6): 940–945.
- [45] Elix C C, Salgia M M, Otto-Duessel M, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor gamma controls prostate cancer cell growth through AR-dependent and independent mechanisms[J]. *Prostate*, 2020, 80(2): 162–172.
- [46] Almahmoud S, Elix C C, Jones J O, *et al.* Virtual screening and biological evaluation of PPAR γ antagonists as potential anti-prostate cancer agents[J/OL]. *Bioorg Med Chem*, 2021, 46: 116368[2023-07-17]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S096808962100376X?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.bmc.2021.116368.
- [47] Suzuki S, Mori Y, Nagano A, *et al.* Pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor γ agonist, suppresses rat prostate carcinogenesis[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(12): 2071[2023-07-17]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/17/12/2071>. DOI: 10.3390/ijms17122071.
- [48] Kaeding J, Bouchaert E, Bélanger J, *et al.* Activators of the farnesoid X receptor negatively regulate androgen glucuronidation in human prostate cancer LNCaP cells[J]. *Biochem J*, 2008, 410(2): 245–253.
- [49] Liu J, Tong S J, Wang X, *et al.* Farnesoid X receptor inhibits LNCaP cell proliferation via the upregulation of PTEN[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(4): 1209–1212.
- [50] Liu N, Zhao J, Wang J, *et al.* Farnesoid X receptor ligand CDCA suppresses human prostate cancer cells growth by inhibiting lipid metabolism via targeting sterol response element binding protein 1[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(11): 5118–5124.
- [51] Li L, Xie X, Qin J, *et al.* The nuclear orphan receptor COUP-TFII plays an essential role in adipogenesis, glucose homeostasis, and energy metabolism[J]. *Cell Metab*, 2009, 9(1): 77–87.
- [52] Litchfield L M, Klinge C M. Multiple roles of COUP-TFII in cancer initiation and progression[J]. *J Mol Endocrinol*, 2012, 49(3): R135–R148.
- [53] Qin J, Wu S P, Creighton C J, *et al.* COUP-TFII inhibits TGF- β -induced growth barrier to promote prostate tumorigenesis[J]. *Nature*, 2013, 493(7431): 236–240.
- [54] Wang L, Xu M, Qin J, *et al.* MPC1, a key gene in cancer metabolism, is regulated by COUPTFII in human prostate cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(12): 14673–14683.
- [55] Song C H, Lee H J, Park E, *et al.* The chicken ovalbumin upstream promoter-transcription factor II negatively regulates the transactivation of androgen receptor in prostate cancer cells[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e49026[2023-07-17]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0049026>.
- [56] Griffett K, Bedia-Diaz G, Hegazy L, *et al.* The orphan nuclear receptor TLX is a receptor for synthetic and natural retinoids[J]. *Cell Chem Biol*, 2020, 27(10): 1272–1284.e1–e4.
- [57] Jia L, Wu D, Wang Y, *et al.* Orphan nuclear receptor TLX contributes to androgen insensitivity in castration-resistant prostate cancer via its repression of androgen receptor transcription[J]. *Oncogene*, 2018, 37(25): 3340–3355.
- [58] Wu D, Yu S, Jia L, *et al.* Orphan nuclear receptor TLX functions as a potent suppressor of oncogene-induced senescence in prostate cancer via its transcriptional co-regulation of the *CDKN1A* (p21^{WAF1/CIP1}) and *SIRT1* genes[J]. *J Pathol*, 2015, 236(1): 103–115.
- [59] Qiu X, Zhu J, Sun Y, *et al.* TR4 nuclear receptor increases prostate cancer invasion via decreasing the miR-373-3p expression to alter

- TGF β R2/p-Smad3 signals[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(17): 15397–15409.
- [60] Lin S J, Yang D R, Yang G, *et al.* TR2 and TR4 orphan nuclear receptors: an overview[J/OL]. *Curr Top Dev Biol*, 2017, 125: 357–373[2023-07-17]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0070215317300054?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/bs.ctdb.2017.02.002.
- [61] Ding X, Yang D R, Lee S O, *et al.* TR4 nuclear receptor promotes prostate cancer metastasis via upregulation of CCL2/CCR2 signaling[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(4): 955–964.
- [62] Yu S, Wang M, Ding X, *et al.* Testicular orphan nuclear receptor 4 is associated with the radio-sensitivity of prostate cancer[J]. *Prostate*, 2015, 75(14): 1632–1642.
- [63] Zhou X E, Suino-Powell K M, Xu Y, *et al.* The orphan nuclear receptor TR4 is a vitamin A-activated nuclear receptor[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(4): 2877–2885.
- [64] Ikeda K, Horie-Inoue K, Inoue S. Functions of estrogen and estrogen receptor signaling on skeletal muscle[J/OL]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2019, 191: 105375[2023-07-17]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960076019301852?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2019.105375.
- [65] Semenas J, Wang T, Sajid Syed Khaja A, *et al.* Targeted inhibition of ER α signaling and PIP5K1 α /Akt pathways in castration-resistant prostate cancer[J]. *Mol Oncol*, 2021, 15(4): 968–986.
- [66] Li J, Liu Q, Jiang C. Signal crosstalk and the role of estrogen receptor beta (ER β) in prostate cancer[J/OL]. *Med Sci Monit*, 2022, 28: e935599[2023-07-17]. <https://medscimonit.com/abstract/full/idArt/935599>. DOI: 10.12659/MSM.935599.
- [67] Shiota M, Fujimoto N, Kashiwagi E, *et al.* The role of nuclear receptors in prostate cancer[J/OL]. *Cells*, 2019, 8(6): 602[2023-07-17]. <https://www.mdpi.com/2073-4409/8/6/602>. DOI: 10.3390/cells8060602.
- [68] Zou C, Yu S, Xu Z, *et al.* ERR α augments HIF-1 signalling by directly interacting with HIF-1 α in normoxic and hypoxic prostate cancer cells[J]. *J Pathol*, 2014, 233(1): 61–73.
- [69] Xu Z, Ma T, Zhou J, *et al.* Nuclear receptor ERR α contributes to castration-resistant growth of prostate cancer via its regulation of intratumoral androgen biosynthesis[J]. *Theranostics*, 2020, 10(9): 4201–4216.
- [70] Yu S, Wang X, Ng C F, *et al.* ERR γ suppresses cell proliferation and tumor growth of androgen-sensitive and androgen-insensitive prostate cancer cells and its implication as a therapeutic target for prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(10): 4904–4914.
- [71] Audet-Walsh É, Yee T, McGuirk S, *et al.* Androgen-dependent repression of ERR γ reprograms metabolism in prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(2): 378–389.
- [72] Mays S G, Flynn A R, Cornelison J L, *et al.* Development of the first low nanomolar liver receptor homolog-1 agonist through structure-guided design[J]. *J Med Chem*, 2019, 62(24): 11022–11034.
- [73] Wu X, Zhang Y, Xu Y. Discovery of the first low nanomolar liver receptor homolog-1 (LRH-1) agonist[J]. *J Med Chem*, 2019, 62(24): 11019–11021.
- [74] Musille P M, Kossmann B R, Kohn J A, *et al.* Unexpected allosteric network contributes to LRH-1 co-regulator selectivity[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(3): 1411–1426.
- [75] Xiao L, Wang Y, Xu K, *et al.* Nuclear receptor LRH-1 functions to promote castration-resistant growth of prostate cancer via its promotion of intratumoral androgen biosynthesis[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(9): 2205–2218.
- [76] Corzo C A, Mari Y, Chang M R, *et al.* Antiproliferation activity of a small molecule repressor of liver receptor homolog 1[J]. *Mol Pharmacol*, 2015, 87(2): 296–304.
- [77] Doghman M, Karpova T, Rodrigues G A, *et al.* Increased steroidogenic factor-1 dosage triggers adrenocortical cell proliferation and cancer[J]. *Mol Endocrinol*, 2007, 21(12): 2968–2987.
- [78] Lewis S R, Hedman C J, Ziegler T, *et al.* Steroidogenic factor 1 promotes aggressive growth of castration-resistant prostate cancer cells by stimulating steroid synthesis and cell proliferation[J]. *Endocrinology*, 2014, 155(2): 358–369.
- [79] Mathieu R, Evrard B, Fromont G, *et al.* Expression screening of cancer/testis genes in prostate cancer identifies NR6A1 as a novel marker of disease progression and aggressiveness[J]. *Prostate*, 2013, 73(10): 1103–1114.
- [80] Cheng G, Wang S, Li X, *et al.* Positive expression of NR6A1/CT150 as a predictor of biochemical recurrence-free survival in prostate cancer patients[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(38): 64427–64439.
- [81] Wu J, Nagy L E, Wang L. The long and the small collide: LncRNAs and small heterodimer partner (SHP) in liver

- disease[J/OL]. *Mol Cell Endocrinol*, 2021, 528: 111262[2023-07-17]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0303720721001064?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.mce.2021.111262.
- [82] Xiao J, Gong A Y, Eischeid A N, *et al*. MiR-141 modulates androgen receptor transcriptional activity in human prostate cancer cells through targeting the small heterodimer partner protein[J]. *Prostate*, 2012, 72(14): 1514–1522.
- [83] Jouravel N, Sablin E, Arnold L A, *et al*. Interaction between the androgen receptor and a segment of its corepressor SHP[J]. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*, 2007, 63 (Pt 11): 1198–1200.
- [84] Nakamura Y, Suzuki T, Arai Y, *et al*. Nuclear receptor DAX1 in human prostate cancer: a novel independent biological modulator[J]. *Endocr J*, 2009, 56(1): 39–44.
- [85] Tong S J, Liu J, Wang X, *et al*. MicroRNA-181 promotes prostate cancer cell proliferation by regulating DAX-1 expression[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(4): 1296–1300.
- [86] Sakellakis M, Flores L J. Is the glucocorticoid receptor a key player in prostate cancer?: a literature review[J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(29): e29716[2023-07-17]. https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2022/07220/Is_the_glucocorticoid_receptor_a_key_player_in.76.aspx. DOI: 10.1097/MD.00000000000029716.
- [87] Matheux A, Gassiot M, Fromont G, *et al*. PXR modulates the prostate cancer cell response to afatinib by regulating the expression of the monocarboxylate transporter SLC16A1[J/OL]. *Cancers*, 2021, 13(14): 3635[2023-07-17]. <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/14/3635>. DOI: 10.3390/cancers13143635.
- [88] Trump D L, Aragon-Ching J B. Vitamin D in prostate cancer[J]. *Asian J Androl*, 2018, 20(3): 244–252.
- [89] Shiota M, Fujimoto N, Higashijima K, *et al*. Mineralocorticoid receptor signaling affects therapeutic effect of enzalutamide[J]. *Prostate*, 2018, 78(14): 1045–1052.



【专家介绍】 霍鑫：沈阳药科大学教授，博士生导师，辽宁省“兴辽英才计划”科技创新领军人才，辽宁省“百千万人才工程”百层次人选，辽宁省优秀研究生指导教师，任辽宁省药学会药物化学专委会副主任委员、辽宁省药类专业学位研究生教指委委员，兼任《沈阳药科大学学报》等杂志编委职务。霍鑫教授致力于靶向抗肿瘤及抗纤维化新药的发现与开发，作为主要发明人之一，发现1个具有自主知识产权的1类新药并开展临床试验。在 *J Med Chem*, *Cancer Lett*, *Eur J Med Chem* 等国际学术期刊发表SCI论文90余篇；出版教材及著作11部，主编教材4部；获国内发明专利多项。获省级研究生教育教学成果奖3项，获中国药学会施维雅青年药物化学奖（2013年）及霍英东基金会高校青年教师奖（2014年）等学术奖励。



【专家介绍】 许永：中国科学院广州生物医药与健康研究院研究员，课题组长，博士生导师，中科院“百人计划”获得者，享受国务院政府特殊津贴。现任化学生物学与药物研究中心主任，广东省生物医药计算重点实验室副主任。许永研究员围绕前列腺癌等疾病的临床耐药等科学问题开展针对核激素受体和相关表观遗传受体的新药靶标发现、作用机制探索和药物研发。已在 *Nat Med*, *Cell Res*, *Nat Struct & Mol Biol*, *J Med Chem* 等期刊发表SCI论文100余篇，获授权专利10余项。先后主持并参与科技部国家重点研发计划，国家自然科学基金面上项目，中国科学院区域重点项目和中国科学院国际合作重点项目等20余项。曾获2016年度美国前列腺癌基金会挑战奖，2018年度广东省自然科学二等奖（第一完成人）。