

Азатян А.С.,

студент

2 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

Гасымов А.Х.,

студент

3 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

Дмитриев О.В.,

студент

2 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

Золотцев А.А.,

студент

2 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

МЕХАНИЗМЫ ВЫЖИВАНИЯ КЛЕТОК РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ИХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ

Аннотация: Рак предстательной железы (РПЖ) на сегодняшний день является вторым по распространенности видом злокачественной опухоли в мире, от которого ежегодно умирают почти 400 000 человек. В этиологию РПЖ вовлечены многочисленные факторы, такие как пожилой возраст,

генетические мутации, этническая принадлежность, диета или воспаление. Современное лечение РПЖ может осуществляться при помощи радикальной операции или лучевой терапии на стадиях, когда опухоль локализована. При развитии метастазов стандартной процедурой является андрогенная депривационная терапия, целью которой является снижение уровня циркулирующего тестостерона, что достигается хирургической или медицинской кастрацией. Однако, когда уровень тестостерона снижается до уровня кастрации, опухолевые клетки адаптируются к новым условиям с помощью различных механизмов, которые позволяют им беспрепятственно расти и выживать, несмотря на терапию. Новые знания о биологии так называемого кастрационно-резистентного РПЖ и о том, как он адаптируется к терапии, позволяют разработать препараты, цель которых — продлить выживаемость пациентов с этой стадией заболевания, о чем и пойдет речь в данном обзоре.

Ключевые слова: Простата; рак; терапия; антиандрогенная резистентность; новые препараты

Annotation: Prostate cancer is currently the second most common type of malignant tumor in the world, with nearly 400,000 deaths annually. The etiology of prostate cancer involves numerous factors such as advanced age, genetic mutations, ethnicity, diet, or inflammation. Modern treatment of prostate cancer can be carried out through radical surgery or radiation therapy in localized tumor stages. In cases of metastasis, the standard procedure is androgen deprivation therapy, aimed at reducing circulating testosterone levels, achieved through surgical or medical castration. However, when testosterone levels decrease to castration levels, tumor cells adapt to the new conditions through various mechanisms, allowing them to grow and survive despite therapy. New insights into the biology of castration-resistant prostate cancer and its adaptation to therapy enable the development of drugs aimed at prolonging the survival of patients at this stage of the disease, which will be discussed in this review.

Keywords: *Prostate; cancer; therapy; antiandrogen resistance; new drugs*

Введение

РПЖ является вторым по распространенности в мире, от него ежегодно умирает около 400 000 человек. В этиологии РПЖ участвует множество факторов, таких как пожилой возраст, генетические мутации, этническая принадлежность, диета или воспаление. Сегодняшний "эпидемический" рост заболеваемости РПЖ может быть связан с изменением рациона питания людей, которое произошло сравнительно недавно с развитием животноводства - животные жиры, особенно насыщенные, могут способствовать прогрессированию РПЖ, в то время как ненасыщенные жирные кислоты (НЖК), содержащиеся в рыбе и растительных маслах, снижают риск развития РПЖ [1]. РПЖ редко встречается в восточных странах, где в рационе питания преобладают растения и очень распространен на Западе, где человек питается преимущественно пищей животного происхождения [2].

Современное лечение РПЖ наиболее эффективно, когда он выявляется на локальной стадии, то есть, когда опухоль не распространяется за пределы простаты, в таких случаях проводится радикальное хирургическое лечение или лучевая терапия. На момент постановки диагноза РПЖ у 73% пациентов заболевание ограничивается предстательной железой, у 14% имеются метастазы в региональных лимфатических узлах, а у 7% - отдаленные метастазы. В метастазах РПЖ генетические повреждения продолжают, что приводит к повышению агрессивности опухоли и возрастанию ее метастатического потенциала. Особая адаптация опухолевых клеток в метастазах происходит во время андрогенной депривационной терапии (АДТ); злокачественные клетки претерпевают ряд изменений, чтобы выжить в условиях очень низкого уровня, так называемого, кастрационного уровня, тестостерона в сыворотке крови. Поэтому эта стадия заболевания называется кастрационно-резистентным РПЖ (КРРПЖ). В клетках РПЖ активируются

различные новые процессы, такие как усиление экспрессии андрогенного рецептора (АР), и гена регуляторного фермента синтеза стероидов CYP17A1, который может активировать синтез андрогенов де-ново. Кроме того, активируются, так называемые, пути спасения; включающие факторы роста и активирующие пути сигнальные андрогенного рецептора, которые совершенно не зависят от мужских половых гормонов и других стероидов.

Стандартной первичной терапией метастатического рака предстательной железы (мРПЖ) по-прежнему является хирургическая или медицинская кастрация. Однако после нее и наступающего вскоре периода ремиссии, развивается КРПЖ, который продолжает прогрессировать. Поэтому важна разработка новых препаратов, таких как блокаторы АР, блокаторы CYP17A1, ингибиторы репаративного фермента PARP и др.

Физиология и патофизиология предстательной желез

Предстательная железа - самая распространенная вспомогательная половая железа у млекопитающих. Основная функция простаты - выработка секрета, обеспечивающего функционирование и выживание сперматозоидов. РПЖ, являющийся одним из наиболее распространенных видов рака у людей в настоящее время, встречается крайне редко у большинства млекопитающих, включая травоядных гоминид.

Простата состоит из стромы, эпителия и секреторных протоков. Строма состоит из клеток (фибробластов, эндотелиальных клеток капилляров и лимфатических сосудов, а также гладкомышечных клеток) и внеклеточного матрикса. Эпителий включает секреторные, нейроэндокринные, промежуточные, базальные и стволовые клетки. Во время эмбрионального развития, полового созревания и на протяжении всего зрелого возраста происходит постоянное взаимодействие между стромой и эпителием, в ходе которого андрогенные и эстрогенные гормоны стимулируют активность клеток соединительной ткани простаты. В зависимости от нее в дальнейшем

стимулируется рост и пролиферация эпителия, его секреторные характеристики [3].

В простате секретируются многочисленные непептидные (цитрат, цинк, полиамины, холестерин) и пептидные вещества (простат-специфический антиген-ПСА, железистый калликреин-hK2, простатическая кислая фосфатаза-ПКФ) [4]. Гормональная функция простаты является паракринной, действующей на соседние клетки (фактор роста фибробластов-ФРФ, эпидермальный фактор роста-ЭФР) [5], и интракринной, действующей внутри клетки (5α -дигидротестостерон- 5α -ДГТ) [6]. Прямая клеточная связь осуществляется через молекулы клеточной адгезии (МКА) [7]. Фермент ПСА имеет физиологическую функцию только во влагалище, где он разжижает семенную жидкость и тем самым обеспечивает активную подвижность сперматозоидов. Секрет простаты, богатый молекулами ПСА, постоянно вытекает из протока простаты в уретру, где вымывается с мочой. Определение ПСА и его производных в сыворотке крови сегодня представляет собой начало диагностики заболеваний предстательной железы [8].

Этиология РПЖ

По данным за 2020 год, РПЖ является вторым по распространенности раком среди мужчин и пятой ведущей причиной смерти от рака, с приблизительно 1,4 миллионами новых случаев и приблизительно 375 000 смертей во всем мире. Заболеваемость в три раза выше в развитых странах, чем в слаборазвитых, и колеблется от 6,3 до 83,4 на 100 000 мужчин в различных регионах, с самыми высокими показателями в Северной и Западной Европе, Карибском бассейне, Австралии/Новой Зеландии, Северной Америке и Южной Африке, а самые низкие — в Азии и Северной Африке [9].

Факторы риска развития РПЖ включают старение, семейный анамнез РПЖ и генетические мутации, такие как BRCA1 и BRCA2. Афроамериканцы в США имеют самый высокий уровень заболеваемости в мире, что объясняется африканским происхождением и многочисленными факторами

окружающей среды, такими как гиповитаминоз D. Считается, что около 15% случаев РПЖ являются наследственными. Таким образом, риск развития РПЖ в 2 раза выше, если отец болел РПЖ, в 3 раза - если брат болел РПЖ, а если и отец, и брат болели РПЖ, то в 5 раз [10].

Влияние образа жизни

Изменения в образе жизни оказывают существенное влияние на канцерогенез предстательной железы. Низкая физическая активность, характерная для сидячего образа жизни на Западе, наряду с высокожировой диетой, приводит к ожирению и хроническому системному воспалению, которые могут быть вовлечены в развитие РПЖ через процессы, связанные с иммунитетом [11]. Более того, с увеличением продолжительности жизни современного человека резко возросла и продолжительность влияния окислительного стресса на формирование генетических повреждений и мутаций. Считается, что длительная гормональная стимуляция, постоянный окислительный стресс и вызванное им воспаление, а также кумулятивные генетические повреждения ответственны за значительное увеличение распространенности РПЖ и рака молочной железы [12]. Хроническое воспаление, сопровождающееся восстановлением тканей и гиперпролиферацией клеток, либо в результате инфекции, диеты с высоким содержанием жиров или других причин, также способствует развитию РПЖ [13]. Например, пролиферативная воспалительная атрофия - обычная находка в образцах ткани предстательной железы [14]. Кроме того, исследования доказали связь между ожирением и повышенным риском развития РПЖ [15]. У людей, страдающих ожирением, концентрация лептина, эстрадиола, инсулина и свободного инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) в сыворотке крови повышалась, а концентрация свободного тестостерона и адипонектина снизилась [16].

С другой стороны, дефицит некоторых компонентов пищи также может повышать риск развития РПЖ. Среди таких — витамин Д (1,25 дигидрокси-

витамин D3), член суперсемейства стероидных гормонов. Витамин Д связывается с рецептором витамина Д (РВД) в клетках простаты, который присутствует как в нормальном, так и в злокачественном эпителии простаты. Стимуляция РВД приводит к остановке клеточного цикла и торможению миграции злокачественных клеток [17].

Гормональное влияние

Регуляция функции и роста предстательной железы осуществляется в основном андрогенными и эстрогенными гормонами и факторами роста. Основной циркулирующий андроген, тестостерон, синтезируется в яичках из ацетата и холестерина под воздействием лютеинизирующего гормона (ЛГ). В клетках простаты более 90% тестостерона необратимо преобразуется в 5 α -дигидротестостерон с помощью фермента 5-альфа-редуктазы (5 α R). Молекулы 5 α -дигидротестостерона и оставшиеся молекулы тестостерона затем связываются с андрогенным рецептором. За этим следует димеризация или образование пар комплексов AR-андроген, которые проникают в ядро и связываются с андроген-чувствительными элементами на ДНК. Известно, что в большинстве случаев РПЖ изначально хорошо реагирует на андрогенную депривацию и что AR играет решающую роль в развитии кастрационно-резистентного заболевания.

Эстрогенные гормоны у здоровых молодых мужчин в основном вырабатываются в периферических тканях, главным образом в жировой ткани, путем преобразования андростендион (АСД) в эстрон (Э1) и тестостерона в эстрадиол (Э2), и лишь небольшое количество вырабатывается в яичках. Это преобразование осуществляется ферментом цитохром P450 (ЦИТ) 19, или ароматазой. Эстрогены накапливаются в строме простаты, что происходит активнее в пожилом возрасте, действуя на простату человека через взаимодействие с двумя подтипами рецепторов, ЭР- α и ЭР- β [18]. ЭР- α обнаруживается преимущественно в строме, а ЭР- β - как в строме, так и в эпителии. Стимуляция ЭР α запускает пролиферацию клеток, в то время как

активация ЭРβ противодействует этим эффектам. Эстрогены всегда считались защитными факторами для развития РПЖ и уже давно используются в лечении прогрессирующей РПЖ. Этот эффект эстрогенов обусловлен отрицательной обратной связью на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось. Однако сегодня известно, что эстрогены в простате могут действовать как проканцерогены [19], причем действие осуществляется в основном через ЭРа. По мере прогрессирования РПЖ рецепторы ЭРа в базальных и стромальных клетках становятся более многочисленными, в то же время количество рецепторов ЭРβ уменьшается, что подавляет стромально-эпителиальное взаимодействие и пролиферацию и активирует апоптоз. Эксперименты на животных показали, что невозможно вызвать РПЖ у мышей, лишенных ЭР-α и фермента ароматазы [20]. Следовательно, местно вырабатываемые эстрогены в простате и злокачественной ткани, а не уровень эстрогенов в сыворотке крови, имеют ключевое значение для роста и прогрессирования РПЖ.

Влияние микробиома

Недавние исследования показали, что микробиом играет определенную роль в развитии и прогрессировании РПЖ [21]. Обычно микробиом изучается в зависимости от его расположения в кишечнике. Незаменимые для человека аминокислоты, витамины, моносахариды и короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), такие как бутират, ацетат, пропионат и изопропионат, производятся симбиотической микрофлорой [22]. Диета является наиболее влиятельным элементом на микробиом кишечника [23]. У грызунов [24] и людей [25] диета с высоким содержанием жиров снижает численность Bacteroidetes и увеличивает численность Firmicutes и Proteobacteria, что приводит к дисбиозу кишечника. При этом нарушается целостность кишечной стенки и повышается её проницаемость, что приводит к "негерметичности кишечника", в результате чего метаболиты или бактериальные компоненты из просвета попадают в системный кровоток, вызывая метаболическое

воспаление. Через стимуляцию оси: фактор некроза опухоли Б — интерлейкин (ФНО Б — ИЛ 6) было продемонстрировано, что дисбиоз кишечника принимает участие в ускорении развития РПЖ.

Тем не менее, микробиом также присутствует в мочевых и половых органах, таких как простата, семенные пузырьки и мочевого пузыря. Многочисленные исследования подтвердили наличие бактерий и вирусов в тканях простаты, как нормальных, так и злокачественных. Cohen R. et al. (2005) определили *Propionibacterium acnes* как наиболее распространенную бактерию, связанную с воспалением ткани простаты. Cavarretta et al. (2017) определили большее присутствие *Streptococcus spp.* в опухолевых и перипопулевых областях по сравнению с неопухолевыми областями при сравнении микробного состава различных локализаций РПЖ. Miyake et al. (2019) соотнесли наличие *Mycoplasma genitalium* с РПЖ и высокой оценкой по шкале Глисона. Аналогичным образом, в ряде исследований изучалась связь между микробиотой мочи и РПЖ. По данным Yu et al. (2015), *Bacteroidetes*, *Alphaproteobacteria*, *Firmicutes*, *Lachnospiraceae*, *Propionicimonas*, *Sphingomonas* и *Ochrobactrum* были более распространены у пациентов с РПЖ, чем у пациентов с доброкачественной гипертрофией предстательной железы. В исследовании, проведенном Alane et al. (2018), у пациентов с РПЖ микробиота мочи характеризовалась более высоким содержанием *Veillonella*, *Streptococcus* и *Bacteroides*, и сниженное обилие *Faecalibacterium*, *Lactobacillus* и *Acinetobacter*. Все эти исследования позволяют предположить, что постоянное воспаление в сочетании с нарушениями микробиоты мочевыводящих путей, приводит к постоянному повреждению эпителия способствующему образованию предраковых, а затем и раковых клеток в предстательной железе.

Резистентность к антиандрогенам в терапии РПЖ

Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (мКРРПЖ) был впервые идентифицирован и описан лондонским

хирургом Джоном Адамсом в 1853 году. В то время он считался редким заболеванием. Однако, с прогрессом в диагностике, продолжительности жизни и изменениями в образе жизни, эта оценка была опровергнута. Сегодня рак простаты является одной из самых распространенных форм онкологии во многих регионах мира. Например, в США он является наиболее часто встречающимся раком среди мужчин и второй по частоте причиной смерти от онкологических заболеваний.

Вместе с развитием диагностики, также развивались и методы терапии этого заболевания. Первая попытка имплантации радия в опухолевую ткань была сделана в 1913 году, а в 1938 году начали применять инъекции эстрогена и хирургическую кастрацию. Андрогенная депривация (АДТ) началась в 1940-х годах, когда было обнаружено, что подавление андрогенов может улучшить результаты лечения рака предстательной железы (Нобелевская премия по физиологии и медицине, 1966, Чарльз Брентон Хаггинс). Этот метод стал применяться как альтернатива кастрации. Однако внедрение диэтилstilбестрола в лечение рака предстательной железы произошло лишь через три десятилетия [26]. В середине 1970-х годов началось использование химиотерапии, а в начале 1980-х годов в лечении РПЖ были введены аналоги гонадолиберина (ГнРГ). Из-за недостаточной эффективности первой линии лечения, в том числе применяемых орхиэктомии, агонистов и антагонистов ГнРГ, были представлены другие варианты для лечения кастроустойчивого рака предстательной железы (мКРРПЖ): таксаны, сипулейцел-Т, абиратерон ацетат, энзалутамид и радий-223, но с низкой эффективностью [27].

В последнее время активно исследуют использование ингибиторов PARP, таких как олапариб, с целью лечения опухолевых заболеваний. Олапариб является ингибитором поли-АДФ-рибозной полимеразы, фермента, ответственного за восстановление поврежденных клеток опухоли. Применение олапариба показало многообещающие результаты, и в 2021 году он был одобрен FDA для лечения метастатического рака простаты. Спустя год

Европейская комиссия также одобрила его применение. Ранее ингибиторы PARP использовались только при наличии мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, которые делают репаративную систему ДНК неэффективной. Их применение основывается на теории синтетической летальности, предложенной еще в 1946 году Феодосием Добжанским. Основная идея этой теории заключается в том, что ингибирование PARP, играющего важную роль в ремонте поврежденной ДНК, будет эффективным только при наличии мутаций в других репаративных белках, выполняющих аналогичные функции, например, BRCA1 и BRCA2. Другими словами, ингибирование PARP будет эффективным только в тех случаях, когда система репарации ДНК уже нарушена из-за мутаций в этих генах. Однако, ингибиторы PARP могут быть эффективными при лечении ишемически-реперфузионного повреждения органов, где чрезмерная активация репаративных ферментов может привести к гибели клеток. Они также обладают противоопухолевой активностью, что было подтверждено в ряде исследований [28].

Механизм действия антиандрогенов при лечении РПЖ

Важнейшие характеристиками гена, кодирующего тестостероновый рецептор (ген AR): относится к ядерным рецепторам, то есть факторам транскрипции, подобным рецепторам эстрогена, рецепторам глюкокортикоидов и гормонов щитовидной железы. расположен в q11-12 областей X-хромосомы, состоит из 8 экзонов, которые кодируют белок из 919 аминокислот массой приблизительно 110 кДа. Белок AR состоит из четырех областей: N-концевой, ДНК-связывающей области, шарнирной области и лиганд-связывающей области. В N-концевой части содержится 19-25 повторяющихся последовательностей глутамина; чем их меньше, тем выше транскрипционная активность гена AR и тем выше риск РПЖ. наиболее важными эндогенными лигандами AR являются тестостерон и дигидротестостерон. Антагонисты AR также являются его лигандами, которые

должны обладать более высоким сродством к АР, чем тестостерон и дигидротестостерон.

Ингибирование секреции тестостерона

Первый механизм достигается опосредованно, через ось гипоталамус–гипофиз–гонады или путем прямого ингибирования секреции тестостерона. Непрерывный прием аналогов гонадорелина (ГнРГ) эффективно блокирует секрецию тестостерона непрямым путем. Эти аналоги (например, лейпролид, гoserелин, трипторелин, гистрелин и нафарелин) ингибируют секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ) в аденогипофизе, поскольку постоянная стимуляция рецепторов ГнРГ на мембране гонадотропных клеток постепенно приводит к их подавлению (периодическая стимуляция привела бы к обратному). После первоначальной стимуляции секреции ЛГ, в течение недели, последующая регуляция рецепторов в аденогипофизе начинает давать результаты в виде снижения секреции ЛГ, так что максимальные эффекты по снижению секреции тестостерона достигаются через 3-4 недели лечения.

Другими препаратами с той же мишенью являются антагонисты ГнРГ. В отличие от первых препаратов, последние немедленно снижают секрецию ЛГ без ее временного всплеска. В 2021 году Лю и др. сообщалось, что за последние пятьдесят лет были синтезированы сотни антагонистов ГнРГ. Они были открыты в 1972 году, а два десятилетия спустя цетрореликс, антагонист ГнРГ с улучшенным фармакологическим профилем, был первым, клинически протестированным на пациентах с РПЖ. Однако ни цетрореликс, ни первый клинически применяемый антагонист ГнРГ абареликс не были свободны от серьезных побочных эффектов, связанных с гистамином, таких как аллергические и способствующие отеку реакции. В 2008 году в клиническую практику по всему миру был внедрен блокатор ГнРГ следующего поколения с улучшенным профилем безопасности – дегареликс. Наконец, relugolix (Orgovix®), новый блокатор ГнРГ для перорального применения, получил одобрение FDA в 2020 году

Существует еще один способ ингибирования секреции тестостерона - блокада фермента, отвечающего за его синтез. Например, кетоконазол блокирует цитохром (ферменты СYP), однако высокие дозы этого препарата обладают побочными эффектами, такими как недостаточность надпочечников и гепатотоксичность, поэтому не используется в качестве антиандрогена. Однако существует более новый препарат, абиратерон, который блокирует 17 α -гидроксилазу и С-17,20-лиазу (фермент СYP17A1) в яичках и надпочечниках. Он показывает значительную эффективность при лечении рака предстательной железы. Абиратерон снижает превращение прегненолона и прогестерона в их 17-гидроксипроизводные, уменьшая образование ДГЭА и андростендиона, что практически приводит к неизмеримому уровню циркулирующего тестостерона. В дополнение, абиратерон в некоторой степени блокирует AR и синтез других стероидов [29].

Абиратерон также является ингибитором биосинтеза андрогенов в опухолевой ткани яичек, надпочечников и предстательной железы, действуя на фермент СYP17. Он также является антагонистом AR и ингибитором 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы, с взаимосвязью с СYP11B1 и группой печеночных ферментов СYP. Другой препарат, галетерон, также блокирует СYP17, AR и транскрипционную активность этого рецептора в ядре опухолевых клеток [30].

Ингибирование действия андрогенов

Другие способы терапевтического воздействия на AR путь включают использование антагонистов на фармакологическом уровне и препятствие превращению тестостерона в более активные метаболиты, такие как дегидроэпиандростерон (ДГЭА), путем блокирования фермента 5 α -редуктазы. Примеры антагонистов AR включают флутамид, бикалутамид, нилутамид, апалутамид и энзалутамид. Эти антиандрогены связываются с местом связывания лиганда на AR, что предотвращает связывание андрогенов. В отличие от бикалутамида, апалутамид является истинным антагонистом AR с

высокой специфичностью и не обладает агонистической активностью. Он также блокирует связывание AR с ДНК в ядре клеток рака предстательной железы. Даролутамид имеет преимущество перед энзалутамидом и апалутамидом, так как он блокирует связывание как переэкспрессированного, так и мутировавшего AR, что является основным механизмом устойчивости к двум другим упомянутым антагонистам. Кроме того, даролутамид блокирует транскрипционную активность AR с помощью точечных мутаций F877L, H875Y/T878A, F877L/T878A и T878G. Клиническая эффективность антагонистов AR ниже, когда они используются в качестве монотерапии, поскольку блокада AR приводит к прекращению цикла отрицательной обратной связи и увеличению секреции ЛГ и, следовательно, тестостерона. Лучшие результаты в лечении метастатического рака предстательной железы достигаются, когда антагонисты AR сочетаются с аналогами гонадотропин-релизингового гормона (ГнРГ). В этом случае антагонисты AR блокируют действие андрогенов, вырабатываемых надпочечниками, которых не производят аналоги ГнРГ. Новым подходом к противодействию AR-связывающих белков является блокирование области AF-1 (функция активации-1) на N-концевой части. Этот механизм является основой действия нового препарата EPI-506, который является предшественником активной молекулы EPI-002. В настоящее время антагонист находится в стадии I/II клинических испытаний для пациентов с метастатическим раком предстательной железы, устойчивым к абиратерону и/или энзалутамиду. Спиринолактон также является слабым антагонистом AR и биосинтеза тестостерона, а ципротерон-ацетат, являющийся прогестином, может в некоторой степени блокировать AR. С другой стороны, финастерид и дутастерид, являясь ингибиторами фермента 5 α -редуктазы, препятствуют превращению тестостерона в ДГЭА, особенно во внешних половых органах мужчин. Оба препарата применяются в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Выводы

АДТ остается основным методом фармакотерапии для первичного рака простаты, однако не в качестве монотерапии у большинства пациентов с метастазами. Ремиссия после АДТ обычно продолжается от 1 до 4 лет, хотя в некоторых случаях может быть и дольше (до 10 лет). Новые стратегии в лечении этого онкологического заболевания включают разработку ингибиторов андрогенных сигналов, использование комбинации антиандрогенов как золотого стандарта, а также прерывистые режимы применения этих препаратов. Выживаемость увеличивается, но рак все равно возвращается, то есть возникает обострение. Факт состоит в том, что даже в случае кастро-резистентного рака простаты, раковые клетки остаются зависимыми от андрогенов, но механизм сопротивления к антиандрогенам часто остается неизвестным [31].

Недавно была исследована эффективность хлорохина в комбинации с химиотерапевтическими препаратами на основе металлов, таких как палладий [32]. Было показано, что комплекс палладия усиливает апоптоз в клетках РПЖ. В то же время предварительная обработка хлорохином усиливала апоптоз по митохондриально-опосредованному пути. Также были изучены другие ингибиторы, такие как метформин или фенофибрат. Метформин — это пероральный бигуанид, часто используемый для лечения диабета 2 типа, хорошо известный по ингибированию mTOR. Хотя ожидается, что это должно усилить аутофагию, метформин фактически ингибирует аутофагию, блокируя Беклин-1 [33]. Недавнее исследование показало, что метформин может усиливать аутофагию в клетках РСa и ингибировать пролиферацию клеток путем активации пути AMPK, который связан с увеличением потока аутофагии и апоптотической активностью [34]. Эти полученные результаты согласуются с многогранным воздействием аутофагии на жизнеспособность клеток. Фенофибрат также использовался в качестве модулятора аутофагии в клетках РПЖ, устойчивых к доцетакселу. Было установлено, что сочетание

фенофибрата с доцетакселом повышает чувствительность к таксанам и индуцирует аутофагию РПЖ [35]. Присутствие фибратов нарушает энергетический метаболизм клетки, что приводит к состоянию метаболического стресса. Эти результаты указывают на индукцию аутофагии как попытку восстановить баланс энергетических уровней или ускорить гибель клеток [35].

К сожалению, клиническое применение этих препаратов может быть затруднено. Например, было показано, что высокая доза пантопразола, препарата, который рассматривался в качестве возможного адъюванта химиотерапии, полезна для блокирования аутофагии и предотвращения резистентности к таксанам при различных солидных опухолях [36]. Однако несмотря на то, что препарат хорошо переносился группой, полученная в результате клиническая активность была недостаточной для оправдания дальнейшего тестирования, как продемонстрировало исследование PANDORA II фазы [37].

Использованные источники

[1] Matsushita, M.; Fujita, K.; Nonomura, N. Influence of Diet and Nutrition on Prostate Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, *21*, 1447.

[2] Fabiani, R.; Minelli, L.; Bertarelli, G.; Bacci, S. A Western Dietary Pattern Increases Prostate Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2016, *8*, 626.

[3] Masola, V.; Franchi, M.; Zaza, G.; Atsina, F.M.; Gambaro, G.; Onisto, M. Heparanase regulates EMT and cancer stem cell properties in prostate tumors. *Front. Oncol.* 2022, *12*, 918419.

[4] Rye, M.B.; Krossa, S.; Hall, M.; van Mourik, C.; Bathen, T.F.; Drablos, F.; Tessem, M.B.; Bertilsson, H. The genes controlling normal function of citrate

and spermine secretion are lost in aggressive prostate cancer and prostate model systems. *iScience* 2022, 25, 104451.

[5] Torres-Estay, V.; Mastri, M.; Rosario, S.; Fuenzalida, P.; Echeverria, C.E.; Flores, E.; Watts, A.; Cerda-Infante, J.; Montecinos, V.P.; Sotomayor, P.C.; et al. The Differential Paracrine Role of the Endothelium in Prostate Cancer Cells. *Cancers* 2022, 14, 4750.

[6] Huhtaniemi, R.; Sipila, P.; Junnila, A.; Oksala, R.; Knuutila, M.; Mehmood, A.; Aho, E.; Laajala, T.D.; Aittokallio, T.; Laiho, A.; et al. High intratumoral dihydrotestosterone is associated with antiandrogen resistance in VCaP prostate cancer xenografts in castrated mice. *iScience* 2022, 25, 104287.

[7] Xu, T.; Liu, Y.; Schulga, A.; Konovalova, E.; Deyev, S.M.; Tolmachev, V.; Vorobyeva, A. Epithelial cell adhesion molecule targeting designed ankyrin repeat proteotoxin fusion Ec1LoPE exhibits potent cytotoxic action in prostate cancer cells. *Oncol. Rep.* 2022, 47, 94.

[8] Bradley, S.H.; Funston, G.; Jones, D.; Watson, J. Diagnosing prostate cancer in asymptomatic patients. *BMJ* 2022, 377, e071076.

[9] Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R.L.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.; Bray, F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021, 71, 209–249.

[10] Carter, B.S.; Beaty, T.H.; Steinberg, G.D.; Childs, B.; Walsh, P.C. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992, 89, 3367–3371.

[11] Hayashi, T.; Fujita, K.; Matsushita, M.; Nonomura, N. Main Inflammatory Cells and Potentials of Anti-Inflammatory Agents in Prostate Cancer. *Cancers* 2019, 11, 1153.

[12] Greten, F.R.; Grivennikov, S.I. Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences. *Immunity* 2019, 51, 27–41.

- [13] Bleeker, J.; Wang, Z.A. Applications of Vertebrate Models in Studying Prostatitis and Inflammation-Associated Prostatic Diseases. *Front. Mol. Biosci.* 2022, *9*, 898871.
- [14] de Bono, J.S.; Guo, C.; Gurel, B.; De Marzo, A.M.; Sfanos, K.S.; Mani, R.S.; Gil, J.; Drake, C.G.; Alimonti, A. Prostate carcinogenesis: Inflammatory storms. *Nat. Rev. Cancer* 2020, *20*, 455–469.
- [15] Baio, R.; Napodano, G.; Caruana, C.; Molisso, G.; Di Mauro, U.; Intilla, O.; Pane, U.; D'Angelo, C.; Francavilla, A.B.; Guarnaccia, C.; et al. Association between obesity and frequency of high-grade prostate cancer on biopsy in men: A single-center retrospective study. *Mol. Clin. Oncol.* 2022, *17*, 127.
- [16] Ruiz, S.; Vázquez, F.; Pellitero, S.; Puig-Domingo, M. ENDOCRINE OBESITY: Pituitary dysfunction in obesity. *Eur. J. Endocrinol.* 2022, *186*, R79–R92.
- [17] Campbell, M.J.; Trump, D.L. Vitamin D Receptor Signaling and Cancer. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2017, *46*, 1009–1038.
- [18] Chen, P.; Li, B.; Ou-Yang, L. Role of estrogen receptors in health and disease. *Front. Endocrinol.* 2022, *13*, 839005.
- [19] Lafront, C.; Germain, L.; Weidmann, C.; Audet-Walsh, É. A Systematic Study of the Impact of Estrogens and Selective Estrogen Receptor Modulators on Prostate Cancer Cell Proliferation. *Sci. Rep.* 2020, *10*, 4024.
- [20] Christoforou, P.; Christopoulos, P.F.; Koutsilieris, M. The role of estrogen receptor beta in prostate cancer. *Mol. Med.* 2014, *20*, 427–434.
- [21] Fujita, K.; Nonomura, N. Role of Androgen Receptor in Prostate Cancer: A Review. *World J. Mens Health* 2019, *37*, 288–295.
- [22] Gill, S.R.; Pop, M.; Deboy, R.T.; Eckburg, P.B.; Turnbaugh, P.J.; Samuel, B.S.; Gordon, J.I.; Relman, D.A.; Fraser-Liggett, C.M.; Nelson, K.E. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006, *312*, 1355–1359.

[23] Barber, T.M.; Valsamakis, G.; Mastorakos, G.; Hanson, P.; Kyrou, I.; Randeve, H.S.; Weickert, M.O. Dietary Influences on the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 3502.

[24] Rinninella, E.; Cintoni, M.; Raoul, P.; Lopetuso, L.R.; Scaldaferri, F.; Pulcini, G.; Miggiano, G.A.D.; Gasbarrini, A.; Mele, M.C. Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. *Nutrients* 2019, 11, 2393.

[25] Drasar, B.S.; Crowther, J.S.; Goddard, P.; Hawksworth, G.; Hill, M.J.; Peach, S.; Williams, R.E.; Renwick, A. The relation between diet and the gut microflora in man. *Proc. Nutr. Soc.* 1973, 32, 49–52.

[26] Morote, J.; Aguilar, A.; Planas, J.; Trilla, E. Definition of Castrate Resistant Prostate Cancer: New Insights. *Biomedicines* 2022, 10, 689.

[27] LeVee, A.; Lin, C.Y.; Posadas, E.; Figlin, R.; Bhowmick, N.A.; Di Vizio, D.; Ellis, L.; Rosser, C.J.; Freeman, M.R.; Theodorescu, D.; et al. Clinical Utility of Olaparib in the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Review of Current Evidence and Patient Selection. *Onco Targets Ther.* 2021, 14, 4819–4832.

[28] Todorovic, Z.; Durasevic, S.; Stojkovic, M.; Grigorov, I.; Pavlovic, S.; Jasic, N.; Tosti, T.; Macut, J.B.; Thiemermann, C.; Dordevic, J. Lipidomics Provides New Insight into Pathogenesis and Therapeutic Targets of the Ischemia-Reperfusion Injury. *Int. J. Mol. Sci.*

[29] Mostaghel, E.A. Abiraterone in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer Manag. Res.* 2014, 6, 39–51.

[30] Yin, L.; Hu, Q. CYP17 inhibitors--abiraterone, C17,20-lyase inhibitors and multi-targeting agents. *Nat. Rev. Urol.* 2014, 11, 32–42.

[31] Maitland, N.J. Resistance to Antiandrogens in Prostate Cancer: Is It Inevitable, Intrinsic or Induced? *Cancers* 2021, 13, 327.

[32] Erkisa, M.; Aydinlik, S.; Cevatemre, B.; Aztopal, N.; Akar, R.O.; Celikler, S.; Yilmaz, V.T.; Ari, F.; Ulukaya, E. A promising therapeutic combination

for metastatic prostate cancer: Chloroquine as autophagy inhibitor and palladium(II) barbiturate complex. *Biochimie* 2020, 175, 159–172.

[33] Ben Sahra, I.; Laurent, K.; Giuliano, S.; Larbret, F.; Ponzio, G.; Gounon, P.; Le Marchand-Brustel, Y.; Giorgetti-Peraldi, S.; Cormont, M.; Bertolotto, C.; et al. Targeting cancer cell metabolism: The combination of metformin and 2-deoxyglucose induces p53-dependent apoptosis in prostate cancer cells. *Cancer Res.* 2010, 70, 2465–2475.

[34] Chen, C.; Wang, H.; Geng, X.; Zhang, D.; Zhu, Z.; Zhang, G.; Hou, J. Metformin exerts anti-AR-negative prostate cancer activity via AMPK/autophagy signaling pathway. *Cancer Cell Int.* 2021, 21, 404.

[35] Luty, M.; Piwowarczyk, K.; Labeledz-Maslowska, A.; Wrobel, T.; Szczygiel, M.; Catapano, J.; Drabik, G.; Ryszawy, D.; Kedracka-Krok, S.; Madeja, Z.; et al. Fenofibrate Augments the Sensitivity of Drug-Resistant Prostate Cancer Cells to Docetaxel. *Cancers* 2019, 11, 77.

[36] Tan, Q.; Joshua, A.M.; Wang, M.; Bristow, R.G.; Wouters, B.G.; Allen, C.J.; Tannock, I.F. Up-regulation of autophagy is a mechanism of resistance to chemotherapy and can be inhibited by pantoprazole to increase drug sensitivity. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2017, 79, 959–969.

[37] Hansen, A.R.; Tannock, I.F.; Templeton, A.; Chen, E.; Evans, A.; Knox, J.; Prawira, A.; Sridhar, S.S.; Tan, S.; Vera-Badillo, F.; et al. Pantoprazole Affecting Docetaxel Resistance Pathways via Autophagy (PANDORA): Phase II Trial of High Dose Pantoprazole (Autophagy Inhibitor) with Docetaxel in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC). *Oncologist* 2019, 24, 1188–1194.