

ОБЗОРЫ

УДК: 616.65-006.6-085:577.23

ОСНОВНЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МИШЕНИ ДЛЯ ТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Г.С. Краснов^{1,2,3}, А.А. Дмитриев^{1,2}, Н.Н. Волченко², Т.В. Данилова²,
А.Ф. Садритдинова¹, А.В. Снежкина^{1,4}, Н.В. Мельникова¹, М.С. Федорова¹,
В.А. Лакунина¹, А.А. Белова¹, Б.Я. Алексеев², А.Д. Каприн², А.В. Кудрявцева^{1,2}

*ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» РАН, г. Москва¹
Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена Минздрава РФ,
г. Москва²*

*ФГБУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии» им. В.Н. Ореховича РАМН, г. Москва³
119991, г. Москва, ул. Вавилова, 32, e-mail: rhizamoeba@mail.ru¹*

Андрогенный путь играет главную роль в развитии доброкачественных и злокачественных новообразований предстательной железы. Подавляющее большинство опухолей простаты на момент начала лечения являются гормон-зависимыми. Терапевтические меры, направленные на снижение уровня тестостерона в крови, позволяют остановить развитие заболевания. Однако со временем опухоль практически неизбежно начинает прогрессировать, переходя в кастрационно-резистентную форму (КРРПЖ), представляющую серьёзную проблему онкоурологии. В течение последних лет возможности терапии КРРПЖ значительно расширились – в клинической практике стал доступен ряд новых препаратов, позволяющих эффективно затормозить развитие кастрационно-резистентных опухолей и значительно отодвинуть время начала химиотерапии. В обзоре описаны основные лекарственные мишени и механизмы действия абиратерона, энзалутамида, галетерона, VT-464 и других одобренных и перспективных средств терапии КРРПЖ.

Ключевые слова: кастрационно-резистентный рак предстательной железы, андрогенный рецептор, абиратерон, энзалутамид, MV3100, галетерон, VT-464, CYP17A1.

MAIN MOLECULAR TARGETS FOR PROSTATE CANCER THERAPY

G.S. Krasnov^{1,2,3}, A.A. Dmitriev^{1,2}, N.N. Volchenko², T.V. Danilova², A.F. Sadritdinova¹, A.V. Snezhkina¹, N.V. Melnikova¹, M.S. Fedorova¹, V.A. Lakunina¹, A.A. Belova¹, B.Y. Alekseev², A.D. Kaprin², A.V. Kudryavtseva^{1,2}

*Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow¹
P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow²
V. N. Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow³
32, Vavilova Street, 119991-Moscow, Russia, e-mail: rhizamoeba@mail.ru¹*

Androgenic pathway plays a pivotal role in the development of benign and malignant prostate tumors. Most of the prostate neoplasms are hormone-dependent at the time of diagnosis. Therapeutic interventions aimed at reducing the level of testosterone in the blood allow to stop progression of the disease. But over time, the tumor almost inevitably starts to progress, moving in the castration-resistant state (CRPC), representing a serious problem of oncurology. In recent years, the possibility of CRRPC therapy increased significantly – there was developed a number of new drugs that effectively inhibit the development of castration-resistant tumors and significantly push back the start of chemotherapy. This review describes the major drug targets and mechanisms of action of abiraterone, enzalutamide, galeterone, VT-464 and other approved and promising CRPC therapies.

Key words: Castrate resistant prostate cancer, androgen receptor, abiraterone, enzalutamide, MV3100, galeterone, VT-464, CYP17A1.

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из лидирующих по смертности злокачественных новообразований у мужчин [8]. Прошло более 70 лет с того момента, как Чарлз Хаггинз показал, что снижение уровня андрогенов у пациентов с РПЖ вызывает регрессию опухоли [21]. За

свое открытие Ч. Хаггинз в 1966 г. был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине. Андрогенный путь остается основной мишенью средств терапии РПЖ – он играет главную роль в формировании и прогрессировании данного вида рака [45].

Андрогенный рецептор (АР) представляет собой белок весом 100 КДа, способный под воздействием андрогенов стимулировать транскрипцию ряда клеточных генов, регулирующих клеточную пролиферацию и дифференцировку [10]. Многие из этих генов отвечают за образование мужских фенотипических признаков в процессе эмбрионального развития, в том числе за формирование предстательной железы. В неактивном состоянии АР локализуется в цитоплазме в комплексе с шаперонами БТШ-70 и БТШ-90 (HSP70/90) [13]. Под воздействием андрогенов происходит диссоциация комплекса АР-БТШ с последующим формированием устойчивого комплекса АР с андрогеном. Этот комплекс транслоцируется в ядро, где выступает в качестве транскрипционного фактора, связываясь с промоторными областями ряда генов, включая PSA (KLK3). Основными агонистами АР являются тестостерон и дигидрокситестостерон (ДГТ). Последний, синтезируемый в клетках простаты из тестостерона, десятикратно превосходит тестостерон по средству к АР [2].

Непосредственное участие в индукции транскрипции – далеко не единственная роль АР в клетке. Было показано, что активация АР в клетках Сертоли приводит к трансдукции сигнала по пути митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК), активации транскрипционного фактора CREB и запуску клеточных программ, связанных с активацией сперматогенеза [15]. Существуют и другие механизмы, в которых участвует АР [15, 20], однако роль АР в качестве транскрипционного фактора, непосредственно регулирующего запуск пролиферативных программ, остаётся на первом плане при разработке средств терапии РПЖ [18].

Терапия, направленная на уменьшение содержания тестостерона в крови, позволяет существенно затормозить процесс развития опухоли и значительно облегчить состояние пациента. Для этого применяется ряд лекарственных препаратов, направленных на блокирование синтеза андрогенов в семенниках или коре надпочечников, или хирургическое вмешательство. Тем не менее эффективность данных методов неполная, во многом это обусловлено присутствием в опухоли ДГТ, активирующего АР-зависимые сигнальные пути [51].

Практически все злокачественные опухоли предстательной железы со временем начинают прогрессировать даже в случае низкого содержания

тестостерона в крови ($<1,73$ нМ/л), что требует применения других подходов к лечению. Это делает кастрацию, в том числе хирургическую, лишь временным средством борьбы с прогрессированием РПЖ. В соответствии с современной западной терминологией опухоли такого типа называют кастрационно-резистентными (КРРПЖ), предполагая под кастрацией снижение уровня андрогенов, прежде всего в плазме крови.

До середины 2000-х гг. лечение КРРПЖ по большей части сводилось к паллиативным мерам – гормональная терапия, эффективная в начальном течении заболевания, имела минимальный эффект на прогрессирование КРРПЖ. Появление препарата доцетаксел и его широкое распространение открыли возможности для значительного увеличения медианы выживаемости пациентов с КРРПЖ, в том числе с метастатическим раком [6]. К настоящему моменту стали доступны новые терапевтические агенты: кабазитаксел, абиратерон, энзалутамид, в том числе позволяющие проводить терапию КРРПЖ, устойчивых к доцетакселу. Однако к ним тоже со временем неизбежно формируется резистентность. Более того, несмотря на то, что эти препараты имеют различные механизмы действия, ярко выражено явление кросс-резистентности: после формирования устойчивости к одному из этих препаратов эффективность других многократно снижается [34, 49].

В обзоре рассматриваются молекулярные механизмы воздействия современных лекарственных препаратов для терапии РПЖ.

Андрогенный путь как основная мишень для терапии РПЖ

Пути синтеза андрогенов в организме человека разнообразны (рис. 1). Основным источником андрогенов служит холестерин, который в серии ферментативных реакций превращается в прогестагены (прегненолон, прогестерон) и далее – в андрогены (тестостерон, ДГТ, андростендион), эстрогены (эстриол и др.), глюко- и минералокортикоиды (кортизол, альдостерон). В катализе реакций, входящих в пути синтеза андрогенов, участвует ряд ферментов: 3β - и 17β -гидроксистероид дегидрогеназы, стероидные 5α редуктазы, цитохром р450 CYP17A1, а также другие белки.

Повышенная экспрессия генов, кодирующих эти ферменты, часто приводит к возникновению РПЖ,

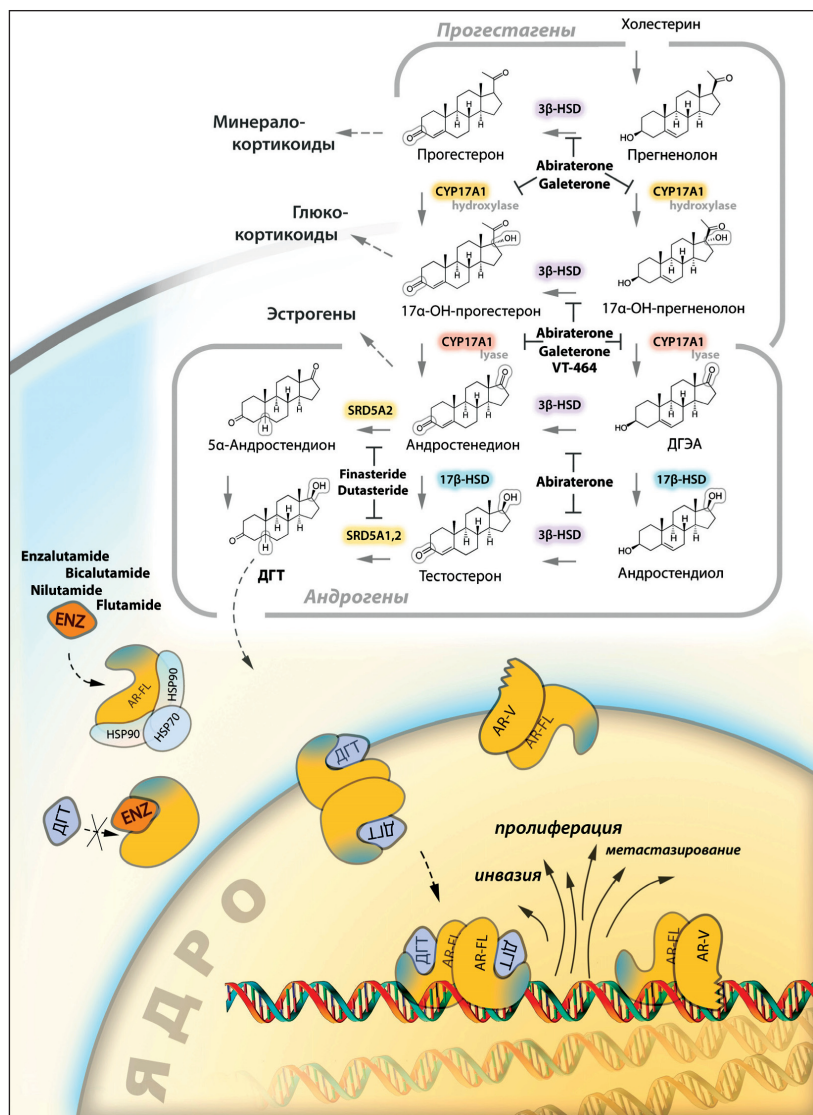


Рис. 1. Основные лекарственные мишени, используемые при лечении РПЖ. Абиратерон, галетерон подавляют лиазную и гидроксилазную функцию CYP17A1, катализирующего два этапа биосинтеза андрогенов. VT-464 избирательно блокирует лиазные функции CYP17A1. Финастерид, дутастерид ингибируют 5α-редуктазы SRD5A и в составе комбинированной терапии могут потенциально использоваться для лечения КРПЖ. В неактивном виде AR локализован в клеточной цитоплазме в комплексе с HSP70 и HSP90. Взаимодействие AR с ДГТ и другими андрогенами приводит к диссоциации комплекса AR-HSP, формированию димера AR и транслокации AR в ядро. Находясь в ядре, AR участвует в запуске транскрипционных программ, приводящих к усилению пролиферации и инвазии. В клетке могут присутствовать aberrantные сплайс-варианты AR с отсутствующим лиганд-связывающим доменом (AR-V). В отличие от нормальных полноразмерных форм AR (AR-FL) они не требуют ДГТ для своей активации. Их экспрессия является ведущей причиной кросс-устойчивости к абиратерону, энзалутамиду и доцетакселу

прогрессирующего даже при низком содержании тестостерона в крови, – КРПЖ. Увеличение уровня их экспрессии позволяет многократно ускорить процесс синтеза андрогенов (главным образом, ДГТ) из стероидных предшественников, доступных опухолевым клеткам [9, 26, 35, 48]. Многие из этих ферментов представляют собой мишени для различных терапевтических средств, позволяющих ингибировать андрогенный синтез клетками опухоли, значительно тормозить ее прогрессирование и увеличивать медиану общей выживаемости пациентов. Часть терапевтических средств одобрена для

лечения КРПЖ, в то время как другие в настоящий момент проходят клинические испытания.

Цитохром р450 CYP17A1 как лекарственная мишень при КРПЖ

Важнейшим этапом синтеза андрогенов является превращение прегненолона в 17α-ОН-прегненолон, а затем в дегидроэпиандростерон (ДГЭА), секретируемый семенниками и корой надпочечников (рис. 1) [46]. Обе реакции протекают при участии цитохрома р450 CYP17A1, сочетающего функции 17α-гидроксилазы и 17,20-лиазы. Более

10 лет назад было показано, что ингибирование цитохрома CYP17A1 высокими дозами известного противогрибкового препарата кетоконазола усиливает эффективность стандартной терапии КРРПЖ. Однако в этих дозах препарат проявлял высокую токсичность, что не позволило его широко использовать [47]. В 2011 г. был одобрен новый ингибитор CYP17A1 – препарат абиратерон, эффективный для лечения КРРПЖ, нечувствительного к гормональной терапии, в частности к снижению уровня тестостерона в крови [16]. Таким образом, абиратерон, представляющий собой пиридиновую производную ДГЭА, ингибирует две ключевые реакции в пути синтеза андрогенов.

Одной из проблем, связанных с применением ингибиторов CYP17A1, является подавление синтеза глюкокортикоидов, в том числе кортизола: CYP17A1 участвует как в превращении прогестеронов в андрогены, проявляя свою лиазную активность, так и в синтезе минерало- и глюкокортикоидов, проявляя свою гидроксилазную функцию. Ингибирование CYP17A1 абиратероном неспецифично и вызывает снижение и лиазной, и гидроксилазной функции. По этой причине пациентам, принимающим абиратерон, проводят кортизол-замещающую терапию, в частности назначают преднизон. Это приводит к нежелательным последствиям – синдрому избытка минералокортикоидов.

Для того чтобы избежать этих побочных эффектов, требуется разработка высокоселективных ингибиторов 17,20-лиазной активности, не затрагивающих 17 α -гидроксилазную активность цитохрома CYP17A1. Одним из таких агентов является ортеронел (Orteronel), для которого показаны антилиазные свойства, в 5,4 раза более выраженные по сравнению с антигидроксилазными [55]. Однако III фаза клинических исследований ортеронела прекращена: несмотря на то, что применение комбинации ортеронела с преднизоном увеличивает время до прогрессирования опухоли (по сравнению с монотерапией преднизоном), медиана общей выживаемости практически не изменяется – 17,0 и 5,2 мес соответственно [12].

В настоящее время проводится поиск других агентов, обладающих дифференциальной активностью в отношении лиазных и гидроксилазных функций CYP17A1. Перспективным является соединение VT-464, обладающее в 2 раза более выраженной избирательностью ингибирования ли-

азных свойств CYP17A1, чем абиратерон. Сейчас проводится II фаза клинических испытаний VT-464 [41]. Способность избирательного ингибирования CYP17A1 была отмечена для модификаций природного соединения ресвератрола, для которого ранее были показаны противоопухолевые свойства, – 3,5,4'-триметилресвератрола [37]. Однако говорить о возможности применения препарата для терапии КРРПЖ пока преждевременно.

Гидроксистероид-дегидрогеназы – перспективная мишень для терапии КРРПЖ

Ферменты класса гидроксистероид-дегидрогеназ играют важную роль в синтезе андрогенов. Они также рассматриваются как перспективные терапевтические мишени для лечения РПЖ. В настоящее время активно исследуют возможности применения ингибиторов семейства 17 β -HSD для терапии КРРПЖ. Одной из трудностей, связанных с разработкой ингибиторов 17- β -HSD, является их возможная кросс-реактивность в отношении других членов этого семейства, отвечающих за деградацию ДГТ. Это накладывает существенные ограничения на спектр агентов, применение которых допустимо для терапии РПЖ. Одним из ингибиторов 17 β -HSD 5-го типа (альдокеторедуктазы AKR1C3), проявляющих избирательность в отношении AKR1C3, является известный препарат индометацин, относящийся к группе нестероидных противовоспалительных препаратов. Несмотря на то, что данные о воздействии индометацина на клетки РПЖ немногочисленны и противоречивы [24, 31], в настоящее время изучаются различные производные индометацина, обладающие по сравнению с ним значительно большей селективностью в отношении AKR1C3 (более чем в 100 раз) [31]. На модели клеточных линий было показано, что модификации индометацина (например, 2'-дез-метил-индометацин) способны эффективно блокировать синтез тестостерона [31]. Еще одной перспективной мишенью для терапии РПЖ является 17 β -HSD 3-го типа. На настоящий момент известен ряд соединений (STX2171, STX1383, а также растительные кумарины), проявляющих избирательные ингибиторные свойства в отношении 17 β -HSD 3-го типа 23132791 19954971. Тем не менее их применение для терапии РПЖ остается вопросом будущего.

Гидроксистероид дегидрогеназы другого класса, 3-бета (3 β -HSD), катализируют реакции превра-

щения 5-андростенодиола в тестостерон, а также ДГЭА – в андростенедион (рис. 1), который далее образует активный ДГТ. В 2012 г. было показано, что механизмом противоопухолевого действия абиратерона является ингибирование не только цитохрома CYP17A1, но и дегидрогеназы 3 β -HSD [30].

Ингибирование 5 α -редуктаз для терапии КРРПЖ

Заключительным этапом синтеза ДГТ, наиболее активного агониста андрогенного рецептора, является гидрирование его предшественника, тестостерона, осуществляемое при участии стероидных 5- α редуктаз 1 и 2 (SRD5A1 и 2). Это основной путь синтеза ДГТ в нормальных клетках предстательной железы и опухолях, чувствительных к андрогенной депривации. При снижении уровня тестостерона в крови существенно понижается и синтез ДГТ в опухолевых клетках, что, главным образом, и обуславливает временную ремиссию РПЖ после кастрации. Однако в опухолях, прогрессирующих на фоне андрогенной депривации, часто наблюдается активация обходного пути синтеза ДГТ, не требующего тестостерона в качестве субстрата. Функциональность ферментов SRD5A1 и 2, отвечающих за конверсию тестостерона в ДГТ, несколько различается. В здоровой предстательной железе SRD5A2 преобладает по содержанию над своим изоэнзимом SRD5A1. В опухолевых клетках, нечувствительных к андрогенной депривации, изменяется баланс этих изоферментов, в результате чего значительно увеличивается содержание формы SRD5A1, способной, в отличие от SRD5A2, эффективно катализировать восстановление андростенедиона, секретлируемого корой надпочечников (и семенниками), в 5 α -андростенедион, который затем превращается в активный ДГТ. В этом заключается один из механизмов, обуславливающих прогрессирование опухоли в условиях низкой доступности тестостерона в крови [9, 50].

На настоящий момент широко известны два ингибитора 5- α редуктаз: финастерид (Finasteride, торговая марка Proscar) и дутастерид (Dutasteride, торговая марка Avodart) [29]. Оба соединения представляют собой сложные модификации тестостерона. Их эффективность в качестве профилактических и терапевтических средств является предметом активных дискуссий. Первое из них, финастерид, проявляет избирательную активность

в отношении SRD5A2, в то время как дутастерид способен ингибировать оба изофермента. Финастерид и дутастерид в настоящий момент широко используются для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы – было показано, что применение этих препаратов с равной эффективностью приводит к уменьшению объема простаты у пожилых людей при меньшем числе побочных эффектов у финастерида [23, 36].

Ингибиторы 5- α редуктаз, включая финастерид, приводят к уменьшению общего объема простаты. Согласно ряду оценок, вследствие этого изменяется и информативность биопсии: при малом объеме простаты существует большая вероятность детектировать наличие агрессивных форм РПЖ с высоким числом баллов по шкале Глисона [11, 39]. Таким образом, наблюдаемые различия в частоте случаев агрессивных форм рака простаты в действительности могут быть несущественными, что в целом могло бы позволить рекомендовать ингибиторы 5- α редуктаз, и в первую очередь финастерид, как средства для профилактики РПЖ [38, 40].

На настоящий момент для дутастерида была показана применимость в качестве агента, увеличивающего средний срок до начала прогрессирования высококодифференцированных форм (сумма Глисона менее 7) РПЖ у пациентов, не получавших ранее гормональную, АДТ и химиотерапию [17]. Помимо этого, в данный момент проводятся оценки эффективности сочетания финастерида с селенометионином для неoadьювантной терапии пациентов с начальными стадиями РПЖ и числом баллов по шкале Глисона менее 8.

Несмотря на то, что ингибиторы 5- α редуктаз широко рассматриваются в качестве средства для профилактики РПЖ, их применение в терапевтических целях не было исследовано в должном объеме. Тем не менее можно ожидать положительных результатов от комбинированной терапии ингибиторами 5- α редуктаз и андрогенных рецепторов – дутастерида и энзалутамида [19].

Прямое ингибирование андрогенного рецептора

За последние несколько лет возможности для терапии КРРПЖ в значительной степени расширились. Это связано с разработкой новых антагонистов AR, обладающих целым рядом преимуществ перед первым поколением ингибиторов андро-

генного рецептора. Энзалутамид (enzalutamide, MDV3100) обладает сродством к андрогенному рецептору, которое в 5 раз превосходит аффинность бикалутамида [53]. Этот препарат продемонстрировал высокую эффективность при терапии КРРПЖ во многих клинических испытаниях и во многих странах допущен к применению.

В то время как основной принцип андроген-депривационной терапии заключается в блокировке путей синтеза тестостерона или ДГТ в семенниках, надпочечниках или непосредственно в опухоли, альтернативный терапевтический подход состоит в непосредственном взаимодействии с андрогенным рецептором, блокировке его транслокации в ядро и транскрипционной активности.

Бикалутамид (bicalutamide), нилутамид (nilutamide) и флутамид (flutamide) относятся к первому поколению антагонистов АР. Эти нестероидные соединения взаимодействуют с лиганд-связывающим доменом АР с аффинностью ниже, чем у ДГТ. По этой причине при использовании данных средств затруднительно добиться полного подавления транскрипционной активности АР [7]. Тем не менее в течение долгого времени эти соединения являлись единственными ингибиторами АР, доступными для терапии РПЖ. К сожалению, большинство экспериментальных антагонистов АР, обладающих высокой эффективностью в моделях *in vitro* и *in vivo*, не показали положительных результатов в последующих клинических исследованиях [3, 42].

Крупнейшие клинические испытания PREVAII, включавшие 1 700 пациентов, ярко продемонстрировали, что применение энзалутамида у больных КРРПЖ, не принимавших ранее ингибиторы СУР17А1 или химиотерапевтические препараты, позволяет увеличить медиану времени до начала возрастания уровня PSA в крови с 2,8 до 11,2 мес, отсрочить применение химиотерапии с 10,8 до 28 мес. Однако по сравнению со стандартным протоколом лечения, включающим раннее применение цитостатиков, использование энзалутамида приводит лишь к небольшому увеличению медианы общей выживаемости с 30,2 до 32,4 мес, а медиана времени до появления костных метастазов практически не меняется [5].

Мутации в АР – один из механизмов возникновения лекарственной устойчивости при терапии ингибиторами АР. Ранее было показано, что в ответ на применение энзалутамида и экспери-

ментального соединения АРН-509 (антагонистов АР) в опухоли наблюдается экспансия клеток, содержащих мутацию F876L [22], а в случае применения бикалутамида – мутации T877A и W741C [28]. Важное преимущество энзалутамида и АРН-509 перед первым поколением ингибиторов АР заключается в том, что при появлении мутаций, связанных с лекарственной устойчивостью, энзалутамид и АРН-509, утратив антагонистические свойства, выступают лишь как слабые агонисты АР. В то же время бикалутамид и гидроксифлутамид при появлении мутаций начинают проявлять в отношении АР выраженные активирующие свойства, тем самым, напротив, стимулируя клеточную пролиферацию и инвазию опухоли [22, 27]. У пациентов, которым проводилось лечение этими препаратами, нередко развивался так называемый синдром отмены антиандрогенов – после прекращения их приема скорость прогрессии РПЖ значительно снижалась, что отражалось на падении уровня PSA в крови [44]. Помимо выраженных агонистических свойств бикалутамида в отношении АР с мутациями T877A и W741C данный эффект объясняется еще и тем, что характер воздействия бикалутамида на андрогенный путь сам по себе неоднозначен. Бикалутамид не только препятствует связыванию АР с андрогенами, но и стимулирует транспорт нативных и мутантных форм АР в ядро, их связывание с ДНК и индукцию экспрессии генов-мишеней (хотя и в меньшей степени, чем тестостерон и ДГТ) [14, 25, 33]. У энзалутамида эти недостатки отсутствуют. Он вызывает накопление комплексов АР-энзалутамид в ядре в значительно меньшей степени, чем бикалутамид. АР в комплексе с энзалутамидом более не способен взаимодействовать с хроматином и проявлять транскрипционную активность [53, 56].

Другим преимуществом энзалутамида является его способность связываться с мутантными формами АР, которые могут возникнуть в опухоли в результате продолжительной терапии абиратероном [43]. Данные мутации значительно расширяют спектр лигандов АР, охватывая кортизол и другие гормоны, доступные в опухолевой клетке и опухолевом микроокружении в условиях андрогенной депривации, и тем самым обеспечивают устойчивость к терапии абиратероном.

Таким образом, мутации в АР представляют собой существенную проблему при лечении РПЖ.

Они приводят не только к снижению эффективности лечения, но, более того, часто обуславливают увеличение темпов прогрессирования заболевания на фоне лечения. Это говорит о необходимости периодического скрининга мутаций в опухоли и разработки широкого арсенала терапевтических средств, эффективных при возникновении подобных нарушений. Уже сейчас предложено как минимум три новых соединения – химических модификаций энзалутамида, активных в отношении AP с мутацией F876L [4].

Несмотря на широкое применение антагонистов AP и клинически доказанную высокую эффективность, нет однозначного мнения по поводу их влияния на метастатический потенциал РПЖ. Исследование, проведенное на 4 клеточных линиях РПЖ, показало, что возможным недостатком энзалутамида и бикалутамида может являться усиление клеточной миграции и инвазии на фоне выраженного подавления роста первичной опухоли [32]. И, действительно, в крупных клинических исследованиях PREVAIL при использовании энзалутамида время до появления первых костных метастазов, вопреки ожиданиям, не изменялось по сравнению с группой плацебо, в которой больные принимали доцетаксел или абиратерон после начала прогрессирования заболевания [5]. Разрабатываются также другие препараты, потенциально применимые для терапии РПЖ, которые, согласно результатам предварительных исследований [32], могут быть лишены подобных недостатков: ASC-J9 и cryptotanshinon.

Заключение

За последние годы стали доступны несколько новых препаратов для лечения КРРПЖ, показавших своё преимущество перед лекарственными средствами предыдущего поколения. Тем не менее они позволяют лишь на время остановить прогрессирование опухоли – в подавляющем большинстве случаев к препаратам развивается резистентность. Несмотря на то, что принципы действия энзалутамида, абиратерона и кабазитаксела различны, всё больше клинических исследований подтверждают гипотезу о кросс-устойчивости к этим средствам [1, 54]. В основе этого явления лежат различные механизмы: гиперактивация экспрессии генов синтеза андрогенов, мутации в гене AP и другие нарушения, однако главную роль играют аберрантные

конститутивно активные сплайс-варианты AP, не требующие лиганда. Безусловно, это представляет собой центральную проблему в лекарственной терапии КРРПЖ.

Возможным выходом из этой ситуации представляется совместное терапевтическое воздействие на несколько сигнальных путей. Так, например, хороших результатов можно ожидать при ингибировании PI3K/Akt и андрогенного пути: на моделях *in vitro* и *in vivo* было продемонстрировано, что сочетание энзалутамида с ингибитором протеинкиназы B (Akt) AZD5363 позволяет кардинально усилить опухолеподавляющий эффект, в моделях *in vivo* – добиться отсутствия рецидивов, наблюдаемых при монотерапии любым из этих соединений [52]. Ввиду значимости проблемы терапии РРПЖ эти вопросы должны стать предметом клинических исследований.

Работа выполнена при поддержке грантом РНФ «Реализация комплексных научных программ организаций» № 14-50-00060.

ЛИТЕРАТУРА

1. Antonarakis E.S., Lu C., Wang H., Lubber B., Nakazawa M., Roeser J.C., Chen Y., Mohammad T.A., Chen Y., Fedor H.L., Lotan T.L., Zheng Q., De Marzo A.M., Isaacs J.T., Isaacs W.B., Nadal R., Paller C.J., Denmeade S.R., Carducci M.A., Eisenberger M.A., Luo J. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371 (11). P. 1028–1038. doi: 10.1056/NEJMoa1315815.
2. Askew E.B., Gampe R.T. Jr., Stanley T.B., Faggart J.L., Wilson E.M. Modulation of androgen receptor activation function 2 by testosterone and dihydrotestosterone // *J. Biol. Chem.* 2007. Vol. 282 (35): P. 25801–25816.
3. Attar R.M., Jure-Kunkel M., Balog A., Cvijic M.E., Dell-John J., Rizzo C.A., Schweizer L., Spires T.E., Platero J.S., Obermeier M., Shan W., Salvati M.E., Foster W.R., Dinchuk J., Chen S.J., Vite G., Kramer R., Gottardis M.M. Discovery of BMS-641988, a novel and potent inhibitor of androgen receptor signaling for the treatment of prostate cancer // *Cancer Res.* 2009. Vol. 69 (16). P. 6522–6530. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1111.
4. Balbas M.D., Evans M.J., Hosfield D.J., Wongvipat J., Arora V.K., Watson P.A., Chen Y., Greene G.L., Shen Y., Sawyers C.L. Overcoming mutation-based resistance to antiandrogens with rational drug design // *Elife.* 2013. Vol. 2. P. e00499. doi: 10.7554/eLife.00499.
5. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E., Loriot Y., Sternberg C.N., Higano C.S., Iversen P., Bhattacharya S., Carles J., Chowdhury S., Davis I.D., de Bono J.S., Evans C.P., Fizazi K., Joshua A.M., Kim C.S., Kimura G., Mainwaring P., Mansbach H., Miller K., Noonberg S.B., Perabo F., Phung D., Saad F., Scher H.I., Taplin M.E., Venner P.M., Tombal B. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371 (5). P. 424–433. doi: 10.1056/NEJMoa1405095.
6. Beer T.M., El-Geneidi M., Eilers K.M. Docetaxel (taxotere) in the treatment of prostate cancer // *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2003. Vol. 3 (3). P. 261–268.
7. Bluemn E.G., Nelson P.S. The androgen/androgen receptor axis in prostate cancer // *Curr. Opin. Oncol.* 2012. Vol. 24 (3). P. 251–257. doi: 10.1097/CCO.0b013e32835105b3.
8. Center M.M., Jemal A., Lortet-Tieulent J., Ward E., Ferlay J., Brayley O., Bray F. International variation in prostate cancer incidence

- and mortality rates // *Eur. Urol.* 2012. Vol. 61 (6): P. 1079–1092. doi: 10.1016/j.eururo.2012.02.054.
9. Chang K.H., Li R., Papari-Zareei M., Watumull L., Zhao Y.D., Auchus R.J., Sharifi N. Dihydrotestosterone synthesis bypasses testosterone to drive castration-resistant prostate cancer // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011. Vol. 108 (33). P. 13728–33. doi: 10.1073/pnas.1107898108.
10. Claessens F., Denayer S., Van Tilborgh N., Kerkhofs S., Helsen C., Haelens A. Diverse roles of androgen receptor (AR) domains in AR-mediated signaling // *Nucl. Recept Signal.* 2008. 6. P. e008. doi: 10.1621/nrs.06008.
11. Cohen Y.C., Liu K.S., Heyden N.L., Carides A.D., Anderson K.M., Daifotis A.G., Gann P.H. Detection bias due to the effect of finasteride on prostate volume: a modeling approach for analysis of the Prostate Cancer Prevention Trial // *J. Natl. Cancer Inst.* 2007. Vol. 99 (18). P. 1366–1374.
12. Results from a phase 3, randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial of orteronel (TAK-700) plus prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) that has progressed during or following docetaxel-based therapy (ELM-PC 5 Trial) // *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2014. Vol. 12 (4 Suppl. 11): P. 6–7.
13. Fang Y., A.E. Fliss, Robins D.M., Caplan A.J. Hsp90 regulates androgen receptor hormone binding affinity in vivo // *J. Biol. Chem.* 1996. Vol. 271 (45). P. 28697–28702.
14. Farla P., Hersmus R., Trapman J., Houtsmuller A.B. Antiandrogens prevent stable DNA-binding of the androgen receptor // *J. Cell Sci.* 2005. 118 (Pt 18). P. 4187–4198.
15. Fix C., Jordan C., Cano P., Walker W.H. Testosterone activates mitogen-activated protein kinase and the cAMP response element binding protein transcription factor in Sertoli cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. Vol. 101 (30). P. 10919–10924.
16. Fizazi K., Scher H.I., Molina A., Logothetis C.J., Chi K.N., Jones R.J., Staffurth J.N., North S., Vogelzang N.J., Saad F., Mainwaring P., Harland S., Goodman O.B. Jr., Sternberg C.N., Li J.H., Kheoh T., Haqq C.M., de Bono J.S. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study // *Lancet Oncol.* 2012. Vol. 13 (10). P. 983–992. doi: 10.1016/S1470-2045-1270379-0.
17. Fleshner N.E., Lucia M.S., Egerdie B., Aaron L., Eure G., Nandy I., Black L., Rittmaster R.S. Dutasteride in localised prostate cancer management: the REDEEM randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* 2012. Vol. 379 (9821). P. 1103–1111. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61619-X.
18. Grosse A., Bartsch S., Baniahmad A. Androgen receptor-mediated gene repression // *Mol. Cell Endocrinol.* 2012. Vol. 352 (1–2). P. 46–56. doi: 10.1016/j.mce.2011.06.032.
19. Hamid A.R., Verhaegh G.W., Smit F.P., van Rijt-van de Westerlo C., Armandari I., Armandari I., Brandt A., Sweep F.C., Sedelaar J.P., Schalken J.A. Dutasteride and enzalutamide synergistically suppress prostate tumor cell proliferation // *J. Urol.* 2014. pii: S0022-5347(14)04414-0. doi: 10.1016/j.juro.2014.09.021.
20. Hazzalin C.A., Mahadevan L.C. MAPK-regulated transcription: a continuously variable gene switch? // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2002. 3 (1). P. 30–40.
21. Huggins C.B. Studies on prostatic cancer II: the effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland // *Arch. Surg.* 1941. Vol. 143 (2). P. 209–223.
22. Joseph J.D., Lu N., Qian J., Sensintaffar J., Shao G., Brigham D., Moon M., Maneval E.C., Chen I., Darimont B., Hager J.H. A clinically relevant androgen receptor mutation confers resistance to second-generation antiandrogens enzalutamide and ARN-509 // *Cancer Discov.* 2013. Vol. 3 (9). P. 1020–1029. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0226.
23. Kaplan S.A., Chung D.E., Lee R.K., Scofield S., Te A.E. A 5-year retrospective analysis of 5alpha-reductase inhibitors in men with benign prostatic hyperplasia: finasteride has comparable urinary symptom efficacy and prostate volume reduction, but less sexual side effects and breast complications than dutasteride // *Int. J. Clin. Pract.* 2012. Vol. 66 (11). P. 1052–1055. doi: 10.1111/j.1742-1241.2012.03010.x.
24. Kawabe M., Shibata M.A., Sano M., Takesada Y., Tamano S., Ito N., Shirai T. Decrease of prostaglandin E2 and 5-bromo-2'-deoxyuridine labeling but not prostate tumor development by indomethacin treatment of rats given 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl and testosterone propionate // *Jpn. J. Cancer Res.* 1997. Vol. 88 (4). P. 350–355.
25. Klock T.I., Kurys P., Elbi C., Nagaich A.K., Hendarwanto A., Slagsvold T., Chang C.Y., Hager G.L., Saaticioglu F. Ligand-specific dynamics of the androgen receptor at its response element in living cells // *Mol. Cell Biol.* 2007. Vol. 27 (5). P. 1823–1843.
26. Koh E., Noda T., Kanaya J., Namiki M. Differential expression of 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase isozyme genes in prostate cancer and noncancer tissues // *Prostate.* 2002. Vol. 53 (2). P. 154–159.
27. Korpai M., Korn J.M., Gao X., Rakiec D.P., Ruddy D.A., Doshi S., Yuan J., Kovats S.G., Kim S., Cooke V.G., Monahan J.E., Stegmeier F., Roberts T.M., Sellers W.R., Zhou W., Zhu P. An F876L mutation in androgen receptor confers genetic and phenotypic resistance to MDV3100 (enzalutamide) // *Cancer Discov.* 2013. Vol. 3 (9). P. 1030–1043. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0142.
28. Krishnan A.V., Zhao X.Y., Swami S., Brive L., Peehl D.M., Ely K.R., Feldman D. A glucocorticoid-responsive mutant androgen receptor exhibits unique ligand specificity: therapeutic implications for androgen-independent prostate cancer // *Endocrinology.* 2002. Vol. 143 (5). P. 1889–1900.
29. Lacy J.M., Kyprianou N. A tale of two trials: The impact of 5alpha-reductase inhibition on prostate cancer (Review) // *Oncol. Lett.* 2014. Vol. 8 (4). P. 1391–1396. doi: 10.3892/ol.2014.2388.
30. Li R., Evalul K., Sharma K.K., Chang K.H., Yoshimoto J., Liu J., Auchus R.J., Sharifi N. Abiraterone inhibits 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase: a rationale for increasing drug exposure in castration-resistant prostate cancer // *Clin. Cancer Res.* 2012. Vol. 18 (13). P. 3571–3579. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0908.
31. Liedtke A.J., Adeniji A.O., Chen M., Byrns M.C., Jin Y., Christianson D.W., Marnett L.J., Penning T.M. Development of potent and selective indomethacin analogues for the inhibition of AKR1C3 (Type 5 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase/prostaglandin F synthase) in castrate-resistant prostate cancer // *J. Med. Chem.* 2013. Vol. 56 (6). P. 2429–2446. doi: 10.1021/jm3017656.
32. Lin T.H., Lee S.O., Niu Y., Xu D., Liang L., Li L., Yeh S.D., Fujimoto N., Yeh S., Chang C. Differential androgen deprivation therapies with anti-androgens casodex/bicalutamide or MDV3100/Enzalutamide versus anti-androgen receptor ASC-J9(R) Lead to promotion versus suppression of prostate cancer metastasis // *J. Biol. Chem.* 2013. Vol. 288 (27). P. 19359–19369. doi: 10.1074/jbc.M113.477216.
33. Masiello D., Cheng S., Buble G.J., Lu M.L., Balk S.P. Bicalutamide functions as an androgen receptor antagonist by assembly of a transcriptionally inactive receptor // *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277 (29). P. 26321–26326.
34. Mezynski J., Pezaro C., Bianchini D., Zivi A., Sandhu S., Baikady B., Sarvadikar A., Maier G., Reid A.H., Mulick Cassidy A., Olmos D., Attard G., de Bono J. Antitumor activity of docetaxel following treatment with the CYP17A1 inhibitor abiraterone: clinical evidence for cross-resistance? // *Ann. Oncol.* 2012. Vol. 23 (11). P. 2943–2947. doi: 10.1093/annonc/mds119.
35. Montgomery R.B., Mostaghel E.A., Vessella R., Hess D.L., Kalhorn T.F., Higano C.S., True L.D., Nelson P.S. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth // *Cancer Res.* 2008. 68 (11). P. 4447–4454. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0249.
36. Nickel J.C., Gilling P., Tammela T.L., Morrill B., Wilson T.H., Rittmaster R.S. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS) // *BJU Int.* 2011. Vol. 108 (3). P. 388–394. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10195.x.
37. Oskarsson A., Spatafora C., Tringali C., Andersson A.O. Inhibition of CYP17A1 activity by resveratrol, piceatannol, and synthetic resveratrol analogs // *Prostate.* 2014. Vol. 74 (8). P. 839–851. doi: 10.1002/pros.22801.
38. Payton S. Prostate cancer: mortality unaffected by finasteride treatment // *Nat. Rev. Urol.* 2013. Vol. 10 (10). P. 551. doi: 10.1038/nrurol.2013.203.

39. Pinsky P., Parnes H., Ford L. Estimating rates of true high-grade disease in the prostate cancer prevention trial // *Cancer Prev. Res. (Phila)*. 2008. Vol. 1 (3). P. 182–186. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-07-0007.
40. Preston M.A., Wilson K.M., Markt S.C., Ge R., Morash C., Stampfer M.J., Loda M., Giovannucci E., Mucci L.A., Olumi A.F. 5 α -Reductase inhibitors and risk of high-grade or lethal prostate cancer // *JAMA Intern. Med.* 2014. Vol. 174 (8). P. 1301–1307. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.1600.
41. Rafferty S.W., Eisner J.R., Moore W.R., Schotzinger R.J., Hoekstra W.J. Highly-selective 4-(1,2,3-triazole)-based P450c17 α 17,20-lyase inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014. Vol. 24 (11). P. 2444–2447. doi: 10.1016/j.bmcl.2014.04.024.
42. Rathkopf D., Liu G., Carducci M.A., Eisenberger M.A., Anand A., Morris M.J., Slovin S.F., Sasaki Y., Takahashi S., Ozono S., Fung N.K., Cheng S., Gan J., Gottardis M., Obermeier M.T., Reddy J., Zhang S., Vakkalagadda B.J., Alland L., Wilding G., Scher H.I. Phase I dose-escalation study of the novel antiandrogen BMS-641988 in patients with castration-resistant prostate cancer // *Clin. Cancer Res.* 2011. Vol. 17 (4). P. 880–887. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2955.
43. Richards J., Lim A.C., Hay C.W., Taylor A.E., Wingate A., Nowakowska K., Pezaro C., Carreira S., Goodall J., Arlt W., McEwan I.J., de Bono J.S., Attard G. Interactions of abiraterone, eplerenone, and prednisolone with wild-type and mutant androgen receptor: a rationale for increasing abiraterone exposure or combining with MDV3100 // *Cancer Res.* 2012. Vol. 72 (9). P. 2176–2182. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3980.
44. Sartor A.O., Tangen C.M., Hussain M.H., Eisenberger M.A., Parab M., Fontana J.A., Chapman R.A., Mills G.M., Raghavan D., Crawford E.D. Antiandrogen withdrawal in castrate-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group trial (SWOG 9426) // *Cancer*. 2008. Vol. 112 (11). P. 2393–2400. doi: 10.1002/ncr.23473.
45. Saylor P.J. Prostate cancer: The androgen receptor remains front and centre // *Natl. Rev. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 10 (3): P. 126–128. doi: 10.1038/nrclinonc.2013.14.
46. Sharifi N., McPhaul M.J., Auchus R.J. Getting from here to there – mechanisms and limitations to the activation of the androgen receptor in castration-resistant prostate cancer // *J. Investig. Med.* 2010. Vol. 58 (8). P. 938–944. doi: 10.2311/JIM.0b013e3181ff6bb8.
47. Small E.J., Halabi S., Dawson N.A., Stadler W.M., Rini B.I., Picus J., Gable P., Torti F.M., Kaplan E., Vogelzang N.J. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583) // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22 (6). P. 1025–1033.
48. Stanbrough M., Bubley G.J., Ross K., Golub T.R., Rubin M.A., Penning T.M., Febbo P.G., Balk S.P. Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer // *Cancer Res.* 2006. Vol. 66 (5). P. 2815–2825. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4000.
49. Suzman D.L., Lubner B., Schweizer M.T., Nadal R., Antonarakis E.S. Clinical activity of enzalutamide versus docetaxel in men with castration-resistant prostate cancer progressing after abiraterone // *Prostate*. 2014. Vol. 74 (13). P. 1278–1285. doi: 10.1002/pros.22844.
50. Thomas L.N., Douglas R.C., Rittmaster R.S., Too C.K. Overexpression of 5 α -reductase type 1 increases sensitivity of prostate cancer cells to low concentrations of testosterone // *Prostate*. 2009. Vol. 69 (6). P. 595–602. doi: 10.1002/pros.20911.
51. Titus M.A., Schell M.J., Lih F.B., Tomer K.B., Mohler J.L. Testosterone and dihydrotestosterone tissue levels in recurrent prostate cancer // *Clin. Cancer Res.* 2005. Vol. 11 (13). P. 4653–4657. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0525.
52. Toren P., Kim S., Cordonnier T., Crafter C., Davies B.R., Fazli L., Gleave M.E., Zoubeidi A. Combination AZD5363 with Enzalutamide Significantly Delays Enzalutamide-resistant Prostate Cancer in Preclinical Models // *Eur. Urol.* 2014. pii: S0302-2838(14)00748-9. doi: 10.1016/j.eururo.2014.08.006.
53. Tran C., Ouk S., Clegg N.J., Chen Y., Watson P.A., Arora V., Wongvipat J., Smith-Jones P.M., Yoo D., Kwon A., Wasielewska T., Welsbie D., Chen C.D., Higano C.S., Beer T.M., Hung D.T., Scher H.I., Jung M.E., Sawyers C.L. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer // *Science*. 2009. Vol. 324 (5928). P. 787–790. doi: 10.1126/science.1168175.
54. van Soest R.J., van Royen M.E., de Morree E.S., Moll J.M., Teubel W., Wiemer E.A., Mathijssen R.H., de Wit R., van Weerden W.M. Cross-resistance between taxanes and new hormonal agents abiraterone and enzalutamide may affect drug sequence choices in metastatic castration-resistant prostate cancer // *Eur. J. Cancer*. 2013. Vol. 49 (18). P. 3821–3830. doi: 10.1016/j.ejca.2013.09.026.
55. Yamaoka M., Hara T., Hitaka T., Kaku T., Takeuchi T., Takahashi J., Asahi S., Miki H., Tasaka A., Kusaka M. Orteronel (TAK-700), a novel non-steroidal 17,20-lyase inhibitor: effects on steroid synthesis in human and monkey adrenal cells and serum steroid levels in cynomolgus monkeys // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2012. Vol. 129 (3–5). P. 115–128. doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.01.001.
56. Yuan X., Cai C., Chen S., Chen S., Yu Z., Balk S.P. Androgen receptor functions in castration-resistant prostate cancer and mechanisms of resistance to new agents targeting the androgen axis // *Oncogene*. 2014. Vol. 33 (22). P. 2815–2825. doi: 10.1038/onc.2013.235.

Поступила 10.11.14