

综述

MicroRNA在去势抵抗性前列腺癌中的作用

廖妍琪^{1,2}, 张宏明^{1,2}, 连继勤¹, 杨明珍^{1*}⁽¹⁾陆军军医大学药学与检验医学系临床生物化学教研室, 重庆 400038;⁽²⁾陆军军医大学基础医学院学员二十队, 重庆 400038)

摘要: 去势抵抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer, CRPC)是男性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一, 发生机制主要受雄激素受体(androgen receptor, AR)依赖性信号通路和AR非依赖性信号通路调控。MiRNA可靶向AR相关基因、AR剪接异构体从而调控AR信号, 直接调控肿瘤细胞增殖分化、凋亡抵抗、端粒维持、DNA损伤修复、细胞自噬等相关信号通路, 在CRPC中可能具有重要调节作用。本文主要针对miRNA调节AR依赖性和AR非依赖性信号通路在CRPC发生发展中的作用进行综述, 为CRPC诊断、治疗、预后和预防靶点提供新的思路。

关键词: 去势抵抗性前列腺癌; miRNA; 雄激素受体

Roles of microRNA in castration-resistant prostate cancer

LIAO Yanqi^{1,2}, ZHANG Hongming^{1,2}, LIAN Jiqin¹, YANG Mingzhen^{1*}⁽¹⁾Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Pharmacy and Laboratory Medicine,Army Medical University, Chongqing 400038, China; ⁽²⁾No.20 Squadron, College of

Basic Medicine, Army Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Castration-resistant prostate cancer (CRPC) is one of the most common malignancies of male reproductive system, and its pathogenesis is mainly regulated by androgen receptor (AR)-dependent and AR-independent signaling pathways. MicroRNAs can target AR-related genes and AR variants to regulate AR signaling, or directly regulate proliferation, differentiation, apoptosis resistance, telomere maintenance, DNA damage repair, cell autophagy and other related signaling pathways of tumor cells, which may play an important regulatory role in CRPC. This paper mainly reviews the role of microRNAs in regulating the regulation of AR-dependent and AR-independent signaling pathways in the occurrence and development of CRPC, providing new thoughts for the diagnosis, treatment, prognosis and prevention targets of CRPC.

Key Words: CRPC; microRNA; androgen receptor

前列腺癌全球发病率位于男性恶性肿瘤前两位。我国男性前列腺癌发病率及死亡率均逐年上升并有加速趋势。低至中等复发风险的局限性前列腺癌患者, 在早期发现并治疗后的10年总存活率通常达99%^[1]。雄激素剥夺疗法(androgen

deprivation therapy, ADT)是治疗中晚期前列腺癌的主要手段, 但大多数患者经14~30个月的雄激素剥夺治疗后逐渐进展为去势抵抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer, CRPC), 平均生存期缩短9~18个月^[2]。CRPC对雄激素剥夺治疗

收稿日期: 2023-09-04

基金项目: 重庆市自然科学基金面上项目(cstc2021jcyj-msxmX0318)

第一作者: E-mail: 781344046@qq.com

*通信作者: E-mail: yangmingzhen0807@126.com

敏感性显著降低, 药物去势和抗雄激素治疗的内分泌药物不能完全阻断病情进展。内分泌药物治疗效果差的CRPC患者中microRNA(miRNA)异常表达, 对CRPC的发生发展存在重要意义。这为探寻CRPC发生机制及新的治疗靶点提供了可能。CRPC的发生机制主要分为雄激素受体(androgen receptor, AR)依赖性和AR非依赖性两类。本文将针对miRNA在CRPC发生中的作用进行综述。

1 MiRNA在肿瘤中的作用

MiRNA是由一系列核糖核酸酶Ⅲ内切酶和转运蛋白等在细胞核和细胞质内加工完成的短链非编码RNA, 可通过形成RNA诱导的沉默复合物来抑制翻译或降解mRNA, 是生命过程的重要调控分子。通常, 在肿瘤细胞中, miRNA成熟体或前体表达水平异常。例如: miR-331-3p在鼻咽癌患者中下调, 促进肿瘤细胞增殖, 而miR-21、miR-155等在实体瘤和恶性血液肿瘤中上调, 促进肿瘤的发生^[3]。

除miRNA自身表达失调可能导致肿瘤发生发展外, miRNA之间的相互作用也与肿瘤的发生发展有关。在细胞核内的miRNA可直接识别另一miRNA基因的初级转录产物的位点, 抑制后者miRNA的产生, 如miR-424、miR-503识别miR-9基因初级转录产物, 下调miR-9, 抑制miR-9维持细胞不分化的能力, 维持癌细胞的生长。两条成熟的miRNA也可直接形成互补序列。如miR-107与miR-let-7互补, 抑制成熟miR-let-7的功能, miR-let-7是一种肿瘤抑制因子, 它被抑制会导致下游肿瘤发生发展^[4]。MiRNA之间还可通过调控转录因子或者靶mRNA的转录产物进行间接的相互作用, 在肿瘤中发挥作用。例如: miR-20a的负反馈调节环, miR-20a上调抑制转录因子早期2因子(early 2 factor, E2F)产生, E2F减少反而降低了miR-20a的表达, 抑制细胞凋亡, 维持癌细胞的生长; 在上皮性卵巢癌中, miR-98-5p通过靶向切丁酶基因的mRNA转录产物, 调节miR-152的表达, miR-152下调可维持癌细胞形态并促进肿瘤耐药^[4]。

2 CRPC发生机制

CRPC在前列腺癌去势治疗的条件下进展^[5], 其机制主要分为AR依赖性和AR非依赖性两类。前者主要涉及AR基因突变、异常扩增或剪接异构体表达等原因^[6], 后者主要涉及凋亡抵抗^[7]、端粒维持机制^[8]、DNA损伤修复通路异常和细胞自噬^[9]等相关机制。

2.1 AR依赖性途径

2.1.1 AR基因突变

阿比特龙和恩杂鲁胺的临床疗效证明了AR轴在CRPC中仍有活性^[10], 是CRPC发生的重要驱动因素。男性AR基因位于染色体Xq11-12处, 具有DNA结合结构域、反式激活所需的N末端结构域及配体结构域等^[11]。有研究发现, 10%~30% CRPC病例发生AR基因突变。突变主要发生在配体结构域^[12], 点突变的关键位点包括: 与氟他胺耐药相关的877位苏氨酸(T)突变为丙氨酸(A)^[13]; 与比卡鲁胺耐药相关的741位色氨酸(W)突变为亮氨酸(L)或者半胱氨酸(C)^[14]; 与恩杂鲁胺耐药相关的876位苯丙氨酸(F)突变为亮氨酸(L), 这种突变可在长期使用恩杂鲁胺治疗中自发产生^[15]。在前列腺癌治疗中, 虽然肾上腺和睾丸等合成雄激素的途径被阻断, 但随着AR发生突变, 突变的AR对类固醇激素的特异性增高。即使雄激素处于低水平, AR也能结合雄激素推动CRPC发生, 并在CRPC阶段保持活性, 持续发挥信号转导功能^[16]。

2.1.2 AR剪接异构体表达

AR基因缺乏配体结合域可产生组成型活性雄激素受体剪接异构体(AR-variants, AR-Vs)^[17]。雄激素受体剪接异构体主要包括AR-V3、AR-V7、AR-V9等^[16], AR-V7在CRPC中高表达, 是CRPC发生的重要因素, 与临床高侵袭性相关^[18]。有研究显示, 在不同CRPC细胞株和临床样本中, AR-V7顺反子存在显著差异, 可调节CRPC进展相关的靶基因, 如同源框蛋白B13(homeobox protein B13, HOXB13)与AR-V7结合可上调癌基因^[19], 促进CRPC进展。

2.1.3 AR活性异常

大多数中晚期前列腺癌患者经雄激素剥夺治疗发展为CRPC后, AR仍具活性。有研究发现, 雄激

素剥夺疗法可增加氧化应激反应, 反应过程中产生的活性氧可增强AR信号并诱导炎性细胞因子产生, 进一步放大AR信号, 促进CRPC发生^[20]。还有研究表明, 生长因子受体结合蛋白10(growth factor receptor bound protein 10, GRB10)促进蛋白磷酸酶2A(protein phosphatase 2A, PP2A)降解, 抑制磷酸化AR的去磷酸化过程, 维持AR信号传导, 促进CRPC发生^[21]。

2.2 AR非依赖性途径

AR活性下降和完全缺乏AR表达是一个连续过程。AR活性的丧失与性别决定区Y框蛋白2(sex determining region Y-box 2, SOX2)、Zeste同源物增强子2(enhancer of Zeste homolog 2, EZH2)调节表观遗传改变有关^[22]。另外, 基于AR依赖性途径开发的AR信号靶向药物的长期给药也可导致CRPC细胞不表达AR^[23]。在AR丢失和AR非依赖性途径激活后, AR依赖性CRPC转变为AR非依赖性CRPC。

2.2.1 凋亡抵抗

B淋巴细胞瘤-2基因(B-cell lymphoma-2, BCL-2)可通过调节线粒体外膜的通透性, 发挥抗凋亡作用。有研究发现, 前列腺癌中NIMA相关激酶6(NIMA-related kinase 6, NEK6)是CRPC发生发展中高表达的中心激酶, 敲除或抑制NEK6可降低BCL-2表达, 促进细胞凋亡^[24]。泛素-特异性蛋白酶33(ubiquitin-specific proteases 33, USP33)也在前列腺癌细胞中过表达, 可抑制CRPC治疗过程中多烯紫杉醇诱导的细胞凋亡, 促进CRPC的发生^[25]。

2.2.2 端粒维持

在AR失活诱导端粒DNA损伤的CRPC细胞中, 共济失调毛细血管扩张突变基因(ataxia telangiectasia-mutated gene, ATM)抑制剂可阻断细胞的端粒DNA损伤修复过程, 促进细胞死亡^[8], 提示端粒维持机制也可能与CRPC发生相关。端粒维持机制包括端粒酶和端粒延长替代通路(alternative lengthening of telomeres, ALT)两种途径。Mangosh等^[26]发现, 在AR非依赖性CRPC中SLX4IP过表达, SLX4IP过表达可促进ALT途径, 维持肿瘤细胞持续复制, 促进CRPC发生。另外, 端粒维持所必需的基因端粒重复序列结合因子1(telomeric repeat binding factor 1, TERF1)的表达也可能促进

CRPC发生^[27]。

2.2.3 DNA损伤修复

人乳腺癌易感蛋白2(breast cancer susceptibility protein 2, BRCA2)是维持基因组完整性所必需的DNA双链断裂修复因子, ATM是DNA损伤修复(DNA-damage-repair, DDR)的关键调节因子。有统计结果显示, 在转移性前列腺癌、CRPC及转移性CRPC患者中, BRCA2和ATM的突变率最高^[28]。除此之外, 通过基因测序发现, 还有其他DDR相关基因, 如磷酸酶与张力蛋白同源物基因(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome10, PTEN)的突变可能与CRPC转移有关^[29]。

2.2.4 细胞自噬

有研究显示, CRPC中上调的赖氨酸去甲基化酶4B(lysine demethylase 4B, KDM4B)可通过激活细胞自噬来促进CRPC细胞增殖^[30]。另外, 还有氮通透酶调节因子2(nitrogen permeability enzyme regulatory factor 2, NPRL2)通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)途径调节细胞自噬^[31]、Krüppel样因子5(Krüppel like factor 5, KLF5)下调细胞自噬^[32]等机制促进CRPC发生及耐药。

3 MiRNA在CRPC发生发展中的调控作用

MiRNA表达改变涉及下游基因表达过程的一系列改变, 与许多人类疾病的发生发展相关。在CRPC中, miRNA可靶向AR相关基因、AR剪接异构体, 调控AR信号和调控肿瘤细胞增殖、凋亡、端粒维持、DNA损伤修复、自噬等重要信号通路。现已有多种miRNA被证明在CRPC中差异表达, 调控CRPC发生的AR依赖途径与AR非依赖途径。

3.1 MiRNA与CRPC AR依赖性途径

3.1.1 MiRNA调控AR信号

AR信号通路异常激活是前列腺癌患者接受雄激素剥夺疗法后进展为CRPC的主要原因之一, 而miRNA可能是影响ADT抗性的主要AR调节因子。研究发现, miRNA作为短链非编码RNA, 可通过多个信号通路调控AR信号。如CRPC中过表达的miR-148通过直接靶向磷酸肌醇3激酶相互作用蛋

白1(phosphoinositide-3-kinase adaptor protein 1, PIK3AP1), 负调节磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B, PI3K/AKT)通路, 致PI3K和AR通路相互作用, 促进CRPC进展^[33]。MiR-331-3p在前列腺癌中低表达, 可增强酪氨酸激酶受体2(erb-b2 receptor tyrosine kinase 2, ERBB2)表达, 促进PI3K/AKT信号转导通路和AR信号转导通路, 促进CRPC发生^[33]。MiR-149则可以靶向PI3K/AKT1信号通路的关键调节因子AKT1来降低其活性, 促进CRPC细胞凋亡并抑制AR的表达^[34]。Yu等^[35]发现, 二十碳五烯酸可诱导前列腺癌中miR-378高表达, 下调激肽释放酶基因活性, 以阻断AR信号通路, 抑制前列腺癌细胞增殖和CRPC的发生。MiR-200a则通过抑制含溴结构域蛋白4(bromodomain-containing protein 4, BRD4)介导的AR信号激活来抑制CRPC的发展^[36]。而miR-205过表达可通过靶向丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号并与AR的3'非编码区结合而降低AR转录水平^[33]。MiRNA还可调控AR剪接异构体, Naiki-Ito等^[37]发现, 利用木犀草素上调miR-8080可降低AR-V7表达水平, 诱导人前列腺癌细胞凋亡, 抑制CRPC发生发展。

3.1.2 AR与miRNA的相互作用

此外, miRNA还可与AR相互作用, miRNA调节AR的同时, AR亦可诱导或抑制miRNA表达水平, 导致靶基因异常表达, 促进CRPC发生^[33]。Gui等^[38]发现, miR-221/222通过促进细胞周期G₁/S期转变, 与靶标HECTD2结合, 维持CRPC的增殖能力。而miR-221/222活性受AR影响, 一旦CRPC中AR过表达, 就会发生miR-221/222下调, 同时miR-221/222也是AR的抑制分子, miR-221/222下调, AR过表达又促进CRPC发生。Rönnau等^[39]分析发现, 低雄激素环境中CRPC相关miRNA表达可被AR-Vs特异性激活, 相较于原发性前列腺癌组织, CRPC组织中miR-3195、miR-3687、miR-4417均上调。雄激素处理后的miR-3687和miR-4417表达水平降低, miR-3687过表达减少了细胞迁移和细胞侵袭, miR-3195过表达促进了细胞迁移, 参与前列腺癌发生和进展为CRPC。

3.2 MiRNA与CRPC AR非依赖性发生途径

3.2.1 MiRNA与凋亡抵抗

MiRNA通过AR非依赖性途径促进或抑制CRPC发生, 大多与细胞增殖及凋亡信号通路相关。BCL-2家族是细胞凋亡信号转导途径中关键的凋亡调节因子, 可与BCL-2家族的BCL-X1、BCL-Xs、BAX等形成同源蛋白二聚体, 作为细胞凋亡信号通路上的分子开关。Zhao等^[40]发现, miR-29b-3p可靶向酪氨酸3单加氧酶/色氨酸5单加氧酶激活蛋白ε(tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein epsilon polypeptide, YWHAЕ) 3'非编码区并抑制YWHAЕ表达, 显著增加BAX/BCL-2比率, 抑制晚期前列腺癌细胞增殖。白介素-24(interleukin-24, IL-24)是一个抑制肿瘤细胞生长、诱导凋亡的新型抑癌基因, 通常经Janus激酶-信号转导子与转录激活子(Janus kinase-signal transducer and activator of transcription, JAK-STAT)信号通路诱导凋亡。有研究观察到, 在CRPC中miR-4719和miR-6756-5p过表达, 通过破坏IL-24 3'非编码区的稳定性, 参与IL-24的转录后修饰, 缩短IL-24半衰期, 显著降低前列腺癌细胞中的IL-24表达^[41], 促进CRPC发生。Xia等^[42]发现, miR-200b-3p和miR-200c-3p的表达与前列腺癌组织中蛋白激酶a的Ⅱ型β调节亚单位的表达呈负相关, 在转移性CRPC中, miR-200b-3p和miR-200c-3p上调, 蛋白激酶a的Ⅱ型β调节亚单位显著下调, 抑制细胞凋亡, 促进细胞增殖和CRPC发生。

3.2.2 MiRNA与端粒维持

MiRNA在CRPC中还可参与端粒维持机制的调节。有研究表明, *TERF1*是端粒维持所必需的基因, 同时是miR-155的靶点。MiR-155可上调TERF1表达, 促进前列腺癌进展为CRPC^[27]。

3.2.3 MiRNA与DNA损伤修复

*ATM*基因编码的蛋白激酶是DNA损伤修复的主要调节因子, 通过蛋白质磷酸化诱导DNA损伤反应, 包括细胞周期检查点、DNA修复、衰老和凋亡。Yin等^[43]发现, 40%神经内分泌性前列腺癌患者和20% CRPC患者中v-myc髓细胞组织增生病毒相关癌基因(v-myc myelocytomatosis viral related oncogene, *N-Myc*)发生了扩增。N-Myc扩增可导致

前列腺癌细胞对ADT产生抗性, 也就是逃避ADT诱导的细胞衰老(ADT-induced senescence, ADIS)过程。而ADIS过程需要ATM的参与。当N-Myc在CRPC阶段过表达时, 通过下调miR-421(miR-421可抑制ATM表达)促进CRPC进展。

3.2.4 MiRNA与细胞自噬

MiRNA还能通过调节细胞自噬信号通路调控CRPC的发生。Chen等^[44]发现, 高剂量二氢睾酮通过宿主基因BCL-2的转录调控来抑制circRNA-BCL-2的表达, 被抑制的circRNA-BCL-2可改变miR-198表达, 通过结合自噬/苊氯素1调节因子1 (autophagy/beclin-1 regulator 1, AMBRA1) mRNA的3'非编码区调节AMBRA1表达, 通过circRNA-BCL-2/miR-198/AMBRA1信号传导通路导致自噬性细胞死亡, 抑制恩杂鲁胺耐药CRPC的生长。

4 总结与展望

目前认为, 前列腺癌进入CRPC阶段后, 雄激素及其受体信号通路轴仍对CRPC的生存和发展有重要作用。因此, 以雄激素及其受体靶点仍然是目前CRPC治疗的重要方向。醋酸阿比特龙、恩杂鲁胺等药物一定程度上延长了CRPC患者的生存期, 但在用药后可能发生雄激素受体突变或剪接异构, 导致疗效再次下降, 限制患者预后进一步改善^[45]。其他药物如多西他赛, 一定程度上阻止了CRPC的发展, 但亦有化疗耐药问题^[46]。因此, 探寻新的治疗靶点和应用机制是抑制去势CRPC进展的迫切需要。

现已知多种miRNA在CRPC发生发展的信号通路中发挥调控作用。AR依赖性的miR-148、miR-221/222、miR-3195、miR-205促进CRPC发生, 而miR-149、miR-378、miR-200a、miR-8080、miR-3687抑制CRPC发生; AR非依赖性的miR-331-3p、miR-4719、miR-6756-5p、miR-200b-3p/200c-3p、miR-421、miR-155促进CRPC发生, miR-29b-3p、miR-198则抑制CRPC发生。其分子机制多样, 涉及调控AR信号转导、凋亡抵抗、端粒维持、DNA损伤修复和细胞自噬等。此外, 还有多种miRNA被证明参与调控前列腺癌致癌靶标, 如抑癌基因p53、p63、生长因子、肿瘤坏死因子、低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)、Wnt信号通路

等^[47]。MiRNA有望成为CRPC潜在的诊断生物标志, 并可能成为前列腺癌的治疗策略, 阻止前列腺癌进展, 为ADT耐药进入CRPC提供新思路。

然而, 目前对miRNA在CRPC发生发展中的具体机制研究, 多局限于某一miRNA对靶mRNA的调控作用。MiRNA之间的直接或间接相互作用亦是肿瘤发生发展中的重要原因^[4]。在今后的研究中可进一步探索miRNA之间的相互作用在CRPC发生发展中的影响。这也将利于为CRPC诊断、治疗与预后评估等提供更多的可能策略。此外, 尽管现已证明多种miRNA在CRPC中表达水平发生变化, 可调节CRPC发生相关信号通路, 但miRNA调节CRPC的相关研究现仅限于细胞水平, 在临床应用中的问题尚未完全明确。除阐明miRNA与CRPC发生机制的相关性研究外, 治疗时改变miRNA水平是否会导致下游信号通路引发新的问题, 临床上如何快速检测CRPC患者异常miRNA水平及其靶点以达到针对性治疗的目的, 如何施行个体化治疗等问题还有待解决。因此, 未来miRNA分子对CRPC的诊断、治疗和预后作用仍需要进一步规范的临床研究来证实其效用。

参考文献

- [1] Rebello RJ, Oing C, Knudsen KE, et al. Prostate cancer. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 9
- [2] Akaza H, Onozawa M, Hinotsu S. Prostate cancer trends in Asia. *World J Urol*, 2017, 35(6): 859-865
- [3] Ali Syeda Z, Langden SS, Munkhzul C, et al. Regulatory mechanism of microRNA expression in cancer. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1723
- [4] Hill M, Tran N. miRNA interplay: mechanisms and consequences in cancer. *Dis model Mech*, 2021, 14(4): dmm047662
- [5] Vellky JE, Ricke WA. Development and prevalence of castration-resistant prostate cancer subtypes. *Neoplasia*, 2020, 22(11): 566-575
- [6] Lin Y, Tan H, Yu G, et al. Molecular mechanisms of noncoding RNA in the occurrence of castration-resistant prostate cancer. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1305
- [7] Huang Y, Jiang X, Liang X, et al. Molecular and cellular mechanisms of castration resistant prostate cancer. *Oncol Lett*, 2018, 15(5): 6063-6076
- [8] Reddy V, Iskander A, Hwang C, et al. Castration-resistant prostate cancer: androgen receptor inactivation induces

- telomere DNA damage, and damage response inhibition leads to cell death. *PLoS One*, 2019, 14(5): e0211090
- [9] Verma S, Prajapati KS, Kushwaha PP, et al. Resistance to second generation antiandrogens in prostate cancer: pathways and mechanisms. *Cancer Drug Resist*, 2020, 3(4): 742-761
- [10] Fujita K, Nonomura N. Role of androgen receptor in prostate cancer: a review. *World J Mens Health*, 2019, 37(3): 288-295
- [11] Van-Duyne G, Blair IA, Sprenger C, et al. The androgen receptor. *Vitam Horm*, 2023, 123: 439-481
- [12] Uo T, Plymate SR, Sprenger CC. Allosteric alterations in the androgen receptor and activity in prostate cancer. *Endocr Relat Cancer*, 2017, 24(9): R335-R348
- [13] Steketee K, Timmerman L, Ziel-van der Made ACJ, et al. Broadened ligand responsiveness of androgen receptor mutants obtained by random amino acid substitution of H874 and mutation hot spot T877 in prostate cancer. *Int J Cancer*, 2002, 100(3): 309-317
- [14] Otsuka T, Iguchi K, Fukami K, et al. Androgen receptor W741C and T877A mutations in AIDL cells, an androgen-independent subline of prostate cancer LNCaP cells. *Tumor Biol*, 2011, 32(6): 1097-1102
- [15] Balbas MD, Evans MJ, Hosfield DJ, et al. Overcoming mutation-based resistance to antiandrogens with rational drug design. *Elife*, 2013, 2: e00499
- [16] Kallio HML, Hieta R, Latonen L, et al. Constitutively active androgen receptor splice variants AR-V3, AR-V7 and AR-V9 are co-expressed in castration-resistant prostate cancer metastases. *Br J Cancer*, 2018, 119(3): 347-356
- [17] Hung CL, Liu HH, Fu CW, et al. Targeting androgen receptor and the variants by an orally bioavailable proteolysis targeting chimera compound in castration resistant prostate cancer. *EBioMedicine*, 2023, 90: 104500
- [18] Park HK, Lim SD, Kwon GY. mRNA expressions of androgen receptor and its variants in matched hormone-sensitive and castration-resistant prostate cancer. *Scand J Urology*, 2019, 53(6): 365-371
- [19] Chen Z, Wu D, Thomas-Ahner JM, et al. Diverse AR-V7 cistromes in castration-resistant prostate cancer are governed by HoxB13. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(26): 6810-6815
- [20] Mondal D, Narwani D, Notta S, et al. Oxidative stress and redox signaling in CRPC progression: therapeutic potential of clinically-tested Nrf2-activators. *Cancer Drug Resist*, 2020, 4(1): 96-124
- [21] Hao J, Ci X, Wang Y, et al. GRB10 sustains AR activity by interacting with PP2A in prostate cancer cells. *Int J Cancer*, 2021, 148(2): 469-480
- [22] Labrecque MP, Alumkal JJ, Coleman IM, et al. The heterogeneity of prostate cancers lacking AR activity will require diverse treatment approaches. *Endocr Relat Cancer*, 2021, 28(8): T51-T66
- [23] Makino T, Izumi K, Mizokami A. Undesirable status of prostate cancer cells after intensive inhibition of AR signaling: post-AR era of CRPC treatment. *Biomedicines*, 2021, 9(4): 414
- [24] Pavan ICB, Basei FL, Severino MB, et al. NEK6 regulates redox balance and DNA damage response in DU-145 prostate cancer cells. *Cells*, 2023, 12(2): 256
- [25] Guo F, Zhang C, Wang F, et al. Deubiquitinating enzyme USP33 restrains docetaxel-induced apoptosis via stabilizing the phosphatase DUSP1 in prostate cancer. *Cell Death Differ*, 2020, 27(6): 1938-1951
- [26] Mangosh TL, Awadallah WN, Grabowska MM, et al. SLX4IP promotes telomere maintenance in androgen receptor-independent castration-resistant prostate cancer through ALT-like telomeric PML localization. *Mol Cancer Res*, 2021, 19(2): 301-316
- [27] dos Santos GA, Viana NI, Pimenta R, et al. Prognostic value of TERF1 expression in prostate cancer. *J Egypt Natl Canc Inst*, 2021, 33(1): 24
- [28] Lang S, Swift S, White H, et al. A systematic review of the prevalence of DNA damage response gene mutations in prostate cancer. *Int J Oncol*, 2019, 55(3): 597-616
- [29] Gong Y, Fan L, Fei X, et al. Targeted next-generation sequencing reveals heterogenous genomic features in viscera metastatic prostate cancer. *J Urol*, 2021, 206(2): 279-288
- [30] Sha J, Han Q, Chi C, et al. Upregulated KDM4B promotes prostate cancer cell proliferation by activating autophagy. *J Cell Physiol*, 2020, 235(3): 2129-2138
- [31] Luo S, Shao L, Chen Z, et al. NPRL2 promotes docetaxel chemoresistance in castration resistant prostate cancer cells by regulating autophagy through the mTOR pathway. *Exp Cell Res*, 2020, 390(2): 111981
- [32] Jia J, Zhang HB, Shi Q, et al. KLF5 downregulation desensitizes castration-resistant prostate cancer cells to docetaxel by increasing BECN1 expression and inducing cell autophagy. *Theranostics*, 2019, 9(19): 5464-5477
- [33] Ebrahimi S, Hashemy SI, Sahebkar A, et al. MicroRNA regulation of androgen receptor in castration-resistant prostate cancer: premises, promises, and potentials. *Curr Med Pharmacol*, 2021, 14(4): 559-569
- [34] Zhao J, Li Q, Feng B, et al. MicroRNA-149 inhibits cancer cell malignant phenotype by regulating Akt1 in C4-2 CRPC cell line. *Oncol Rep*, 2021, 46(6): 258
- [35] Yu KJ, Ji DY, Hsieh ML, et al. EPA modulates KLK genes via miR-378: a potential therapy in prostate cancer.

- [Cancers](#), 2022, 14(11): 2813
- [36] Guan H, You Z, Wang C, et al. MicroRNA-200a suppresses prostate cancer progression through BRD4/AR signaling pathway. [Cancer Med](#), 2019, 8(4): 1474-1485
- [37] Naiki-Ito A, Naiki T, Kato H, et al. Recruitment of miR-8080 by luteolin inhibits androgen receptor splice variant 7 expression in castration-resistant prostate cancer. [Carcinogenesis](#), 2020, 41(8): 1145-1157
- [38] Gui B, Hsieh CL, Kantoff PW, et al. Androgen receptor-mediated downregulation of microRNA-221 and -222 in castration-resistant prostate cancer. [PLoS One](#), 2017, 12(9): e0184166
- [39] Rønnau CGH, Fussek S, Smit FP, et al. Upregulation of miR-3195, miR-3687 and miR-4417 is associated with castration-resistant prostate cancer. [World J Urol](#), 2021, 39(10): 3789-3797
- [40] Zhao J, Ma X, Xu H. miR-29b-3p inhibits 22Rv1 prostate cancer cell proliferation through the YWHA/BCL-2 regulatory axis. [Oncol Lett](#), 2022, 24(2): 289
- [41] Das D, Persaud L, Sauane M. MicroRNA-4719 and microRNA-6756-5p correlate with castration-resistant prostate cancer progression through interleukin-24 regulation. [ncRNA](#), 2019, 5(1): 10
- [42] Xia L, Han Q, Chi C, et al. Transcriptional regulation of PRKAR2B by miR-200b-3p/200c-3p and XBP1 in human prostate cancer. [Biomed Pharmacother](#), 2020, 124: 109863
- [43] Yin Y, Xu L, Chang Y, et al. N-Myc promotes therapeutic resistance development of neuroendocrine prostate cancer by differentially regulating miR-421/ATM pathway. [Mol Cancer](#), 2019, 18(1): 11
- [44] Chen L, Sun Y, Tang M, et al. High-dose-androgen-induced autophagic cell death to suppress the enzalutamide-resistant prostate cancer growth via altering the circRNA-BCL2/miRNA-198/AMBRA1 signaling. [Cell Death Discov](#), 2022, 8(1): 128
- [45] Zhang T, Karsh LI, Nissenblatt MJ, et al. Androgen receptor splice variant, AR-V7, as a biomarker of resistance to androgen axis-targeted therapies in advanced prostate cancer. [Clin Genitourinary Cancer](#), 2020, 18(1): 1-10
- [46] Summers N, Vanderpuye-Orgle J, Reinhart M, et al. Efficacy and safety of post-docetaxel therapies in metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review of the literature. [Curr Med Res Opin](#), 2017, 33(11): 1995-2008
- [47] Fernandez N, Chavarriaga J, Ayala P, et al. MicroRNAs as potential liquid biopsy biomarker for patients with castration-resistant prostate cancer. [Res Rep Urol](#), 2022, 14: 63-70