

DOI: 10.13376/j.cblls/2015176

文章编号: 1004-0374(2015)10-1268-06

AR在膀胱癌发生发展中作用的研究进展

宋婷婷¹, 何天宇¹, 赵越², 王春玉^{2*}

(1 中国医科大学七年制, 沈阳 110122; 2 中国医科大学基础医学院, 卫生部细胞生物学重点实验室, 教育部医学细胞生物学重点实验室, 染色质生物学研究室, 沈阳 110122)

摘要: 雄激素受体 (androgen receptor, AR) 是依赖配体活化的转录因子, 同时也是类固醇激素受体超家族中的一员, 参与靶细胞的增殖和分化。膀胱癌是存在较大性别差异的肿瘤之一。一些数据表明, AR 在膀胱癌的进程中发挥重要作用, 并部分解释了膀胱癌在不同性别存在差异的原因, 但具体机制远不如其在前列腺癌中的机制明确。主要综述几个与 AR 有重要联系并参与膀胱癌发生发展的分子, 阐述 AR 介导基因转录及 AR 辅调节因子在膀胱癌中的作用及机制, 为膀胱癌的诊断和治疗提供新的思路和靶点。

关键词: 雄激素受体; 膀胱癌; 转录调控; 辅调节因子; 性别差异

中图分类号: Q75; R737.14 **文献标志码:** A

The role of androgen receptor in bladder cancer progression

SONG Ting-Ting¹, HE Tian-Yu¹, ZHAO Yue², WANG Chun-Yu^{2*}

(1 Seven-year Postgraduate, China Medical University, Shenyang 110122, China; 2 Laboratory of Chromatin Biology, Department of Cell Biology, Key Laboratory of Public Health of China, Department of Medical Cell Biology of Ministry of Education, China Medical University, Shenyang 110122, China)

Abstract: Androgen receptor (AR) is a member of nuclear receptor superfamily. AR acts as a transcription factor in a ligand-dependent manner, involving in the proliferation and differentiation of target cells. Bladder cancer is one of the tumors with sex disparity in the cancer incidence. A body of evidence suggests that AR plays an important role in bladder cancer progression, and its function may contribute to the dissimilarity of bladder cancer incidence in two sexes. However, the detailed mechanisms of AR action in bladder cancer are still unclear as those in prostate cancer. Here, we review several molecules related to AR and apparently involved in the development and progression of bladder cancer. We would try to clarify the functions and mechanisms of AR-induced transactivation and co-regulators of AR in bladder cancer and to provide new diagnostic and therapeutic targets for bladder cancer.

Key words: androgen receptor; bladder cancer; gene transcription; co-regulators; sex disparity

膀胱癌是泌尿生殖系最常见的肿瘤之一, 也是存在较大性别差异的肿瘤之一。在美国, 膀胱癌位列男性最常见肿瘤的第四位。膀胱癌发病率呈现明显性别差异, 男性发病率是女性的3倍^[1]。同时, 肿瘤表现也具有性别差异, 女性患者的肿瘤更具有侵袭性同时预后也较男性差^[2]。目前, 虽然已知吸烟和工业化学接触是诱发膀胱癌的最危险因素, 这在某种程度上解释了性别差异的原因, 但并不能完全解释, 因为在消除这些已知致癌物后, 这种性别差异仍然存在。由于膀胱在胚胎发育过程中与前列

腺共同来源于尿生殖窦, 并且在人正常及癌变的膀胱中均检测到了雄激素受体 (androgen receptor, AR) 的存在, 这明显提示了雄激素和 AR 在膀胱中的潜在作用。目前, 大量的研究也已经证实了雄激素及

收稿日期: 2015-04-23; 修回日期: 2015-09-15

基金项目: 国家自然科学基金项目(31171259, 31271364, 31401115); 国家重点基础研究发展计划(“973”项目)(2013CB945200); 教育部科学技术研究项目(213008a)

*通信作者: E-mail: wangchunyu-cmu@hotmail.com;
Tel: 024-31939077

AR 与膀胱癌的发生发展密切相关^[3], 但对其具体作用机制的了解还很有限。本文综述近年来关于 AR 在膀胱癌领域的研究进展, 阐述 AR 在膀胱癌发生发展中的作用。

1 AR的结构与功能

1.1 AR的正常结构和功能

AR 是配体依赖性转录因子, 同时也是类固醇激素受体超家族中的一员。AR 有 4 个功能区。(1) 包括含有转录活性区域 AF1(activation function-1) 的 N 末端结构域 (NH2-terminal domain, NTD)。它可以介导非配体依赖激活的转录, 也可以招募共调节因子。(2) 高度保守的 DNA 结合结构域 (DNA binding domain, DBD), 其中包含两个锌指结构, 参与对 DNA 的识别、二聚化和稳定。(3) 铰链区 (hinge region), 参与调节 AR 的核转位。(4) C 末端配体结合结构域 (ligand binding domain, LBD), 含有第二个转录活性区域 AF2 (activation function-2), 参与调节配体依赖的转录活性。AR 未与受体结合前与热休克蛋白 (heat shock protein, HSP) 结合存在, 处于非活化状态。当 AR 与睾酮或是双氢睾酮 (5 α -dihydroxytestosterone, DHT) 结合时, AR 构象改变, 释放 HSP, 与雄激素形成二聚体, 并暴露出核定位信号, 随之与核输入蛋白, 如核输入蛋白 α 结合, 形成的核输入复合体促进雄激素 -AR 二聚体转移入核, 与靶基因启动子或增强子上的雄激素反应元件 (androgen responsive elements, ARE) 结合^[4], 并招募更多的蛋白质, 如通用转录因子、RNA 聚合酶 II、辅助调节因子等, 形成复合物, 增强或抑制靶基因的转录^[5], 进而调控细胞的生长、分泌、分化、存活等生物学功能。

另外有研究者认为存在膜 AR 或是膜结合 AR, 通过激活第二信使, 介导重要的细胞功能, 而在这个过程中 AR 并非以转录因子的角色发挥作用。研究发现, AR 可直接作用并激活 c-Src 酪氨酸激酶, 参与细胞内快速信号级联反应。目前已发现在前列腺癌细胞等多种细胞中, AR 可以这种非基因组信号模式激活 Raf-1/ERK、MAPK 等通路, 并进而可能通过对 AR 或 AR 共调节因子的磷酸化作用影响 AR 介导的转录^[6-8]。

1.2 AR的异常结构与膀胱癌

目前已发现 AR 基因存在多种突变形式, 编码出的 AR 具有异常结构和功能, 参与多种疾病的发生发展^[9], 但是对于 AR 突变与膀胱癌的关系, 并

没有太多报道。AR 基因含有 8 个外显子。外显子 1 是高度多态的微卫星灶, 其中含有 CAG 短串联重复 (short-tandem repeat, STR) 序列, 编码位于 AR 的 N 末端转录活性区域的多聚谷氨酰胺链。已发现 STR 长度与 AR 转录活性逆相关。Teng 等^[3] 实验发现, 膀胱癌细胞相比正常细胞, CAG 重复结构更短, 提示较短的 CAG STR 增加了患膀胱癌的风险, AR 基因 CAG 重复结构的长短变化可能参与膀胱癌的发生。

2 AR在膀胱癌中的表达

AR 不仅在生殖组织中高表达, 如睾丸、前列腺、卵巢等, 也在一些非生殖组织中表达, 包括膀胱、肌肉、肺、脂肪组织等^[10]。有关 AR 在膀胱癌中表达率的报道, 不同的研究结果有所差异^[1-2, 11-14], 但大体上都显示出 AR 在超过一半的膀胱癌中表达。然而, 对于 AR 表达状态是否可以作为膀胱癌的预后因素, 还存在争议。有研究发现, 在患有膀胱癌的患者中, 相比于 AR 阴性患者, AR 阳性的患者趋于有更高的复发率、转移率, 因此, 可以认为 AR 能够作为膀胱癌的预后因素^[2, 15]; 但也有研究表示, AR 的表达水平并不影响膀胱癌患者无复发生存期或无进展生存期, AR 阳性患者和阴性患者在死亡率、死亡时间、复发时间方面无显著的差异, 也无法证明 AR 表达在膀胱癌中有重要预后作用^[12-13, 16]。

另外, 关于 AR 的表达水平与膀胱癌临床病理特征之间的关系, 研究结果也相差较大。Boorjian 等^[1] 发现, AR 在膀胱癌中的表达随肿瘤病理分期的升高而降低, AR 表达的缺失与侵袭性膀胱癌有关, 但是与肿瘤分级却没有明显的关系。Shiota 等^[17] 却认为, AR mRNA 的表达水平不仅与膀胱癌分期呈逆相关, 而且也与肿瘤分级和扩散逆相关。在研究中, 他们利用定量实时 PCR 法检测 AR 表达水平, 结果发现 AR 在侵袭性膀胱癌、高恶性程度膀胱癌和转移性膀胱癌中的表达分别比非侵袭性、低恶性、无转移的膀胱癌更低。其他小组也得出与上述类似的结果^[2, 12-13]。然而, 也有研究得出完全相反的结果, 他们声称在研究过程中并没有观察到 AR 蛋白表达随着肿瘤病理分期以及分级的增加而减少, 实验数据也并没有提示 AR 表达的缺失与侵袭性膀胱癌有关^[16]。据分析, 这种实验结果的差异可能与所选取的实验对象、样本大小、所采取的测量方法、检测环境不同有关^[17]。另外, 有些研究发现相对于正常细胞, 膀胱癌细胞中 AR 的表达显著降低^[12, 18]。

3 AR在膀胱癌中的作用

Miyamoto 等^[15]利用 AR 敲除的小鼠模型做研究,发现 92% 野生型雄性小鼠和 42% 野生型雌性小鼠在 *N*-丁基-*N*-(4-羟丁基)亚硝胺(*N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl) nitrosamine, BBN) 的刺激下最终发展成了膀胱癌,而 AR 敲除的雄、雌性小鼠都没有发展成膀胱癌。另有多次实验发现,通过雄激素阻断或是人为手段使功能性 AR 水平降低,如利用 AR-siRNA 干扰技术、AR 降解增强子 ASC-J9 等,都能减少或延缓 BBN 诱导的膀胱癌发生^[15,19-20]。另外,在 AR 表达阳性的膀胱癌中,雄激素和 AR 信号都能促进癌细胞生长,而进行雄激素阻断、AR 沉默或拮抗都导致细胞生长抑制,转移能力降低,增殖水平降低,凋亡水平升高等^[17,21-22]。以上结果说明,雄激素和 AR 在膀胱癌的发生、发展过程中都充当了重要角色。到目前为止,已有相当多的研究揭示了 AR 在前列腺癌中的作用机制,但是对于 AR 信号调节膀胱癌发生发展的作用机制,人们所了解的还很有限。以下,总结几个已报道的参与膀胱癌发生发展并与 AR 有重要联系的分子。

3.1 CD24

CD24 是一种低相对分子质量、高度糖基化的蛋白质,由 27 个氨基酸组成,通过糖基磷脂酰肌醇黏附在细胞膜上。CD24 可在多种肿瘤细胞表面高表达,包括膀胱癌,并且在膀胱癌的发生和转移中发挥重要的作用^[23-25]。CD24 高表达与淋巴血管侵袭过程高度相关^[23],也在膀胱癌向肺转移过程中起关键作用^[26]。另外,CD24 的表达与膀胱癌的预后紧密相关。更高的 CD24 表达水平提示预后不良,可能有更高的膀胱癌复发率^[23,27]。Overdevest 等^[25]通过研究发现,CD24 受雄激素调节,并发现在 CD24 转录起始位点上游 1.5 kb 左右存在 ARE。雄激素活化 AR 后,两者形成二聚体,转位入核,与 ARE 结合形成复合物,并活化 CD24 启动子活性,促进其转录。同时,实验发现,CD24 缺失抑制肿瘤发生和转移的效果在男性中更明显,这种性别差异的其中一种原因可能是 CD24 在男性膀胱癌中发挥的作用比女性更重要。鉴于 CD24 在膀胱癌的发生和转移过程充当重要角色,而且其转录受到雄激素-AR 调节,因而给人们治疗膀胱癌,特别是男性膀胱癌,提供了一个新的治疗靶点。

3.2 UGT

葡萄糖醛酸转移酶(UDP-glucuronosyl transferase,

UGT),能催化许多内源性物质和外源性物质的糖酯化,进而消除许多致癌物的致癌作用。UGT 可分为 3 个超家族,UGT1A、UGT2A 和 UGT2B。Izumi 等^[28]通过实验发现,UGT1A 在膀胱癌细胞中的表达显著低于其在良性上皮细胞中的表达。在前列腺,UGT1A 基因已被认定为是 AR 靶基因。Izumi 等的实验也证明了,雄激素通过 AR 信号下调 UGT1A 的表达,从而促进膀胱癌的发生。

3.3 p53

p53 基因是重要的抑癌基因,也是迄今为止发现的与人类肿瘤相关性最高的基因,它的突变与人类 50% 以上的恶性肿瘤的发生密切相关。它编码的蛋白质是 p53,是一种核内磷酸化蛋白,在调控细胞生长、维持基因组稳定性方面发挥重要的作用。在膀胱癌中,p53 的表达状态与癌症的分期分级紧密相关,p53 缺乏与肿瘤的发生也有密切联系,同时,p53 也是一个非常有用的预后指标^[29]。在膀胱癌中,AR 负向调节 p53 的活动。AR 可能通过转录后机制抑制 p53 在核内的聚集,或是通过与泛素连接酶 PIRH2 结合,促进 p53 的降解^[20]。PCNA 是 DNA 剪切修复过程重要的执行者,p53 可以上调它的表达。Hsu 等^[20]实验发现,AR 通过调节 p53-PCNA DNA 修复信号,调节 DNA 损伤,从而促进正常膀胱上皮的瘤性转变过程,促进膀胱癌的发生。p21 是细胞周期调节因子,p53 也可以上调它的表达。实验发现,AR 也能通过调节 p53-p21,从而调节细胞的增殖和凋亡。总之,具有功能活性的 p53 在 AR 调节膀胱癌发生发展过程中发挥重要的作用。除此之外,AR 也有可能通过调节同是 p53 家族成员的 p63 参与膀胱癌的发生发展过程。

3.4 β -catenin

连环蛋白(catenin)是一组具有相似结构的胞内蛋白,它们的氨基酸组成中都具有数个相同序列的结构域。至今为止,已经发现的连环蛋白家族至少可以分为 4 大类,即 α -catenin、 β -catenin、 γ -catenin 和 p120-catenin。 β -catenin 是 Wnt 通路的重要成分之一。大量报道表明,Wnt/ β -catenin 信号激活与膀胱癌的发生发展强烈相关。在膀胱癌中, β -catenin 的表达明显增加;敲除 β -catenin 后,膀胱癌细胞的侵袭和迁移能力明显下降,并出现明显的细胞凋亡^[30]。近来研究发现,雄激素-AR 信号通路和 Wnt/ β -catenin 信号通路有重要的交互对话,两者协同促进膀胱癌的发生和发展,这种交互作用部分解释了男性好发膀胱癌的原因^[31-32]。Li 等^[31]发现,雄激素可以通过 AR 信号

通路形成 AR/ β -catenin/TCF 复合物以活化 β -catenin, 并增强其以及其下游靶基因 c-myc 的表达。Lin 等^[32] 建立 *Msx2rtTA; tetO-Cre; β -Cat^{Ex3/+}* 三基因小鼠模型, 该小鼠体内所有的膀胱上皮细胞都能表达 β -catenin 组成性激活形式。他们通过实验发现, 细胞中 β -catenin 蛋白过表达诱导 AR 的核转位; AR 和活化的 β -catenin 协同增强膀胱癌生长; AR 通过增强 β -catenin 的转录水平以促进 Wnt/ β -catenin 诱导的膀胱癌发生。总而言之, 雄激素-AR 通路与 Wnt/ β -catenin 信号通路双向相互作用, 共同促进膀胱癌的发生发展。Jitao 等^[33] 发现, 抑制 AR 的表达会降低 TGF- β 的表达, 而 TGF- β 又下调 E-cadherin 和 β -catenin 的表达, 抑制上皮向间质转化, 从而抑制膀胱癌的发展。这提示 AR 可以诱导上皮向间质转化, 促进膀胱癌的发展。而在这个过程中, TGF- β 、 β -catenin、E-cadherin 等也发挥了重要作用。因此, 将目光投向 AR 和 β -catenin 对膀胱癌发展的协同作用, 同时调控 AR 和 β -catenin 的功能也许会给膀胱癌患者带来更多的福音。

3.5 EGF、EGFR

表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF), 是最早发现的生长因子, 对调节细胞生长、增殖、分化起着重要作用。实验发现, 属于表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 家族的 EGFR/ERBB2 在膀胱癌中过表达, 而且 EGFR 信号通路的失调在膀胱癌的发展中起重要作用^[34-35]。近来的研究发现, AR 与 EGF-EGFR 之间也相互调节, 相互作用。Zheng 等^[34] 发现雄激素激活 AR 后, 活化的 AR 上调 EGFR 和 ERBB2 两者的表达, 通过调节 EGFR/ERBB2 信号通路参与膀胱癌的发展过程。另一研究发现, EGF 结合 EGFR 后激活 MAPK 和 PI3K/AKT, 然后再作用于其下游效应器, 最后可以增强 AR 的反式激活, 促进 AR 在膀胱癌发展过程的效应, 包括促进膀胱癌细胞生长、转移、侵袭等效应^[35-36]。这种 AR 与 EGFR 之间的相互作用, 提示了靶向 AR 和 EGFR 治疗膀胱癌可能会取得更好的疗效。

3.6 Bcl-xL、MMP-9、COX-2等其他分子

Bcl-xL 是抗凋亡因子, 通过调节线粒体膜电势阻止细胞色素 c 的释放, 从而抑制凋亡。基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase 9, MMP-9) 属于基质金属蛋白酶家族, 主要功能是维持降解和重塑细胞外基质的动态平衡。MMP-9 和环氧酶-2 (cyclooxygenase, COX-2) 在膀胱癌的侵袭和转移过

程中起重要作用。实验发现转染 AR-siRNA 后, 膀胱癌细胞中 Bcl-xL 表达下降, 而 Caspase-3/7 显著增加^[37]。这提示了 AR 抑制膀胱癌细胞凋亡的部分机制。另有研究发现, AR 可以在 mRNA 和蛋白质水平上调 MMP-9 和 COX-2 的基因表达^[38]。这提示了 AR 在膀胱肿瘤发展成侵袭型和转移型肿瘤过程中充当关键角色。总而言之, AR 通过调控多种分子的功能在膀胱癌的发展中起重要作用。

4 AR辅助调节因子在膀胱癌中的作用

AR 的转录活性可以通过不同的机制接受辅助调节因子的调节。辅助调节因子包括共激活因子和共抑制因子: 共激活因子可以和 AR 直接结合并增强 AR 的转录活性, 而共抑制因子和 AR 结合后抑制 AR 的转录活性。共调节因子的表达状态或活性改变会对 AR 的转录活性产生影响。

4.1 NCOA1、NCOA2、NCOA3、CREBBP、EP300

AR 共激活因子核受体辅激活子 1 (nuclear receptor coactivator 1, NCOA1)、核受体辅激活子 2 (nuclear receptor coactivator 2, NCOA2)、核受体辅激活子 3 (nuclear receptor coactivator 3, NCOA3)、CREB 结合蛋白 (CREB binding protein, CREBBP) 和 E1A 结合蛋白 300 (E1A binding protein p300, EP300) 已在 AR 阳性膀胱癌细胞中, 甚至是一些 AR 阴性膀胱癌细胞中被检测到。这些因子具有组蛋白乙酰转移酶 (histone acetyl transferase, HAT) 活性, 可以诱导组蛋白残基的乙酰化, 从而促进 AR 介导的转录。HAT 结构域若缺失, 这些因子将失去对配体诱导的 AR 反式转录激活作用。Boorjian 等^[11] 研究发现, 在膀胱癌细胞中, 这些共激活因子不受雄激素调节, 表达水平也与 AR 表达水平无关, 这与前列腺癌中其表达依赖于雄激素的现象相反。实验也发现, AR 缺失以及 NCOA2、NCOA3、EP300 的缺失使细胞活性降低; 然而, NCOA1 和 CREBBP 的缺失却导致细胞活性的升高。此外, 实验人员在敲除 AR 表达或五种共刺激因子中任意一个后, 细胞对雄激素的反应都变得迟钝。以上提示, 这些 AR 共激活因子的表达虽然与 AR 表达水平无关, 但极可能通过调节 AR 介导的转录在雄激素介导的膀胱癌细胞的增殖过程中起重要作用, 这同时也为治疗膀胱癌提供了新的靶点。

4.2 LSD1、JMJD2A

赖氨酸特异性去甲基化酶 1A (lysine-specific demethylase 1A, LSD1/KDM1A) 和赖氨酸特异性去

甲基化酶 4A (lysine-specific demethylase 4A/Jumonji domain-containing 2A, KDM4A/JMJD2A) 是近些年被发现的 AR 辅助调节蛋白, 可以通过组蛋白赖氨酸去甲基化机制诱导染色质重构激活 AR 介导的转录。Kauffman 等^[18] 实验发现, AR 在非侵袭性膀胱癌上皮细胞中的表达水平显著低于良性的尿道上皮细胞, 而 LSD1 在非侵袭性膀胱癌中的表达水平却上升, 但是随着原发性肿瘤向侵袭性膀胱癌的进展, AR 和 LSD1 蛋白表达都显著降低。这个结果与传统认为的 AR 促进细胞增殖有所冲突, 但也提示了 AR 功能的复杂性, 并且提示在膀胱癌发生的早期, 高水平的 LSD1 也很可能通过调节 AR 转录复合物的功能来代偿 AR 表达水平低的影响。另外实验也发现, 药物抑制 LSD1 的活性却能明显抑制雄激素诱导的转录和膀胱癌细胞生长, 说明 LSD1 的作用是部分通过调节 AR 来完成的。Kauffman 等^[18] 通过实验也发现, JMJD2A 表达水平在非侵袭性膀胱癌中低于其在良性上皮细胞中的表达, 而在侵袭性膀胱癌中的表达更低, 这是与 AR 的表达协同一致的。JMJD2A 表达水平的降低与膀胱癌侵袭性表型相关, 而且与其他一些不良的组织病理现象也相关, 如淋巴血管侵袭等。同时, JMJD2A 在患者存活率方面也具有重要的预后价值。

以上研究提示了 AR 的共调节因子 LSD1 和 JMJD2A 在膀胱癌的不同发生发展阶段中具有不同的效应且可能存在复杂的作用机制。同时, 也暗示这些共调节因子具有一定的潜在预后价值, 也提示要多方面了解这些因子的作用, 通过特异性调节组蛋白赖氨酸去甲基化酶的活性来调节其功能, 从而治疗膀胱癌。

5 结语与展望

AR 在超过一半的膀胱癌中表达。尽管 AR 结构的突变或 AR 表达的变化与膀胱癌的关系并不十分明确, 大量实验研究提示, AR 促进膀胱癌的发生, 促进膀胱癌增殖, 增强膀胱癌的转移和侵袭能力, 在膀胱癌的发生和发展中发挥重要作用。近年来, AR 在膀胱癌中的作用越来越受到关注, 也发现越来越多与 AR 相关联的分子, 这些分子与细胞增殖、凋亡、侵袭、转移等密切相关。同时, 也渐渐发现多个与 AR 信号有交互作用的信号通路, 为治疗膀胱癌提供了有效的靶点和新思路。然而, 目前对 AR 作用的分子机制仍然了解不多, 如在膀胱癌中 AR 的活性是如何被调控的, AR 是通过诱导哪些重

要分子的转录发挥其功能的, AR 信号又是怎样关联膀胱癌的男女性别差异的, 等等。因而, 非常需要进一步的研究做出更透彻的解释, 为膀胱癌的治疗手段更新以及药物研发提供更多有价值的信息。

[参 考 文 献]

- [1] Boorjian S, Ugras S, Mongan NP, et al. Androgen receptor expression is inversely correlated with pathologic tumor stage in bladder cancer. *Urology*, 2004, 64(2): 383-8
- [2] Mashhadi R, Pourmand G, Kosari F, et al. Role of steroid hormone receptors in formation and progression of bladder carcinoma: a case-control study. *Urol J*, 2014, 11(6): 1968-73
- [3] Teng XY, Liu GQ, Diao XL, et al. CAG repeats in the androgen receptor gene are shorter in patients with pulmonary, esophageal or bladder carcinoma and longer in women with uterine leiomyoma. *Oncol Rep*, 2010, 23(3): 811-8
- [4] Chan SC, Dehm SM. Constitutive activity of the androgen receptor. *Adv Pharmacol*, 2014, 70: 327-66
- [5] Li Y, Izumi K, Miyamoto H. The role of the androgen receptor in the development and progression of bladder cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 2012, 42(7): 569-77
- [6] Dehm SM, Tindall DJ. Androgen receptor structural and functional elements: role and regulation in prostate cancer. *Mol Endocrinol*, 2007, 21(12): 2855-63
- [7] Foradori CD, Weiser MJ, Handa RJ. Non-genomic actions of androgens. *Front Neuroendocrinol*, 2008, 29(2): 169-81
- [8] Michels G, Hoppe UC. Rapid actions of androgens. *Front Neuroendocrinol*, 2008, 29(2): 182-98
- [9] Rahmani AH, Alzohairy M, Babiker AY, et al. Implication of androgen receptor in urinary bladder cancer: a critical mini review. *Int J Mol Epidemiol Genet*, 2013, 4(3): 150-5
- [10] Wilson CM, McPhaul MJ. A and B forms of the androgen receptor are expressed in a variety of human tissues. *Mol Cell Endocrinol*, 1996, 120(1): 51-7
- [11] Boorjian SA, Heemers HV, Frank I, et al. Expression and significance of androgen receptor coactivators in urothelial carcinoma of the bladder. *Endocr Relat Cancer*, 2009, 16(1): 123-37
- [12] Miyamoto H, Yao JL, Chau A, et al. Expression of androgen and oestrogen receptors and its prognostic significance in urothelial neoplasm of the urinary bladder. *BJU Int*, 2012, 109(11): 1716-26
- [13] Tuygun C, Kankaya D, Imamoglu A, et al. Sex-specific hormone receptors in urothelial carcinomas of the human urinary bladder: a comparative analysis of clinicopathological features and survival outcomes according to receptor expression. *Urol Oncol*, 2011, 29(1): 43-51
- [14] Zhuang YH, Blauer M, Tammela T, et al. Immunodetection of androgen receptor in human urinary bladder cancer. *Histopathology*, 1997, 30(6): 556-62
- [15] Miyamoto H, Yang Z, Chen YT, et al. Promotion of bladder cancer development and progression by androgen receptor signals. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99(7): 558-68
- [16] Mir C, Shariat SF, van der Kwast TH, et al. Loss of androgen receptor expression is not associated with pathological

- stage, grade, gender or outcome in bladder cancer: a large multi-institutional study. *BJU Int*, 2011, 108(1): 24-30
- [17] Shiota M, Takeuchi A, Yokomizo A, et al. Androgen receptor signaling regulates cell growth and vulnerability to doxorubicin in bladder cancer. *J Urol*, 2012, 188(1): 276-86
- [18] Kauffman EC, Robinson BD, Downes MJ, et al. Role of androgen receptor and associated lysine-demethylase coregulators, LSD1 and JMJD2A, in localized and advanced human bladder cancer. *Mol Carcinogen*, 2011, 50(12): 931-44
- [19] Imada S, Akaza H, Ami Y, et al. Promoting effects and mechanisms of action of androgen in bladder carcinogenesis in male rats. *Eur Urol*, 1997, 31(3): 360-4
- [20] Hsu JW, Hsu I, Xu D, et al. Decreased tumorigenesis and mortality from bladder cancer in mice lacking urothelial androgen receptor. *Am J Pathol*, 2013, 182(5): 1811-20
- [21] Johnson AM, O'Connell MJ, Miyamoto H, et al. Androgenic dependence of exophytic tumor growth in a transgenic mouse model of bladder cancer: a role for thrombospondin-1. *BMC Urol*, 2008, 8: 7
- [22] Zhai Z, Wang Z, Fu S, et al. Antitumor effects of bladder cancer-specific adenovirus carrying E1A-androgen receptor in bladder cancer. *GeneTherapy*, 2012, 19(11): 1065-74
- [23] Lee JH, Kim SH, Lee ES, et al. CD24 overexpression in cancer development and progression: a meta-analysis. *Oncol Rep*, 2009, 22(5): 1149-56
- [24] Hofner T, Macher-Goeppinger S, Klein C, et al. Expression and prognostic significance of cancer stem cell markers CD24 and CD44 in urothelial bladder cancer xenografts and patients undergoing radical cystectomy. *Urol Oncol*, 2014, 32(5): 678-86
- [25] Overdevest JB, Knubel KH, Duex JE, et al. CD24 expression is important in male urothelial tumorigenesis and metastasis in mice and is androgen regulated. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(51): E3588-96
- [26] Overdevest JB, Thomas S, Kristiansen G, et al. CD24 offers a therapeutic target for control of bladder cancer metastasis based on a requirement for lung colonization. *Cancer Res*, 2011, 71(11): 3802-11
- [27] Liu C, Zheng S, Shen H, et al. Clinical significance of CD24 as a predictor of bladder cancer recurrence. *Oncol Lett*, 2013, 6(1): 96-100
- [28] Izumi K, Zheng Y, Hsu JW, et al. Androgen receptor signals regulate UDP-glucuronosyltransferases in the urinary bladder: a potential mechanism of androgen-induced bladder carcinogenesis. *Mol Carcinogen*, 2013, 52(2): 94-102
- [29] Gao J, Huang HY, Pak J, et al. p53 deficiency provokes urothelial proliferation and synergizes with activated Hras in promoting urothelial tumorigenesis. *Oncogene*, 2004, 23(3): 687-96
- [30] Hirata H, Hinoda Y, Ueno K, et al. MicroRNA-1826 targets VEGFC, beta-catenin (CTNNB1) and MEK1 (MAP2K1) in human bladder cancer. *Carcinogenesis*, 2012, 33(1): 41-8
- [31] Li Y, Zheng Y, Izumi K, et al. Androgen activates β -catenin signaling in bladder cancer cells. *Endocr Relat Cancer*, 2013, 20(3): 293-304
- [32] Lin C, Yin Y, Stemler K, et al. Constitutive β -catenin activation induces male-specific tumorigenesis in the bladder urothelium. *Cancer Res*, 2013, 73(19): 5914-25
- [33] Jitao W, Jinchun H, Qingzuo L, et al. Androgen receptor inducing bladder cancer progression by promoting an epithelial-mesenchymal transition. *Andrologia*, 2014, 46(10): 1128-33
- [34] Zheng Y, Izumi K, Yao JL, et al. Dihydrotestosterone up-regulates the expression of epidermal growth factor receptor and ERBB2 in androgen receptor-positive bladder cancer cells. *Endocr Relat Cancer*, 2011, 18(4): 451-64
- [35] Hsieh TF, Chen CC, Ma WL, et al. Epidermal growth factor enhances androgen receptor mediated bladder cancer progression and invasion via potentiation of AR transactivation. *Oncol Rep*, 2013, 30(6): 2917-22
- [36] Izumi K, Zheng Y, Li Y, et al. Epidermal growth factor induces bladder cancer cell proliferation through activation of the androgen receptor. *Int J Oncol*, 2012, 41(5): 1587-92
- [37] Wu JT, Han BM, Yu SQ, et al. Androgen receptor is a potential therapeutic target for bladder cancer. *Urology*, 2010, 75(4): 820-7
- [38] Chen CC, Hsieh TF, Chang CH, et al. Androgen receptor promotes the migration and invasion of upper urinary tract urothelial carcinoma cells through the upregulation of MMP-9 and COX-2. *Oncol Rep*, 2013, 30(2): 979-85