Bull Cancer 2015; 102: 497–500
en ligne sur / *on line on*
www.em-consulte.com/revue/bulcan
www.sciencedirect.com

Bases de biologie moléculaire du cancer de la prostate résistant à la castration

Ludovic Doucet [1,2], Safae Terrisse [1,2], Hélène Gauthier [1], Damien Pouessel [1], Christine Le Maignan [1], Luis Teixeira [1,2], Stéphane Culine [1,2]

Reçu le 1er avril 2015
Accepté le 2 avril 2015
Disponible sur internet le : 28 mai 2015

1. AP–HP, hôpital Saint-Louis, service d'oncologie médicale, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France
2. Université Paris-Diderot, UFR de médecine, 75890 Paris cedex 18, France

Correspondance :
Ludovic Doucet, AP–HP, hôpital Saint-Louis, service d'oncologie médicale, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France.
ludovic.doucet@aphp.fr

Mots clés
Cancer de la prostate
Résistance à la castration
Récepteur aux androgènes
Biologie moléculaire

Résumé

La compréhension moléculaire du cancer de la prostate résistant à la castration a fait ces dernières années l'objet d'un changement de paradigme. Le concept d'hormono-résistance ou d'indépendance aux androgènes a disparu depuis la preuve de l'efficacité de nouveaux traitements ciblant le récepteur aux androgènes chez des patients progressant sous privation androgénique. Cela sous-tend donc que la survie des cellules cancéreuses reste dépendante des androgènes. L'objet de cette revue est de résumer l'état des connaissances sur les mécanismes développés par les cellules du cancer de la prostate pour se développer sous privation androgénique.

Keywords
Prostate cancer
Castration resistance
Androgen receptor
Molecular biology

Summary

Molecular biology of castration-resistant prostate cancer

Castration-resistant prostate cancer was subjected to a paradigm switch from hormone resistance to androgen deprivation therapy resistance during the last decade. Indeed, new therapeutics targeting the androgen receptor showed clinical efficacy in patients with progressive disease under castration. Thus, it is a proof that the AR remains a dominant driver of oncogenesis in earlier-called hormone resistant prostate cancer. This review summarizes the molecular mechanisms involved in castration-resistant prostate cancer.

Introduction

La privation androgénique ou castration est le traitement historique du cancer de la prostate métastatique depuis la découverte du lien entre androgènes et cancer de la prostate dans les années 1940 [1], qui valut le prix Nobel à C. Huggins en 1966. La survie et la croissance des cellules prostatiques cancéreuses reposent majoritairement sur l'activité du récepteur aux androgènes (RA), dont les ligands principaux sont la testostérone et son métabolite le plus actif, la dihydrotestostérone (DHT).

http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2015.04.014
© 2015 Société Française du Cancer. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

La castration résulte en une diminution drastique de la production endogène de testostérone. Le traitement historique de référence est l'ablation chirurgicale des cellules de Leydig situées dans la pulpe testiculaire, et responsables de la synthèse de la testostérone. Depuis les années 1980, les analogues de la gonadotrophine permettent la suppression non chirurgicale et réversible de la sécrétion testiculaire de testostérone [2]. Quelle que soit la méthode, la castration a une efficacité antitumorale qui n'est pas durable dans le temps. La durée médiane avant la survenue d'une résistance est de l'ordre de 18 mois [3,4]. On parle alors de cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC).

Le paysage thérapeutique du CPRC s'est profondément modifié au cours de la dernière décennie, avec l'arrivée de plusieurs molécules ayant une efficacité antitumorale se traduisant pour les patients en termes de réponse tumorale, d'amélioration de la qualité de vie et d'augmentation de la survie. D'une part, la pharmacopée cytotoxique s'est enrichie du cabazitaxel [5], analogue des taxanes, qui augmente la survie chez des patients qui ont déjà reçu du docétaxel [6]. D'autres modalités ont également été développées avec succès, tels le radium-223 [7], un radionucléide, et le sipuleucel-T [8], une immunothérapie. Surtout, le paradigme d'hormono-résistance ou d'indépendance aux androgènes s'est effacé au profit de celui de résistance à la privation androgénique. En effet, l'abiratérone [9] et l'enzalutamide [10], qui ciblent respectivement la synthèse de testostérone et le RA, ont démontré une remarquable efficacité chez des patients progressant sous privation androgénique.

Sous la pression thérapeutique induite par la suppression androgénique, se mettent en place des anomalies récurrentes qui concernent directement le RA ou influent sur la régulation de son fonctionnement et qui peuvent affecter tant les cellules tumorales que les cellules de soutien.

Le récepteur aux androgènes

Structure et fonctions physiologiques

Le RA fait partie de la famille des récepteurs nucléaires. Il est codé par un gène situé sur le chromosome X et qui est composé de 8 exons. La transcription du gène conduit à la formation d'une protéine d'environ 919 acides aminés qui comporte 4 domaines fonctionnels :

- le *N-Terminal Domain* (NTD) qui comporte un domaine de transactivation ;
- le *DNA-Binding Domain* (DBD) qui permet la liaison du RA sur des séquences spécifiques de l'ADN ;
- un domaine charnière qui comporte un signal de localisation nucléaire ;
- le *Ligand-Binding Domain* (LBD) sur lequel viennent se lier les ligands du RA et qui comporte un autre domaine de transactivation.

Le RA est présent à l'état inactif dans le cytosol, lié à des chaperons de type *Heat Shock Protein*. Il est activé par la liaison d'un ligand, le plus affin et spécifique étant la DHT. Il se sépare alors des chaperons, se dimérise et est transporté dans le noyau cellulaire où il joue un rôle de facteur de transcription, en se liant sur des séquences d'ADN spécifiques (*androgen responsive elements* ou ARE) et en recrutant des coactivateurs ou des corépresseurs de transcription. Il peut aussi se comporter lui-même comme un corégulateur de la transcription dépendante d'autres facteurs [11]. Enfin, de nombreux travaux ont relevé des interactions du RA avec des voies de signalisation cellulaires, par exemple les voies de l'EGF, du TGFβ ou du VEGF [12], de sorte qu'il peut ainsi activer la voie des MAPK [13] et de Src [14].

Rôles dans la prostate normale et cancéreuse

Le RA remplit plusieurs fonctions physiologiques au sein de la prostate. Il dirige la différentiation prostatique lors de l'embryogenèse à partir des cellules de soutien [15]. À l'âge adulte, il assure l'homéostasie de la glande prostatique en promouvant les signaux de prolifération et de survie dans les cellules épithéliales (qui assurent la synthèse du liquide séminal), où il est exprimé, et en les limitant dans les cellules de soutien, qui l'expriment peu [16]. Certains composants du liquide séminal sont sous contrôle du RA : ainsi la transcription du gène du PSA est sous la dépendance directe du RA [17]. Cette protéine est normalement sécrétée dans les lumières de la glande. Sa circulation dans le sang témoigne de lésions tissulaires (par exemple infection) ou du fonctionnement anormal de cellules prostatiques transformées.

En pathologie cancéreuse prostatique, les cellules tumorales se développent à partir des cellules épithéliales. L'analyse à haut débit de tumeurs sensibles à la castration a révélé des anomalies portant majoritairement sur les voies PI3 K, Ras/Raf et Rb [18]. On observe également des réarrangements chromosomiques avec des translocations et des protéines de fusion. Ainsi, la translocation oncogénique *TRMPSS2-ETS* pourrait être présente dans 50 % des cas [19]. La formation ainsi que l'expression de ce transcrit sont au moins en partie dépendantes des androgènes. Lors de la phase de résistance à la castration, la majorité des CPRC portent des anomalies de fonctionnement du RA [18]. Les nombreuses fonctions et voies de signalisation cellulaire activables par le RA font de ce dernier le moteur oncogénique principal de la prolifération tumorale. En revanche, les mécanismes d'altération sont variés et pour certains encore en cours de décryptage. Le RA peut être modifié quantitativement ou qualitativement, son activité régulée par des cofacteurs, son ligand principal synthétisé par les cellules tumorales ou du microenvironnement.

Les bases moléculaires de la résistance à la castration

Hyperexpression du RA

Possiblement le premier mécanisme chronologiquement impliqué car le plus fréquemment retrouvé (> 80 % des patients)

Download English Version:

https://daneshyari.com/en/article/6190163

Download Persian Version:

https://daneshyari.com/article/6190163

Daneshyari.com