

COMMUNIQUE DE PRESSE le 3 février 2021 – Clermont-Ferrand
Pour diffusion immédiate

Le statut métabolique de la prostate : un facteur clé dans l'échappement à l'hormonothérapie ?

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme. Au stade métastatique, l'hormonothérapie devient le traitement de référence. Une équipe de chercheurs du laboratoire de Génétique, reproduction et développement (GRéD - UCA / CNRS / INSERM) met en évidence le rôle majeur du métabolisme des lipides dans la réponse à la thérapie hormonale chez des modèles souris. En effet, un dysfonctionnement de ce dernier entraîne une inflammation dans la prostate suite à la thérapie hormonale et pourrait contribuer à une résistance au traitement plus rapide. Une découverte qui invite à la réflexion quant aux perspectives d'échappement thérapeutique à la stratégie hormonale chez des patients dyslipidémiques, c'est-à-dire présentant une concentration très élevée de lipides dans le sang ou dans la prostate. Les résultats de ces travaux font l'objet d'une [publication](#) dans la revue *PLOS Biology* le 7 décembre 2020.

Le cancer de la prostate : cancer le plus fréquent chez l'homme en France

Le cancer de la prostate, qui touche en priorité les hommes âgés, est un cancer fréquent avec 48 427 nouveaux cas par an répertoriés en 2017 (source Fondation pour la recherche médicale).

Il est initialement causé par la transformation de cellules de la prostate et leur multiplication anarchique jusqu'à la formation d'une tumeur maligne. Sans prise en charge précoce, celle-ci va évoluer, des cellules cancéreuses vont se détacher, migrer vers d'autres organes et développer des tumeurs secondaires (métastases). A ce stade, l'hormonothérapie devient le traitement de référence.

L'hormonothérapie, bloquer la production d'androgènes qui stimulent la tumeur

Le cancer de la prostate est un cancer dit hormono-sensible, c'est-à-dire qu'il est stimulé par les hormones masculines : les androgènes. L'hormonothérapie a pour objectif de bloquer la production de celles-ci et donc en même temps leur effet « activateur » du développement de la pathologie. Toutefois, les chercheurs du laboratoire Génétique, reproduction et développement (GRéD, Université Clermont Auvergne - CNRS - INSERM) ont mis en évidence chez un modèle souris qu'une telle thérapie pouvait déclencher un processus inflammatoire lorsque que le métabolisme des lipides présente un dysfonctionnement. Ainsi, chez des sujets au métabolisme des lipides mal régulé, l'échappement de la tumeur à la thérapie hormonale pourrait être plus précoce par rapport aux autres patients atteints du même cancer.

Un échappement à la thérapie plus rapide chez des patients au métabolisme des lipides perturbés ?

Les chercheurs ont travaillé sur des modèles de souris privées des molécules responsables de la régulation du cholestérol et des lipides (LXR pour Liver X Receptor) et ont étudié la réponse de la prostate à la privation d'androgènes. Ils démontrent que chez les sujets privés de LXR, la castration induit une inflammation chronique de la prostate (fig1). Cette dernière est consécutive à un dysfonctionnement des cellules immunitaires

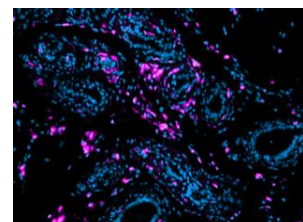


Fig 1 Accumulation excessive de cellules immunitaires (marquage CD45 en rose) dans le tissu prostatique d'une souris dépourvue de récepteur LXR signant une inflammation anormale de la glande (©Institut GRéD)

présentes dans la prostate. Ainsi, les mécanismes d'immuno-surveillance de cette glande sont mis en défaut, ce qui conduit à la formation de lésions cancéreuses.

En conclusion, les récepteurs LXRs contrôlent l'inflammation dans le tissu prostatique et leur absence ou dysfonctionnement contribue à l'émergence de tumeurs chez la souris traitée par hormonothérapie. Autrement dit, dans un contexte de modification de l'homéostasie du cholestérol, il existe un terrain favorable au développement de résistance vis à vis de l'hormonothérapie par un dérèglement de l'immuno-surveillance de la prostate. De ce fait, chez des patients présentant une dyslipidémie, se pose la question de l'apparition plus précoce d'un échappement à la thérapie hormonale.

Source

Ces travaux ont fait l'objet d'une publication dans la revue PLOS Biology : Bousset L, Septier A, Bunay J, Voisin A, Guiton R, et al. (2020) Absence of nuclear receptors LXRs impairs immune response to androgen deprivation and leads to prostate neoplasia. PLOS Biology 18(12): e3000948. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000948>

Pour en savoir plus

Sur le laboratoire GReD : <https://www.gred-clermont.fr/>

Contacts

Chercheur du GReD	Presse
Silvère BARON Maître de conférences Université Clermont Auvergne silvere.baron@uca.fr	Camille ARNAUD Chargée de communication scientifique Université Clermont Auvergne communication-scientifique@uca.fr