► Le cancer de la prostate constitue un problème sanitaire majeur puisqu'il représente le cancer le plus fréquent chez l'homme de plus de 50 ans et la troisième cause de décès par cancer chez l'homme. Le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate avancé repose sur une castration médicale ayant pour conséquence une déprivation androgénique. L'émergence de mutations, ou de variants d'épissage, du récepteur des androgènes est cependant une caractéristique de l'histoire naturelle du cancer de la prostate. Cette revue se focalise sur les variants constitutivement actifs du récepteur des androgènes, responsables de la résistance de la tumeur à la castration médicale. ◀

Signalisation des androgènes et cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est le cancer masculin le plus fréquent en Europe et aux États-Unis. Il se situe au 1^{er} rang des cancers incidents chez l'homme de plus de 50 ans, loin devant les cancers du poumon et du côlon-rectum. Le taux d'incidence, standardisé en France en 2011, était équivalent à 97,7 pour 100 000 hommes, situant la France parmi les pays à fort taux d'incidence. Le taux de mortalité était de 10,5 pour 100 000 hommes, illustrant le fait que le cancer de la prostate représente la 3^e cause de décès par cancer chez l'homme, ce qui en fait actuellement un problème de santé publique majeur [1].

D'un point de vue physiologique, le développement, la croissance et la fonction de la prostate reposent sur la voie de signalisation des androgènes, dont fait partie la testostérone. La testostérone d'origine testiculaire, ou issue de la conversion de précurseurs surrénaliens tels que la déhydroépiandrostérone (DHEA) et l'androstènedione, est convertie en 5 α -dihydrotestostérone (DHT) par l'enzyme 5 α -réductase, au niveau des tissus

Variants du récepteur des androgènes dans le cancer de la prostate

Edwige Schreyer¹, Philippe Barthélémy^{1,3},
Félicie Cottard², Pauline Ould Madi-Berthélémy¹,
Frédérique Schaff-Wendling^{1,3},
Jean-Emmanuel Kurtz^{1,3}, Jocelyn Céraline^{1,3}

¹ Université de Strasbourg, Inserm, VSDSC UMR-S 1113, IGBMC, 1, rue Laurent Fries, BP 10142, 67404 Illkirch Cedex, France.

² Department of urology, Center for Clinical research, University Freiburg Medical Center, Breisacherstrasse 66, D-79106 Freiburg, Allemagne.

³ Service d'oncologie et d'hématologie, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France.

ceraline@unistra.fr

cibles. Pour exercer son action, la DHT se fixe au récepteur des androgènes (RA), un facteur de transcription androgéno-dépendant, membre de la famille des récepteurs des hormones stéroïdes et de la superfamille des récepteurs nucléaires [2]. L'expression du RA est documentée à tous les stades d'évolution du cancer de la prostate, jouant ainsi un rôle-clé dans la prolifération et la survie des cellules cancéreuses prostatiques [3, 4] (→).

(→) Voir la Synthèse de F. Labrie et al., m/s n° 10, octobre 2003, page 910

Structure et fonction du récepteur des androgènes

Les fonctions de contrôle androgéno-dépendant de l'expression de gènes sont portées par les quatre domaines fonctionnels du RA : le domaine N-terminal (NTD), intrinsèquement désordonné, contenant la fonction d'activation transcriptionnelle AF-1 ; le domaine de liaison à l'ADN (DBD), très conservé, assurant la reconnaissance d'éléments de réponse aux androgènes (ARE) ; le domaine de liaison au ligand (LBD) contenant la fonction d'activation transcriptionnelle AF-2 ligand-dépendante ; et la région charnière (RC) entre le DBD et le LBD, qui contient le signal de localisation nucléaire [2] (Figure 1).

En l'absence de ligand, la stabilité du RA dans le cytoplasme est assurée par un complexe de protéines chaperonnes incluant les protéines de réponse au choc thermique (*heat shock proteins*, HSP) HSP40, HSP70 et HSP90, ainsi que les protéines co-chaperonnes p23, FKBP-4 (FK506

Figure 1. Structure moléculaire du gène codant la protéine du récepteur des androgènes (RA).

Le gène du RA est localisé sur le bras long du chromosome X et contient 8 exons. Domaines de la protéine : NTD : domaine amino-terminal ; AF-1 : fonction de transactivation 1 ; DBD : domaine de liaison à l'ADN ; RC : région charnière ; LBD : domaine de liaison du ligand ; AF-2 : fonction de transactivation 2.

binding protein 4) et SGTA (small glutamine-rich tetratricopeptide repeat-containing protein alpha). HSP90 permet le maintien d'une structure conformationnelle assurant une grande affinité du RA pour son ligand naturel, la dihydrotestostérone (DHT). La liaison de la DHT à son récepteur aboutit à la dissociation de HSP90 et au recrutement de HSP27 qui favorise la translocation nucléaire du RA, puis sa fixation aux ARE présents au niveau du promoteur et des régions activatrices en amont des gènes cibles [5]. Cette voie de signalisation correspond à la voie génomique, classique (ou canonique), du RA. Néanmoins, une autre voie de signalisation du RA existe, la voie non génomique. Dans cette dernière, le RA demeure dans le cytoplasme après la stimulation androgénique et active d'autres voies de signalisation intracellulaires convergeant vers la voie ERK (extracellular signal-regulated kinase), puis, en aval, à l'activation de facteurs de transcription (Figure 2) [6].

Hormonothérapie du cancer de la prostate

Le cancer de la prostate étant androgéno-dépendant, la première ligne de traitement pour les patients atteints à des stades avancés consiste en une privation androgénique par castration médicale [7]. Ce traitement vise à supprimer la production d'androgènes testiculaires, soit par désensibilisation des récepteurs hypophysaires de la gonadolibérine (LHRH), au moyen d'agonistes de la LHRH à action prolongée, soit par blocage direct des récepteurs hypophysaires de la LHRH, au moyen d'antagonistes de cette dernière (Dégairelix, Firmagon®). Afin de bloquer la contribution des précurseurs surrénaliens, la castration est, en plus, couplée à des anti-androgènes qui sont des antagonistes stéroïdiens, comme l'acétate de cyprotérone, ou non stéroïdiens, comme le flutamide, le nilutamide et le bicalutamide [8]. Une seconde génération d'anti-androgènes non stéroïdiens, comme l'enzalutamide, a été développée ces dernières années [9]. L'enzalutamide présente une affinité accrue pour le RA, limite le transport nucléaire, altère la liaison de l'ADN aux ARE et le recrutement de coactivateurs [9]. Le blocage androgénique complet consiste également en un couplage de la castration à un inhibiteur de la voie de biosynthèse des androgènes, comme l'acétate d'abi-

ratérone. Cette molécule est un inhibiteur sélectif et irréversible du cytochrome CYP17A1 (aussi appelé 17 α hydroxylase/17,20 desmolase), une enzyme clé de la voie de biosynthèse de la testostérone aux niveaux testiculaire, surrénalien mais aussi intratumoral [10].

Résistance à la castration

La résistance à la castration est définie par la reprise évolutive, biologique et/ou clinique, du cancer malgré une castration efficace. Bien que 80 % des patients répondent à la première ligne d'hormonothérapie, tous présentent une reprise évolutive survenant avec un délai très variable après la mise en place de la castration. Des mécanismes RA-indépendants comme la substitution du RA par le récepteur des glucocorticoïdes [11], l'activation de voies mitogéniques, et la surexpression de la cycline D1, peuvent conduire à une résistance à la castration [12]. La surexpression de facteurs anti-apoptotiques, comme Bcl2 (B-cell lymphoma 2), TP53INP1 (tumor protein P53 inducible nuclear protein 1) et HSP27 est également associée à la résistance à la castration [13].

La résistance à la castration est notamment due à la sélection d'événements moléculaires à l'origine du maintien des activités du RA en dépit des faibles taux d'androgènes produits par la castration. Ces événements se subdivisent classiquement en mécanismes dits ligand-dépendants et ligand-indépendants. Les cellules cancéreuses prostatiques peuvent ainsi contourner la castration en augmentant la synthèse paracrine de DHT au sein du stroma tumoral, à partir de la testostérone circulante [14]. Les cellules cancéreuses prostatiques peuvent également acquérir une hypersensibilité aux androgènes, par une surexpression du RA. Une amplification du gène du RA a été mise en évidence

Figure 2. Voies de signalisation génomique (A) et non génomique (B) du récepteur des androgènes (RA). En l'absence de ligand, le RA est maintenu sous une forme inactive dans le cytoplasme, lié à des protéines chaperonnes de choc thermique (HSP). Les modifications conformationnelles du RA suite à la liaison du ligand entraînent la dissociation des protéines chaperonnes. Les activités génomiques du RA requièrent des modifications post-traductionnelles, la translocation nucléaire du RA, la reconnaissance d'éléments de réponse aux androgènes, et le recrutement de cofacteurs aboutissant ainsi au contrôle de l'expression de gènes cibles. Dans le mode d'action non génomique, une fois activé dans le cytoplasme suite à la liaison du ligand, le RA active des cascades de signalisation cytoplasmiques convergeant vers la voie ERK et l'activation en aval de facteurs de transcription. Les étoiles rouges représentent les modifications post-traductionnelle. DHT : dihydrotestostérone ; ERK : *extracellular signal-regulated kinases* ; FT : facteur de transcription ; MAPK : *mitogen-activated protein kinase* ; PI3K : phosphoinositide 3-kinase ; PKC : protéine kinase C ; RAF1 : *v-raf-1 murine leukemia viral oncogene homolog 1* ; Src : proto-oncogène codant la tyrosine kinase Src.

dans 25-30 % des cancers de la prostate au stade de résistance à la castration [15]. L'augmentation de l'expression du RA peut également résulter d'une absence de sa dégradation à la suite d'une mutation du gène *SPOP* (*Speckle-type POZ protein*) qui code une ubiquitine ligase E3 [16]. La synergie avec des voies de signalisation dépendantes de facteurs de croissance, comme l'IGF-1 (facteur de croissance insulino-mimétique de type 1), le FGF7 (facteur de croissance des fibroblastes 7), l'EGF (facteur de croissance épidermique), le LHRH, les neuropeptides, et l'IL-6 (interleukine-6), ainsi que la modification du mode d'action des coactivateurs et des corépresseurs, sont susceptibles d'aboutir à la transactivation du RA en dépit des taux faibles résiduels d'androgènes circulants [17]. Un autre mécanisme récurrent, associé à la résistance à la castration, est l'émergence de formes mutées ou de variants d'épissage du RA [18].

Mutations ponctuelles du RA

Le gène du RA étant localisé sur le chromosome X en position q11-14, son expression est monoallélique chez les hommes. Il est donc raisonnable d'imaginer que toute mutation affectant les fonctions du RA dans une cellule donnée puisse induire un changement de phénotype. Si une perte de fonction est généralement attribuée aux mutations, ou altérations génétiques, touchant le RA dans le syndrome d'insensibilité aux androgènes (SIA), les mutations « gain de fonction » sont prépondérantes dans le cancer de la prostate. Ainsi, la région charnière et le LBD représentent des points chauds avec près de 45 % des mutations

décrites dans la littérature [19]. Ces mutations ont pour caractéristique majeure de modifier la poche de liaison du ligand formée par les résidus L702, N7056, Q712, Q739, W742, M750, et T878. De façon intéressante, les mutations L702H, W742C, H875Y et T878A représentent à elles seules près de 15 à 20 % des mutations du RA décrites dans le cancer de la prostate résistant à la castration. Ces mutations étendent la spécificité de reconnaissance du RA à d'autres stéroïdes. Ainsi, la mutation T878A augmente l'affinité du RA pour la progestérone et la médroxyprogestérone [20]. Certaines de ces mutations permettent la reconnaissance d'un composé à action anti-androgénique comme un agoniste [18, 21]. La mutation T878A est d'ailleurs retrouvée chez 40 % des patients traités par blocage androgénique complet et utilisant le flutamide comme antagoniste. Des données récentes montrent l'implication de la mutation T878A dans la résistance à l'acétate d'abiratéron via la modification de la voie de biosynthèse des androgènes en faveur de la synthèse de progestérone à la suite de l'inhibition de CYP17A1. Les mutations du RA peuvent également être à l'origine d'une résistance aux nouveaux anti-androgènes. Ainsi, la mutation F876L, touchant le résidu phénylalanine en position 876, près de la poche de liaison du ligand, confère une résistance *in vitro* et *in vivo* à l'enzalutamide et à l'ARN-509, deux anti-androgènes de seconde génération [22].

Mutations non-sens et variants d'épissage du RA

De nombreux variants¹ du RA, se caractérisant par l'absence de la région carboxy-terminale, ont été décrits dans le cancer de la prostate résistant à la castration. Ces variants peuvent être générés par clivage protéolytique du RA par la calpaïne 2, une protéase dépendante du calcium. Ce mécanisme a été mis en évidence dans des cellules de la lignée cancéreuse prostatique humaine 22RV1 [23]. À noter que le niveau d'expression de la calpaïne 2 est en effet plus élevé dans des cancers de la prostate métastatiques, en comparaison à des cancers localisés [24]. La présence de ces variants tronqués de la région C-terminale peut également s'expliquer par des mutations non-sens au niveau de l'exon 4 du gène du récepteur. Ces mutations provoquent l'apparition de codons *stop* prématurés au niveau de la région charnière ou de la partie proximale du LBD [25, 26]. Enfin, des épissages alternatifs des transcrits du RA produisent également des formes tronquées du récepteur [24]. Ces cinq dernières années, 17 variants tronqués du RA, issus de ces épissages alternatifs, ont ainsi été identifiés dans plusieurs lignées cellulaires ou modèles de xénogreffes de cancer de la prostate, ainsi que dans des échantillons isolés de patients (Figure 3). Parmi ces variants d'épissage, les variants AR-V7 et AR-V567es ont été particulièrement étudiés, notamment en raison de la disponibilité d'anticorps spécifiques qui ont permis l'étude de leur expression par immunohistochimie dans des échantillons tumoraux provenant de patients. Deux mécanismes moléculaires conduisent à l'expression de ces

variants. Le premier consiste en un réarrangement au niveau du locus du gène du RA. Le deuxième repose sur une modification de l'expression de certains gènes du complexe protéique impliqué dans l'épissage, comme hnRNP A1 (*heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1*), DDX39A et DDX39B (*DExD-Box helicase 39A et 39B*) [27-29].

Tous les variants d'épissage du RA délétés de la partie C-terminale ne présentent pas nécessairement une activité androgéno-indépendante constitutive. En effet, seuls les variants possédant un signal de localisation nucléaire (NLS) sur la protéine présentent cette caractéristique. Le NLS bipartite du RA, au niveau des exons 3 et 4, peut en effet être conservé, comme c'est le cas pour le variant ARV567es, ou un NLS peut être apporté par la séquence intronique retenue. Cependant, le variant AR-V7 constitue une exception. Il présente en effet une localisation nucléaire et une activité constitutive ligand indépendante et ce, en l'absence même de signal de translocation nucléaire.

Plusieurs données concordantes montrent une augmentation sous castration de l'expression des variants d'épissage au cours du temps [30]. Des taux très faibles de variants du RA ont ainsi été détectés dans les tissus prostatiques non cancéreux, de même que dans les formes localisées de cancer de la prostate, avant toute hormonothérapie, alors que ces taux sont bien plus élevés au stade de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration. Le rapport entre les variants courts (tronqués) du RA et la forme sauvage du récepteur évolue donc au cours du temps.

Propriétés fonctionnelles des variants du RA délétés du domaine carboxy-terminal

La sélection positive de variants du RA à activité transcriptionnelle ligand-indépendante est un paradigme de mécanisme de résistance du cancer de la prostate à la castration. Ces variants sont initialement exprimés dans des tumeurs primaires, mais leur expression est augmentée dans les métastases osseuses isolées de patients résistants à la castration [31]. Leurs effets sur la croissance des cellules cancéreuses prostatiques, dans un environnement appauvri en androgènes, ont été démontrés *in vitro* et *in vivo* [32]. En pratique clinique, les études se concentrent essentiellement sur le variant AR-V7. Sa détection dans les cellules cancéreuses prostatiques circulantes a été corrélée à une résistance à l'enzalutamide et à l'abiratéron [33]. Toutefois, cette observation a

¹ Le terme générique *variant* désigne ici des néo-protéines issues de modifications post-transcriptionnelles ou produites par des gènes mutés ou des transcrits alternatifs.

Figure 3. Origine des variants constitutivement actifs du récepteur des androgènes (RA). Les variants constitutivement actifs du RA peuvent provenir d'une mutation ponctuelle non-sens conduisant à un codon stop prématuré au niveau de l'exon 4 (étoile rouge) ou d'un exon cryptique (CE) pouvant être généré lors d'un épissage aberrant des pré-ARNm. La séquence nucléotidique de cet exon cryptique « CE » conduit à un codon stop prématuré. La séquence protéique de ces variants d'épissage en C-terminal est tronquée comparativement à la séquence normale du RA. NTD : domaine amino-terminal ; DBD : domaine de liaison à l'ADN ; RC : région charnière.

été obtenue à partir de cohortes constituées d'un faible nombre de patients, et elle est encore débattue [34].

Les variants du RA stimulent l'expression de gènes connus pour être androgéno-dépendants comme celui codant l'antigène spécifique prostatique (PSA). Cependant, ces variants peuvent induire un profil transcriptionnel qui leur est spécifique, en s'homodimérisant ou en s'hétérodimérisant avec une autre forme tronquée du RA [35, 36]. Le programme transcriptionnel des variants du RA impliquerait le recrutement de cofacteurs particuliers comme FOXO1 (*forkhead box protein O1*), phospho-MED1 (*Mediator complex subunit 1*), ou FOXA1 [27, 37]. Vav3, une Rho-GTPase échangeuse de nucléotides GDP/GTP, est également connue pour induire une accumulation plus importante de AR-V7 dans le noyau des cellules cancéreuses prostatiques [38].

Variants constitutifs du récepteur des androgènes, transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) et motilité cellulaire

Les variants constitutivement actifs du RA sont associés à une induction de la transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) partielle comme en témoigne la co-expression de marqueurs épithéliaux et de marqueurs mésenchymateux [39]. Cette implication des variants constitutifs du RA dans l'EMT a été rapportée dans d'autres modèles cellulaires, et dans des modèles de souris transgéniques [40-42]. Par exemple, un lien entre ZEB1 (*zinc finger E-box binding homeobox 1*) et les variants du RA a été mis en évidence dans les cellules cancéreuses prostatiques 22RV1 [42], et des souris transgéniques, exprimant le variant ARv567es dans l'épithélium prostatique, développent spontanément des tumeurs prostatiques. La castration de ces souris conduit

au développement d'un carcinome invasif caractérisé par une diminution de l'expression de la E-cadhérine et une augmentation du facteur de transcription TWIST et de la vimentine [40].

L'analyse du transcriptome des cellules LNCaP (des cellules établies à partir d'un adénocarcinome prostatique) qui surexpriment un RA sauvage ou le variant AR-V7 montre que les gènes affectés en présence de ce variant sont principalement impliqués dans la motilité cellulaire (GEO dataset GSE71334)². En plus de la N-cadhérine, CXCL13 (*C-X-C motif chemokine 13*), FBLN5 (fibiline 5), ou encore TGM2 (transglutaminase 2) font partie des protéines dont les gènes sont les plus surexprimés en présence du variant AR-V7 (Communication personnelle ; GEO dataset GSE71334). Les variants constitutivement actifs du RA induisent aussi l'expression de RhoB (Ras homolog family member B), une petite GTPase, qui est à l'origine de la migration des cellules prostatiques LNCaP [43].

L'ensemble de ces données montre que les variants constitutifs du RA induisent l'expression d'un ensemble de gènes impliqués dans la progression tumorale. Toutefois, les mécanismes moléculaires associant les variants du RA au contrôle de l'expression de marqueurs de l'EMT restent à déterminer.

² Données d'ARN-seq publiées dans la banque GEO (*gene expression omnibus*, NCBI, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE71334>).

Variants constitutifs du récepteur des androgènes, marqueurs de cellules souches et de cellules souches cancéreuses

Les cellules souches prostatiques normales n'expriment pas le RA. Il en est de même des cellules souches cancéreuses (CSC) issues de tumeurs prostatiques hormono-naïves [44, 45]. Cependant, le RA serait faiblement exprimé dans les CSC issues de cancer de la prostate résistant à la castration [45]. À ce jour, aucune étude expérimentale n'a montré une expression des variants du RA dans les CSC prostatiques. Toutefois, il existe un lien entre les variants du RA et l'expression de marqueurs de cellules souches. Dans un modèle de souris transgéniques, la surexpression du variant AR-V7 dans l'épithélium prostatique conduit à une augmentation de la population de cellules progénitrices exprimant les marqueurs de cellules souches, Sca-1 (*stem cells antigen-1*), aldéhyde déshydrogénase et Trop-2 (*tumor-associated calcium signal transducer 2*) [41]. Le mécanisme moléculaire impliqué serait une augmentation de la sécrétion de facteurs paracrines comme les facteurs de croissance TGF β 2 (*tumor growth factor β 2*) et IGF-1 par les cellules épithéliales exprimant les variants du RA. TGF β 2 et IGF-1 maintiennent la population de cellules souches/cellules progénitrices prostatiques en prévenant ou en retardant leur différenciation [41]. L'expression du variant AR-V7 a également été corrélée à une augmentation des marqueurs de cellules souches Nanog et lin28B (*lin-28 homolog B*), respectivement dans les cellules cancéreuses prostatiques LNCaP et DU-145 [42]. De plus, l'expression du variant AR-V7 augmente la capacité des cellules PC-3 et DU-145 à former des sphéroïdes [42]. L'ensemble de ces données mène ainsi à l'hypothèse selon laquelle l'expression de variants constitutifs du RA au niveau de la tumeur pourrait conduire au maintien d'une population de CSC du fait des effets paracrines des facteurs de croissance TGF β 2 et IGF-1, mais aussi à une dédifférenciation de cellules épithéliales tumorales en CSC. Comme l'expression de marqueurs mésenchymateux est associée à la résistance à la castration [46], un des rôles de ces variants du RA pourrait être la génération ou le maintien de cette population de CSC résistant à la castration.

Conclusion

Les mécanismes de résistance à la castration semblent maintenir les activités transcriptionnelles du RA au sein de la tumeur. Ces mécanismes impliquent une mutagenèse importante au niveau du LBD conduisant à l'émergence de formes mutées du RA. Ces formes mutées du RA peuvent reconnaître comme agonistes des stéroïdes autres que les androgènes, mais aussi des anti-androgènes, d'où l'intérêt de cibler une autre région du RA. Les recherches actuelles se focalisent donc sur la région amino-terminale, le DBD étant très conservé au sein des récepteurs nucléaires. La région N-terminale constitue plus de la moitié de la séquence protéique du RA et comprend de nombreuses séquences répétées (polyglutamine, polyglycine et polyproline). Elle est notamment impliquée dans les processus de modifications post-traductionnelles du RA et d'interactions protéiques. Toutefois, des études plus approfondies, à l'interface de la biologie et de la biophy-

sique, sont nécessaires pour mieux comprendre le mode d'action de cette région intrinsèquement désordonnée du RA. Par ailleurs, les interconnexions avec les autres voies de signalisation sont nécessaires pour les fonctions des variants du RA. Il serait donc intéressant d'envisager des thérapies combinées ciblant le domaine amino-terminal du RA et les cascades de signalisation impliquées dans le mode d'action des variants du RA. ♦

SUMMARY

Androgen receptor variants in prostate cancer

Prostate cancer is a public health concern as it currently represents the most frequent malignancy in men in Europe. Progression of this hormone-dependent cancer is driven by androgens. Thus, the most common treatment for patients with advanced prostate cancer consists in an androgen ablation by castration therapy. However, the majority of patients relapses and develops a castration-resistant prostate cancer. This failure of androgen deprivation is related to the emergence of mutant and splice variants of the androgen receptor. Indeed, androgen receptor variants are ligand-independent, constitutively active and thus able to induce resistance to castration. This review focuses on AR variants signaling pathways and their role in resistance to castration and prostate cancer progression. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Grosclaude P, Belot A, Daubisse Marliac L, et al. Le cancer de la prostate, évolution de l'incidence et de la mortalité en France entre 1980 et 2011. *Progrès en Urologie* 2015 ; 25 : 536-42.
2. Dehm SM, Tindall DJ. Androgen receptor structural and functional elements: role and regulation in prostate cancer. *Mol Endocrinol* 2007 ; 21 : 2855-63.
3. Labrie F, Cusan L, Gomez JL, et al. De la biologie à la clinique : le décès dû au cancer de la prostate peut-il maintenant être une exception ? *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 910-9.
4. Taplin ME. Drug insight: role of the androgen receptor in the development and progression of prostate cancer. *Nat Clin Pr Oncol* 2007 ; 4 : 236-44.
5. Azad AA, Zoubeidi A, Gleave ME, et al. Targeting heat shock proteins in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2015 ; 12 : 26-36.
6. Zarif JC, Miranti CK. The importance of non-nuclear AR signaling in prostate cancer progression and therapeutic resistance. *Cell Signal* 2016 ; 28 : 348-56.
7. Attard G, Parker C, Eeles RA, et al. Prostate cancer. *Lancet* 2016 ; 387 : 70-82.
8. Labrie F. Blockade of testicular and adrenal androgens in prostate cancer treatment. *Nat Rev Urol* 2011 ; 8 : 73-85.
9. Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009 ; 324 : 787-90.
10. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. 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 ; 13 : 983-92.

RÉFÉRENCES

11. Narayanan S, Srinivas S, Feldman D. Androgen-glucocorticoid interactions in the era of novel prostate cancer therapy. *Nat Rev Urol* 2016 ; 13 : 47-60.
12. Egan A, Dong Y, Zhang H, et al. Castration-resistant prostate cancer: adaptive responses in the androgen axis. *Cancer Treat Rev* 2014 ; 40 : 426-33.
13. Katsogiannou M, Ziouziou H, Karaki S, et al. The hallmarks of castration-resistant prostate cancers. *Cancer Treat Rev* 2015 ; 41 : 588-97.
14. Hearn JWD, AbuAli G, Reichard CA, et al. HSD3B1 and resistance to androgen-deprivation therapy in prostate cancer: a retrospective, multicohort study. *Lancet. Oncol* 2016 ; 17 : 1435-44.
15. Linja MJ, Savinainen KJ, Saramäki OR, et al. Amplification and overexpression of androgen receptor gene in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res* 2001 ; 61 : 3550-5.
16. Mani R-S. The emerging role of speckle-type POZ protein (SPOP) in cancer development. *Drug Discov Today* 2014 ; 19 : 1498-502.
17. Perner S, Cronauer M V, Schrader AJ, et al. Adaptive responses of androgen receptor signaling in castration-resistant prostate cancer. *Oncotarget* 2015 ; 6 : 35542-55.
18. Bergerat JP, Céraline J. Pleiotropic functional properties of androgen receptor mutants in prostate cancer. *Hum Mutat* 2009 ; 30 : 145-57.
19. Gottlieb B, Beitel LK, Nadarajah A, et al. The androgen receptor gene mutations database: 2012 update. *Hum Mutat* 2012 ; 33 : 887-94.
20. Céraline J, Erdmann E, Erbs P, et al. A yeast-based functional assay for the detection of the mutant androgen receptor in prostate cancer. *Eur J Endocrinol* 2003 ; 148 : 99-109.
21. Derycke LDM, Bracke ME, Hagberg Thulin M, et al. Androgen receptor mutations in prostate cancer. *Cell* 2014 ; 6 : 1180-9.
22. Joseph JD, Lu N, Qian J, et al. A clinically relevant androgen receptor mutation confers resistance to second-generation antiandrogens Enzalutamide and ARN-509. *Cancer Discov* 2013 ; 3 : 1020-9.
23. Libertini SJ, Tepper CG, Rodriguez V, et al. Evidence for calpain-mediated androgen receptor cleavage as a mechanism for androgen independence. *Cancer Res* 2007 ; 67 : 9001-5.
24. Mudryj M, Tepper CG. On the origins of the androgen receptor low molecular weight species. *Horm Cancer* 2013 ; 4 : 259-69.
25. Céraline J, Cruchant MD, Erdmann E, et al. Constitutive activation of the androgen receptor by a point mutation in the hinge region: a new mechanism for androgen-independent growth in prostate cancer. *Int J Cancer* 2004 ; 108 : 152-7.
26. Lapouge G, Erdmann E, Marcias G, et al. Unexpected paracrine action of prostate cancer cells harboring a new class of androgen receptor mutation. A new paradigm for cooperation among prostate tumor cells. *Int J Cancer* 2007 ; 121 : 1238-44.
27. Liu LL, Xie N, Sun S, et al. Mechanisms of the androgen receptor splicing in prostate cancer cells. *Oncogene* 2014 ; 33 : 3140-50.
28. Li Y, Hwang TH, Oseth L A, et al. AR intragenic deletions linked to androgen receptor splice variant expression and activity in models of prostate cancer progression. *Oncogene* 2012 ; 31 : 4759-67.
29. Nakata D, Nakao S, Nakayama K, et al. The RNA helicase DDX39B and its paralog DDX39A regulate androgen receptor splice variant AR-V7 generation. *Biochem Biophys Res Commun* 2017 ; 483 : 271-6.
30. Antonarakis ES, Armstrong AJ, Dehm SM, et al. Androgen receptor variant-driven prostate cancer: clinical implications and therapeutic targeting. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016 ; 19 : 231-41.
31. Hörnberg E, Ylitalo EB, Cralic S, et al. Expression of androgen receptor splice variants in prostate cancer bone metastases is associated with castration-resistance and short survival. *PLoS One* 2011 ; 6 : e19059.
32. Guo Z, Yang X, Sun F, et al. A novel androgen receptor splice variant is up-regulated during prostate cancer progression and promotes androgen depletion-resistant growth. *Cancer Res* 2009 ; 69 : 2305-13.
33. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, et al. [AR]-[V]7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 1028-38.
34. Bernemann C, Schnoeller TJ, Luedeke M, et al. Expression of AR-V7 in circulating tumour cells does not preclude response to next generation androgen deprivation therapy in patients with castration resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2017 ; 71 : 1-3.
35. Xu D, Zhan Y, Qi Y, et al. Androgen receptor splice variants dimerize to transactivate target genes. *Cancer Res* 2015 ; 75 : 3663-71.
36. Hu R, Lu C, Mostaghel E, et al. Distinct transcriptional programs mediated by the ligand-dependent full-length androgen receptor and its splice variants in castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res* 2012 ; 72 : 3457-62.
37. Mediawala SN, Sun H, Szafran AT, et al. The activity of the androgen receptor variant AR-V7 is regulated by FOXO1 in a PTEN-PI3K-AKT-dependent way. *Prostate* 2013 ; 73 : 267-77.
38. Peacock SO, Fahrenholtz CD, Burnstein KL. Vav3 enhances androgen receptor splice variant activity and is critical for castration-resistant prostate cancer growth and survival. *Mol Endocrinol* 2012 ; 26 : 1967-79.
39. Cottard F, Asmane I, Erdmann E, et al. Constitutively active androgen receptor variants upregulate expression of mesenchymal markers in prostate cancer cells. *PLoS One* 2013 ; 8.
40. Liu G, Sprenger C, Sun S, et al. AR variant ARv567es induces carcinogenesis in a novel transgenic mouse model of prostate cancer. *Neoplasia* 2013 ; 15 : 1009-17.
41. Sun F, Chen HGHG, Li W, et al. Androgen receptor splice variant AR3 promotes prostate cancer via modulating expression of autocrine/paracrine factors. *J Biol Chem* 2014 ; 289 : 1529-39.
42. Kong D, Sethi S, Li Y, et al. Androgen receptor splice variants contribute to prostate cancer aggressiveness through induction of EMT and expression of stem cell marker genes. *Prostate* 2015 ; 75 : 161-74.
43. Tsai HC, Boucher DL, Martinez A, et al. Modeling truncated AR expression in a natural androgen responsive environment and identification of RHOB as a direct transcriptional target. *PLoS One* 2012 ; 7 : e49887.
44. Zazzo E Di, Galasso G, Giovannelli P, et al. Prostate cancer stem cells: the role of androgen and estrogen receptors. *Oncotarget* 2016 ; 7 : 193-208.
45. Deng Q, Tang DG. Androgen receptor and prostate cancer stem cells: biological mechanisms and clinical implications. *Endocr Relat Cancer* 2015 ; 22 : T209-20.
46. Jeter CR, Liu B, Liu X, et al. NANOG promotes cancer stem cell characteristics and prostate cancer resistance to androgen deprivation. *Oncogene* 2011 ; 30 : 3833-45.

TIRÉS À PART

J. Céraline

LA FONDATION PREMUP : UN OPÉRATEUR DE TERRAIN EN PÉRINATALITÉ RECONNU POUR SON EXCELLENCE ET SON INTERDISCIPLINARITÉ

La Fondation de coopération scientifique PremUp, unique en Europe, intervient sur la prévention du handicap à la naissance, par la protection de la santé de la femme enceinte et du nouveau-né.

FONDATION DE COOPÉRATION SCIENTIFIQUE
SUR LA GROSSESSE ET LA PRÉMATURITÉ