

BIOLOGIE MOLECULAIRE DU CANCER DE  
PROSTATE :REVUE ACTUALISEE.

M.KHELAFI.

# INTRODUCTION –INTERET DE L'EXPOSE.

- Avec le développement des connaissances en génétique, la biologie moléculaire : pierre angulaire dans la compréhension des mécanismes intimes de la cancérogenèse .
- nouvelle vision à la fois cellulaire et tissulaire de la cancérogenèse pour le développement de nouvelles:
  - modalités diagnostiques.
  - des nouvelles thérapeutiques efficaces.

# OBJECTIFS.

- Appréhender **les mécanismes biomoléculaires** de la cancérogénèse en général.
- Dresser le listing des **gènes et des voies de signalisation** pouvant être en cause dans la genèse du cancer de prostate.
- Appréhender Le profil biomoléculaire de chaque **phase évolutive** du cancer de prostate.
- Appréhender les implications sur les plans **diagnostique et thérapeutique** du cancer de prostate.

# QUELQUES MOTS DE TERMINOLOGIE:

- Facteurs de transcription.
- Recombinaison homologue.
- Ligand.
- Epissage.

# FACTEURS DE TRANSCRIPTION.(1)

- La transcription est un mécanisme biologique permettant la synthèse d'une molécule d'ARN à partir d'une molécule d'ADN complémentaire.
- Les facteurs de transcription sont des **PROTEINES** qui se lient à des séquences d'ADN spécifiques afin de réguler l'expression d'un gène particulier: **activation ou répression** en influençant l'activité de l'**ARN polymérase**, enzyme responsable de la transcription de l'ADN en ARN m.

# FACTEURS DE TRANSCRIPTION.(2)

- Leur activité est modulée par divers **signaux cellulaires** y compris des modifications post-traductionnelles( comme la phosphorylation) ou des interactions avec d'autres protéines.
- **Donc: Signal cellulaire .....+/-...F.D.T.....+/-.....ADN/ARNm.**
- **Exemple: pour l'action de la testostérone au niveau du noyau de la cellule:**
  - le signal: la testostérone.
  - le FDT: le récepteur des androgènes (AR) qui forme avec la testostérone, un complexe régulant l'expression des gènes cibles.

# RECOMBINAISON HOMOLOGUE.

- Recombinaison génétique où les séquences de nucléotides sont échangées entre des molécules d'ADN identiques ou similaires.
- Mécanisme ubiquitaire de **réparation des cassures double-brins de l'ADN.**

# EPISSAGE.

- **Processus par lequel les ARN transcrits à partir de l'ADN peuvent subir des étapes de coupure et ligature qui conduisent à l'élimination de certaines régions de l'ARN final.**
- **L'épissage des ARN pré-messagers est une étape obligatoire pour l'assemblage de la très grande majorité des ARNm.**

# VOIE DE SIGNALISATION.

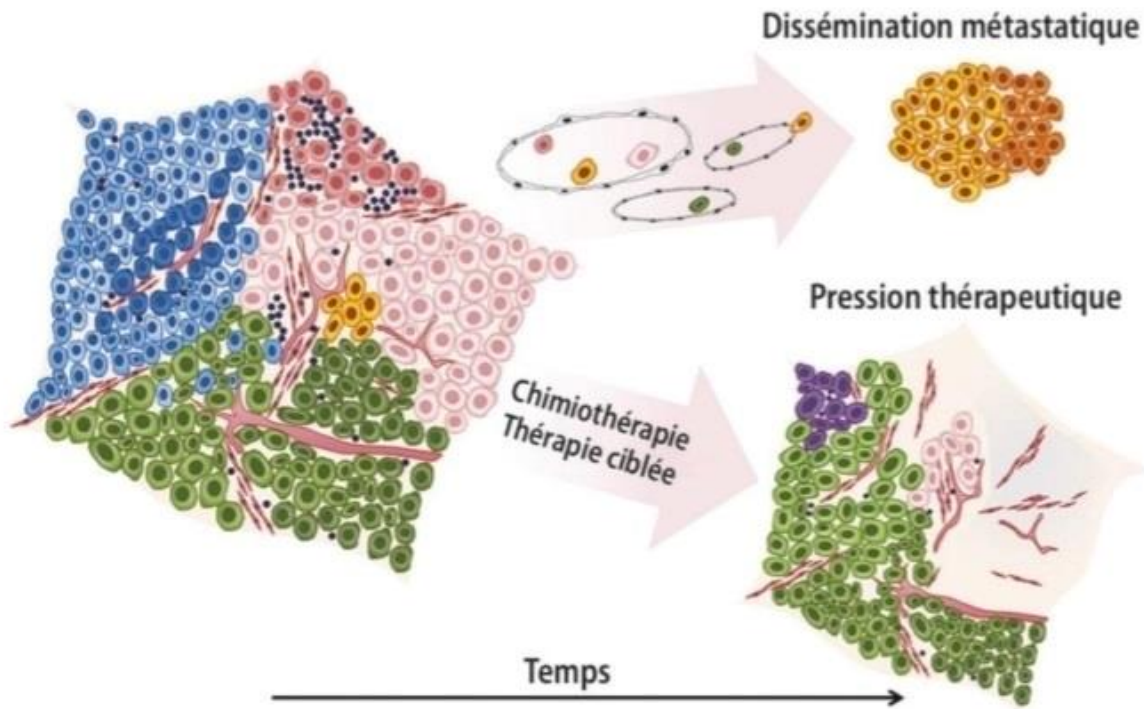
- Est une série de processus biochimiques par lesquels une cellule répond à des stimuli externes ou internes.
- Ces processus impliquent des molécules spécifiques(messagers) transmettant des signaux à travers une série d'étapes aboutissant à une réponse cellulaire appropriée.

# LIGAND.

- Molécule se liant de manière réversible à une macromolécule ciblée, protéine ou acide nucléique, jouant un rôle fonctionnel: stabilisation structurelle, catalyse, modulation d'une activité enzymatique.
- Il peut s'agir d'une molécule de signalisation telle qu'une hormone ou un neurotransmetteur.

# LA CANCEROGENESE: PROCESSUS HETEROGENE ET MULTI-ÉTAPES.

- Diversité des mutations génétiques.....organisation en plusieurs sous-clones de cellules kc.....hétérogénéité génétique spatiales et temporelles.
- Le développement du processus tumoral est lié à l'accumulation et à la succession dans une même cellule de mutations génétiques et de mutations épi génétiques qui interagissent de manière coopérative.....caractère multi-étapes de la cancérogénèse.
- L'évolution du phénotype cancéreux dépend non seulement des gènes présents dans les cellules cancéreuses mais également des interactions qu'elles établissent avec leur micro-environnement.



Représentation schématique de l'hétérogénéité spatiale et temporelle dans les cancers. Au sein de la tumeur primitive (à gauche) peuvent coexister différentes populations clonales et sous-clonales qui peuvent être intriquées (hétérogénéité mosaïque) ou distinctes (hétérogénéité zonale).

# LES MUTATIONS GENETIQUES.

## 2 TYPES:

- **1-ACTIVATRICES DE GENES=ONCOGENES**: par surproduction et suractivité de protéines favorisant la prolifération cellulaire.
- **2-INACTIVATRICES DE GENES=SUPPRESEURS**: par défaut de production ou d'activité des protéines qui freinent le processus de multiplication cellulaire. (GST).

# ONCOGENES (Gain de fonction.)

- Découverts en 1960. Plusieurs centaines.
- Version mutée et activée de gènes sauvages (proto-oncogènes)..
- Le gain de fonction portant sur un seul allèle.....**activation de la prolifération cellulaire. (caractère dominant).**
- Mécanismes d'activation diverses: **amplification du nombre de copies, fusion de gènes , surexpression....**
- Liste consultables sur le site Sanger Cancer Gene Census.

# GÈNES SUPPRESSEURS(GST).

- Mutations de **perte de fonction**: au niveau des 2 allèles (**récessif**) par des mécanismes variables: par perte d'un allèle et mutation ponctuelle ou méthylation du promoteur sur l'allèle restant.
- **Réduction ou suppression de l'inhibition de la prolifération.....croissance cellulaire.**

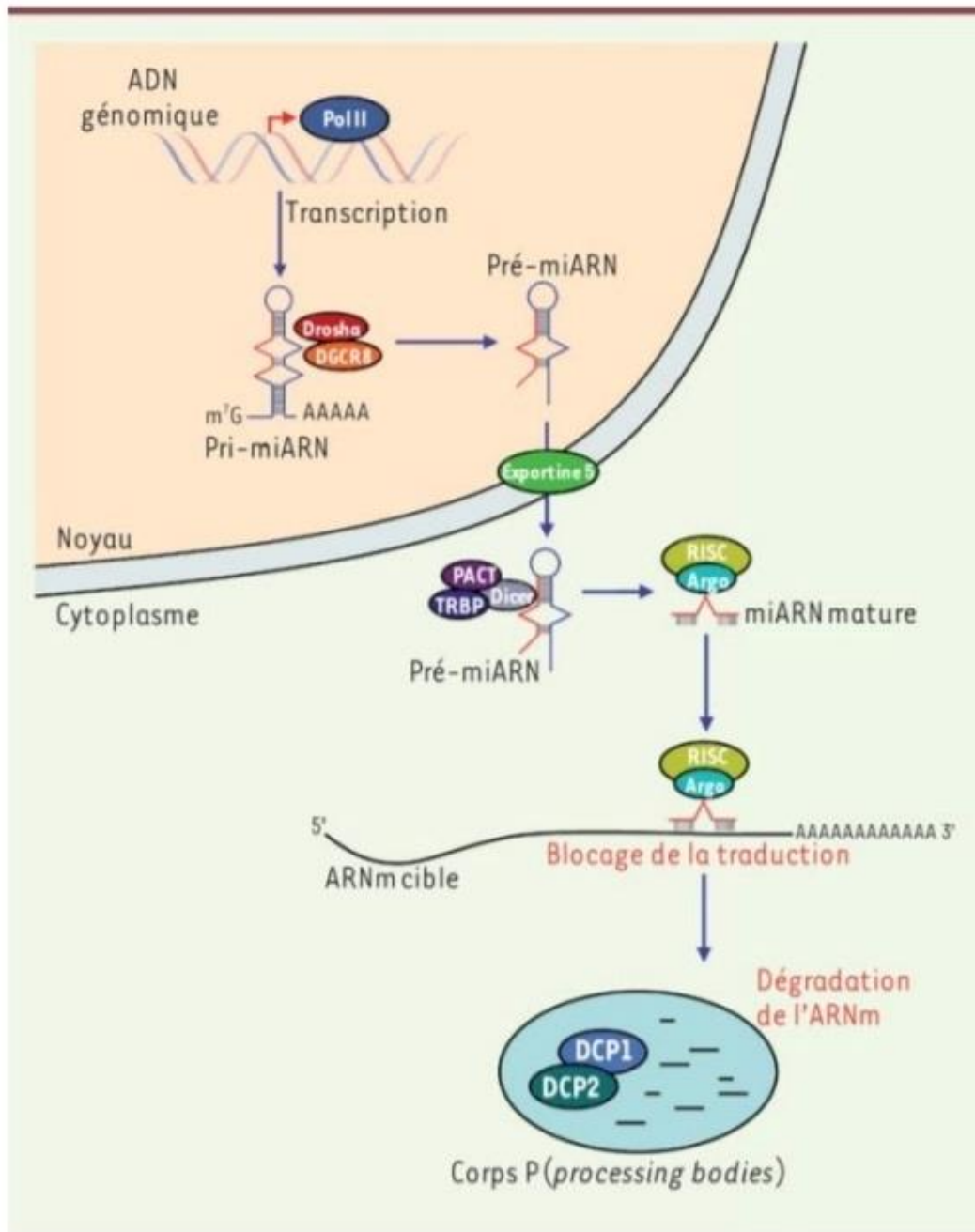
# LES MODIFICATIONS EPIGENETIQUES.

# 3 CATEGORIES:

- 1-**Méthylation** des régions promotrices des gènes.....**inactivation des gènes.**
- 2-**Remodelage de la chromatine** par condensation / décondensation.....**extinction/expression.**

### ● 3-Les microARNs:

- Petits ARN non codants régulant l'expression des gènes en transcriptionnel (+/-) .En s'appariant à l'ARNm cibles, ils provoquent **leur dégradation et bloquent leur expression.**
- Dérégulations par: **amplification/délétion/mutations /translocations chromosomiques.**
- Puissants bio marqueurs pour le diagnostic et la classification nosologique des tumeurs.**

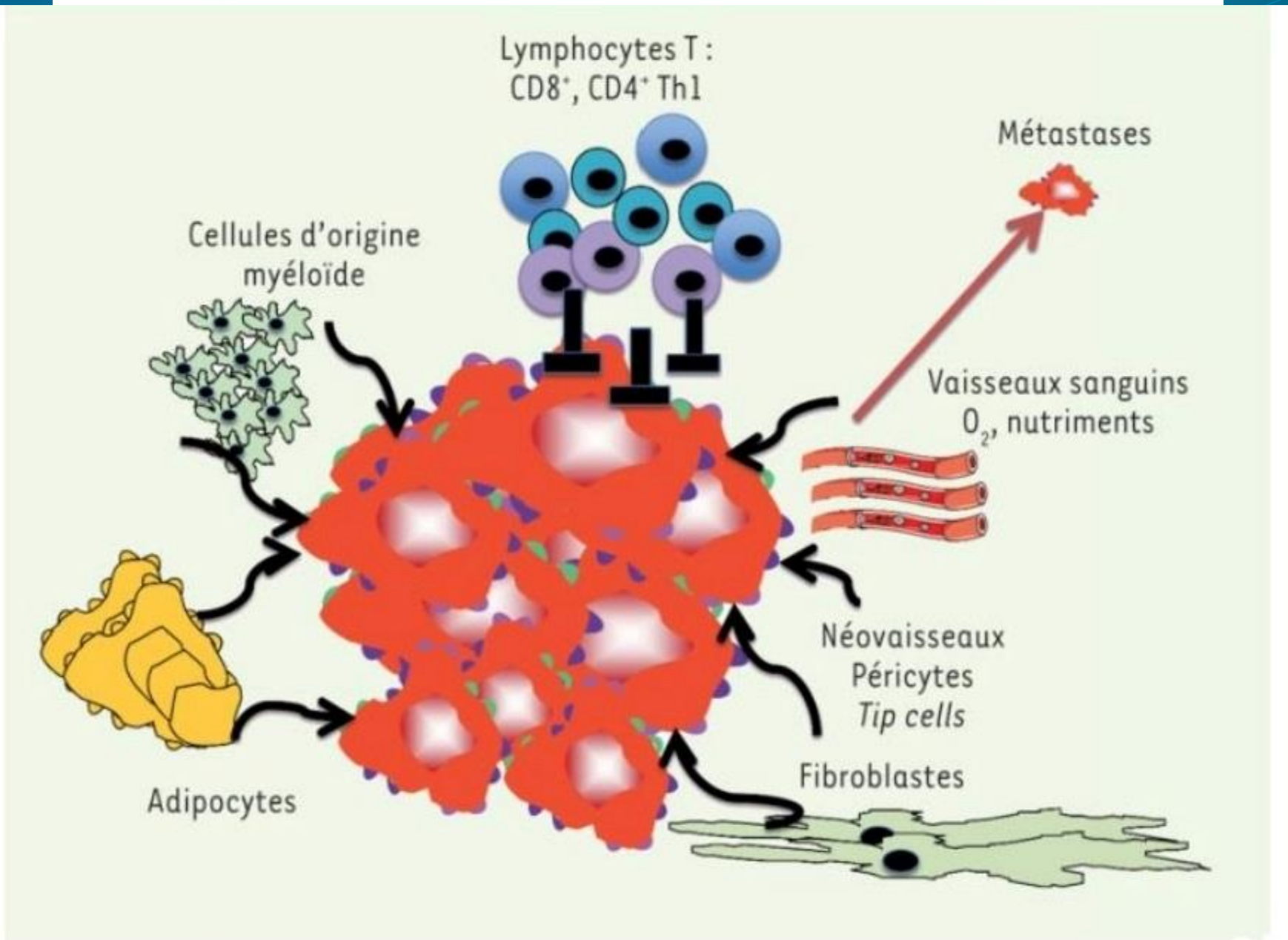


Régulation post-transcriptionnelle de l'expression des gènes par les miARN

# LE MICROENVIRONNEMENT.

# COMPOSITION.

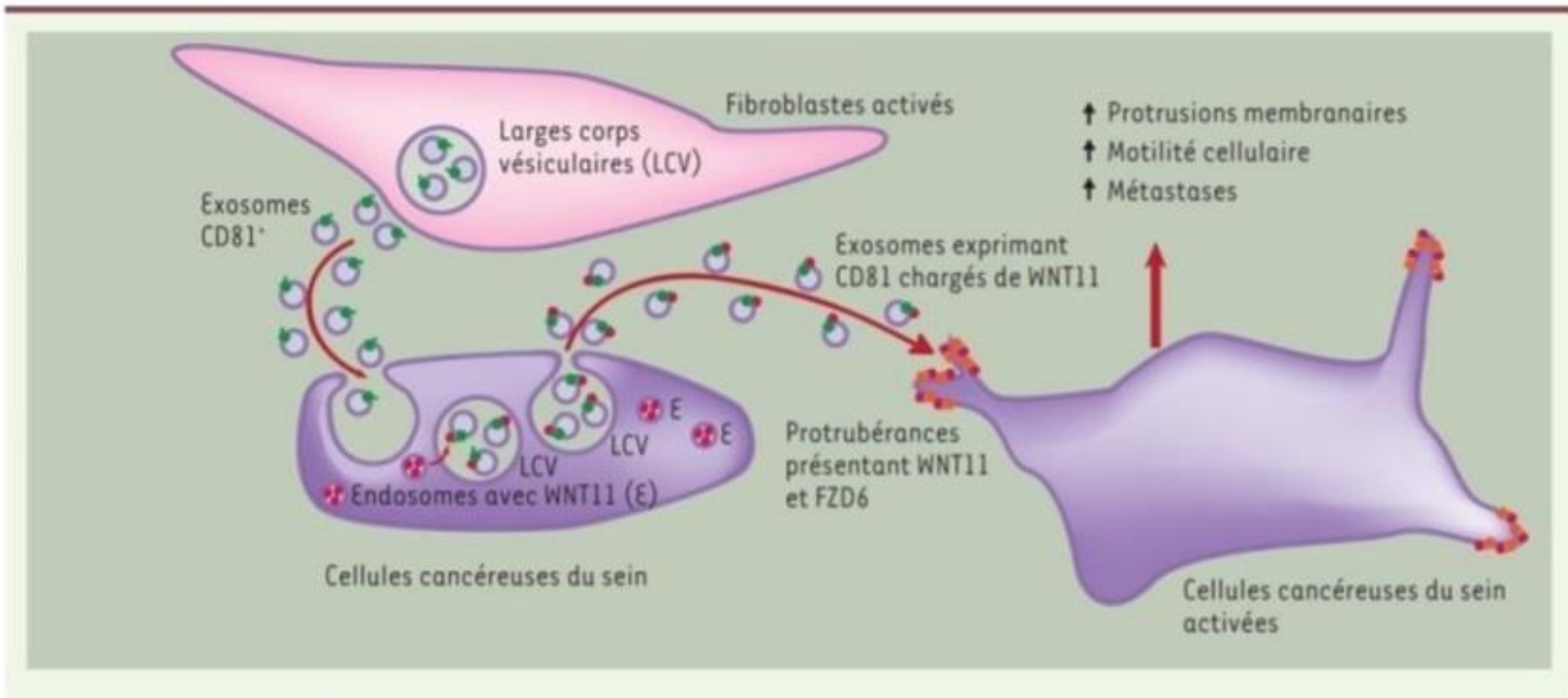
- **Nature tissulaire:** ou stroma composé de fibroblastes du tissu conjonctif, de Vx sanguins et de cellules inflammatoires et immunitaires ,susceptibles d'influencer ou d'être influencées par les cellules tumorales.
- **Diversité cellulaire:** expliquant sa complexité accentuée par son extrême variabilité.



Interactions de la tumeur avec son microenvironnement

# NATURE DES INTERACTIONS: RÔLE DES EXOSOMES.

- Des **microvésicules membranaires portées par de nombreux types cellulaires**, contenant différents constituants cellulaires (ARN m, Pr, microARN) sont sécrétées de façon active dans les fluides biologiques (sérum, plasma, salive, urine).
- Ils sont captés et internalisés par voie d'**endocytose** par les cellules receveuses créant des **exosomes** dont le contenu moléculaire est libéré: **rôle crucial des microARN.....Nouvelle catégorie de biomarqueurs utiles en clinique.**
- Ces **exosomes sécrétés par les cellules tumorales** régulent l'expression des gènes de cellules proches afin d'induire un **micro-environnement** favorable à leur prolifération et à leur invasion.
- Les **exosomes sécrétés par les fibroblastes du stroma à leur tour**, capturés par les cellules tumorales provoquent l'activation de ces dernières, modifiant leur motilité et promotion de leur **capacité métastatique.**



Représentation schématique de l'échange d'exosomes entre des fibroblastes activées et des cellules tumorales mammaires

# IMPACT DES INTERACTIONS.

- Le microenvironnement devient plus permissif au développement tumoral par la promotion de **l'angiogénèse** , et la **neutralisation système immunitaire de surveillance tumorale**.
- Favorise la dissémination **métastatique** des cellules tumorales.
- Contribue au développement de **résistances au thérapeutiques anti-tumorales**.
- **INTERET D'UNE DOUBLE VISION CELLULAIRE ET TISSULAIRE DE LA CANCEROGENESE POUR LE DEVELOPPEMENT DE STRATEGIES THERAPEUTIQUES EFFICACES.**

# BIOLOGIE MOLECULAIRE DU CANCER DE PROSTATE:LES GENES EN CAUSE.

## EZH2:Enhancer of Zeste Homolog 2.

- Gene
- Participe de la méthylation de l'ADN et la répression transcriptionnelle, influençant divers processus biologiques, notamment le développement, la différenciation et le maintien de l'identité cellulaire.
- Les mutations ou la surexpression de ce gène favorise la formation de tumeur.....**Cible probable de traitement anti-cancéreux.**
- A l'origine essentiellement des **pathologies myéloïdes et des lymphomes malins.**

## AZGP1.:Alpha-2-glycoprotéin1,zinc-binding.

- Gene/Glycoprotéine présente dans plusieurs fluides corporels: plasma , salive et sueur.
- Stimule la lipolyse , ce qui induit une réduction des graisses.
- Expression souvent augmentée dans le cancer de prostate.....**Biomarqueur potentiel pour le diagnostic et le pronostic.**

# FOXA 1 :Forkhead box protein A1.

- Oncogène qui codifie un facteur de transcription , essentiel pour le développement des différents tissus dérivés de l'endoderme (prostate ,foie, intestin).
- Il est capable de se lier directement à l'ADN et d'améliorer la transcription en ouvrant la chromatine compactée ,permettant une accessibilité accrue de ces régions pour que d'autres facteurs puissent se lier.
- **Dans le cadre du cancer de prostate , il peut agir comme un cofacteur pour les récepteurs des hormones stéroïdes, influençant la progression du cancer**
- **Les mutations de FOXA1 ont été associés à un risque accru de survenue de récurrences biologiques et de développement de métastases.**

# IDH1: Isocitrate déshydrogénase 1.

- Enzyme impliquée dans le métabolisme des citrates, produisant du NADPH qui est essentiel à la défense antioxydante et à la biosynthèse.
- Des mutations du gène IDH1 entraînent une activité anormale de l'enzyme, conduisant à la production d'un ONCOMETABOLITE : le 2HG qui peut promouvoir la tumorigénèse en altérant la régulation des gènes et l'homéostasie.
- Cette reprogrammation , **pour obtenir de l'énergie**, du métabolisme des citrates est **un des premiers évènements , dans le cancer de prostate.**

# FANCD2:Fanconi anémie groupe d2 protéin.

- Protéine impliquée dans la réparation des dommages causés à l'ADN lors des ruptures double brin.(voie de réparation de l'anémie de Fanconi).
- **Délétions focales retrouvées dans 7% des cas dans le cancer de prostate.**

# Les gènes E.T.S.:E 26 Transformation – Specific./ERG.

- Les gènes **ETS** codent pour des facteurs de transcription **ERG (Ets-related gene)** qui jouent un rôle crucial dans la régulation de l'expression génique, la différenciation cellulaire, la croissance, l'apoptose , et l'angiogènese.
- Ces gènes peuvent faire l'objet de **RÉARRANGEMENT**, cad de translocation chromosomique ou une partie d'un chromosome est déplacée vers un autre chromosome , créant un **GÈNE DE FUSION**
- Ce gène de fusion conduit à une **expression inappropriée des voies de signalisation cellulaire** ,favorisant la prolifération cellulaire incontrôlée.

## TMPRSS:Transmembrane ProteaseSerine2.

- Enzyme ,physiologiquement exprimée dans les tissus prostatique ,pulmonaire et gastro-intestinal.
- Rôle dans les infections virales: et en particulier dans **le SARS-CoV-2** en clivant la protéine **Spike** du virus ,ce qui permet la fusion de la membrane virale avec la membrane cellulaire.

**La fusion TMPRSS2-ERG est  
l'aberration chromosomique  
la plus courante dans le  
cancer prostatique (70%)**

## Le gène SPOP:speckle-type POZ protein.

- **Gène suppresseur de tumeur** en codant pour une enzyme ligase jouant un rôle clé dans la maintenance de la stabilité génomique et le contrôle du cycle cellulaire.
- **Dans le cancer de prostate, il a 2 fonctions principales:**
  - le contrôle de la transcription du gène AR.
  - la régulation du système de réparation par recombinaison homologue.

# TP 53.

- **Gene** suppresseur de tumeur par l'élimination des lésions de l'ADN et des cellules potentiellement tumorales.
- La **protéine TP53** est un facteur de transcription qui contrôle l'expression de nombreux gènes impliqués dans l'apoptose et la régulation du cycle cellulaire.

## VOIES DE SIGNALISATION DANS LE CANCER DE PROSTATE:

- **RAPPEL**: série de processus biochimiques par lesquels une cellule répond à des stimuli externes ou internes.
- Ces processus impliquent des molécules spécifiques(messagers) transmettant des signaux à travers une série d'étapes aboutissant à une réponse cellulaire appropriée.
- Ce sont:
  - **LA VOIE PI<sub>3</sub> K:PHOSPHO INOSITIDE<sub>3</sub>-KINASE.**
  - **LA VOIE Wnt:Wingless et Int.**

## VOIE PI 3 K:PHOSPHO INOSITIDE 3-KINASE (1).

- C'est une enzyme qui phosphoryle les phosphoinositides de la membrane plasmique, créant des lipides phosphorylés qui servent de sites de liaison pour des de signalisation d'aval.
- Activée souvent par des récepteurs à la surface cellulaire (thyrosine kinase) en réponse à des stimuli comme des facteurs de croissance...activation d'autres protéines (AKT)
- C'est la VOIE PI 3-AKT conduisant à la régulation de différentes fonctions cellulaires:
  - Croissance cellulaire et prolifération. (progression du cycle cellulaire).
  - Survie cellulaire : par inhibition de l'apoptose.
  - Régulation de l'absorption du glucose et la synthèse des lipides.

## VOIE PI 3 K:PHOSPHO INOSITIDE 3-KINASE (2).

- Des mutations ou des altérations dans la voie P I <sub>3</sub>K sont souvent associées à divers cancers, car elles peuvent conduire à une croissance et une survie cellulaire incontrôlées.
- En raison de son importance dans la biologie cellulaire et la maladie, cette voie est une CIBLE MAJEURE pour le développement des thérapies anti-cancéreuses.

# Voies Wnt:Wingless et Int.(1)

- La voie de signalisation Wnt est une cascade de signalisation cellulaire importante dans le développement embryonnaire et le maintien de l'homéostasie des tissus.
- Joue un rôle dans plusieurs processus biologiques:
  - la régulation de la prolifération cellulaire.
  - la différenciation cellulaire.
  - les migrations cellulaires: formation des tissus et cicatrisation.
  - le patronage cellulaire: structuration des tissus pendant la période embryonnaire.

# Voies Wnt:Wingless et Int.(2)

3 voies:

1-La **voie canonique ou B-caténine**: implique l'accumulation de B-caténine dans le noyau cellulaire et influence la transcription de gènes spécifiques.

2-La **voie non canonique plan-polaire(PCP)**: réarrangements du cytosquelette pour influencer la polarité cellulaire.

3-La **voie non canonique calcium**: implique la libération de calcium intra cellulaire pour activer diverses réponses cellulaires.

**Les dysfonctionnements de la voie Wnt peuvent entraîner des maladies notamment divers cancers et des troubles dégénératifs.**

**GENES ET V.D.S. UN PEU  
MIEUX CONNUS.....**

# BRCA1 et BRCA2: Breast Cancer gene.(1)

- Joue un rôle crucial dans la réparation de l'ADN et la régulation de la division cellulaire.
- 1/BRCA1: localisé sur le chromosome 17, ce gène produit une protéine qui aide à **réparer les dommages de l'ADN** ou à détruire les cellules si les dommages ne peuvent pas être réparés.
- 2/BRCA2: situé sur le chromosome 13, il a une fonction similaire à BRCA1, contribuant à la réparation de l'ADN endommagé.

# BRCA1 et BRCA2: Breast Cancer gene.(2)

- Les mutations de ces gènes peuvent augmenter **le risque de développer** certains types de cancer, notamment:  
Sein/Ovaire/**Prostate**/Pancréas.
  - Cancer de prostate: 2 types de prédispositions génétiques:
    - l'hérédité monogénique : 5%.....**BRCA1/BRCA2/HOXB13.**
    - l'hérédité polygénique prédominante: 95% des cas.
- +++Les mutations de BRCA2 seraient associées à un risque relatif élevé de cancer de prostate , de forme agressive, avec une diminution des survies spécifique et globale .**
- En cas de mutation de BRCA1,le risque de survenue du cancer reste élevé mais sans agressivité.**

# ANDROGEN RECEPTOR:(AR).

- Protéine présente dans les cellules de l'organisme du corps principalement dans les organes reproducteurs masculins.
- Rôle crucial dans la réponse aux hormones androgènes: testostérone et DHT.
- Une des fonctions principales, est la régulation de la transcription des gènes: **les androgènes se lient aux récepteurs aux androgènes ,formant un complexe qui migre dans le noyau de la cellule . Ce complexe se fixe ensuite à l'ADN pour réguler l'expression de certains gènes.**

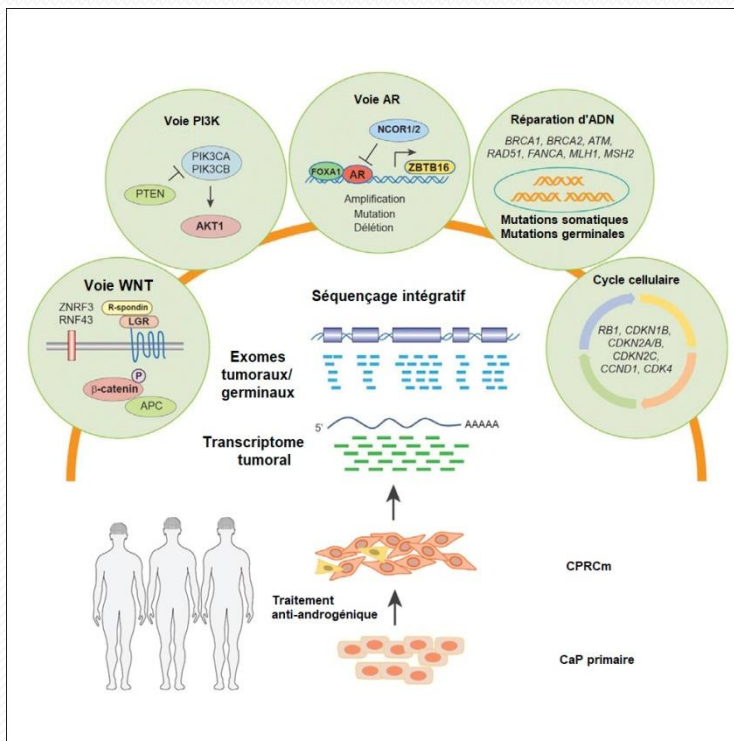
Distribution des aberrations en fonction du stade du cancer et implications diagnostiques et thérapeutiques.

# CANCER LOCALISE DE PROSTATE.

- **1- Fusion TMPRSS-ERG.....** Perturbation de la signalisation des récepteurs aux androgènes.
- **2-Mutations géniques du SPOP** sont impliquées dans l'oncogénèse.
- **3-Mutations du FOXA1.....** risque accru de **récidives biologiques et de développement de métastases.**
- **4-La perte de P.T.E.N:** associée à un temps de survie sans rechute plus court.
- **5-Défauts de réparation de l'ADN:** 20% des échantillons étudiés.

# CANCER DE PROSTATE METASTATIQUE.

- 1-Les tumeurs métastatiques ont plus d'aberrations que les tumeurs primaires.
- 2-La distribution des sous-types ERG/SPOP/FOXA<sub>1</sub>/IDH est maintenue.
- 3-Les altérations de l'A.R, de PTEN et de TP53 sont plus fréquentes.



Cell

Resource

## Integrative Clinical Genomics of Advanced Prostate Cancer

*Génomique clinique intégrée du cancer de la prostate avancé*

### En résumé:

- Une séquençage clinique intégré multi-institutionnel du CPRCm
- Environ 90% du CPRCm présentent des altérations moléculaires cliniquement actionnables
- Le CPRCm présente des altérations génomiques dans *PIK3CA/B*, *RSPO*, *RAF*, *APC*, β-caténine et *ZBTB16*
- 23% des CPRCm présentent des anomalies du chemin de réparation de l'ADN et 8% des résultats germinaux

# C.P.R.C.m.

-C.P.R.C m et R.A

-C.P.R.C m et voies de signalisation.

-C.P.R.C.m et BRCA<sub>1</sub>/BRCA<sub>2</sub>/ATM.

# C.P.R.C. m ET R.A.

- 1-Mutations et amplifications du gène RA retrouvées dans (71,3%) dans le CPRCm:
- 2-RA: les mutations les plus fréquentes se trouvent dans le domaine de **liaison au ligand**.
- 3-RA:le variant d'Epissage7:
  - Résistance à l'Enzalutamide et à l'Abiraterone**
  - Efficacité de de la chimiothérapie à base de Taxanes.**
  - Idem pour l'amplification du RA (en attente de validation).**

# Amplification des AR.

- Les patients sans amplification des AR devraient **recevoir de l'abiratéronne /enzalutamide.**
- Ceux qui ont acquis une amplification des AR pourraient bénéficier du **docétaxel.**

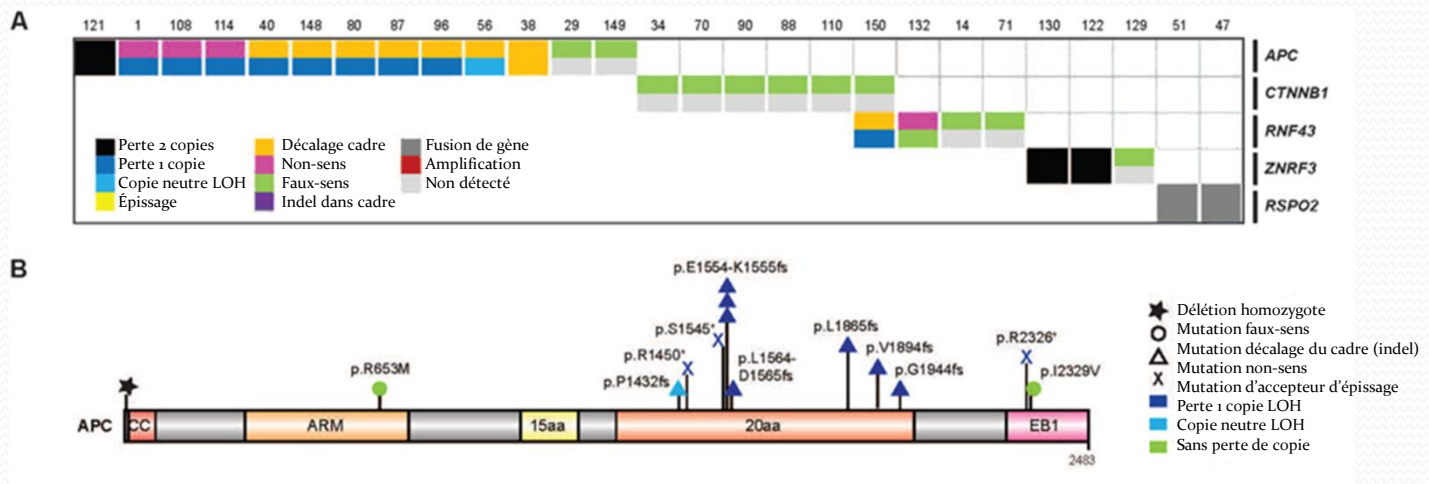
# Le variant d'épissage7:AR-V7.

La détection de AR-V7 dans les cellules tumorales circulantes dans le CPRCm **n'est pas associée à une résistance primaire à la chimiothérapie par taxanes.**

## C.P.R.C.m et voies de signalisation.

- 1-Altérations somatiques de la **voie PI<sub>3</sub>K (49%)**
- 2-Altérations de la **voie Wnt (18%)** avec des mutations des co-activateurs.

**27/150 (18 %) des cas de CPRCm présentaient des altérations de la voie de signalisation Wnt.**  
 Des mutations d'activation des « points chauds » dans le CTNNB1  
 Notamment, des altérations récurrentes dans l'APC ont également été observées

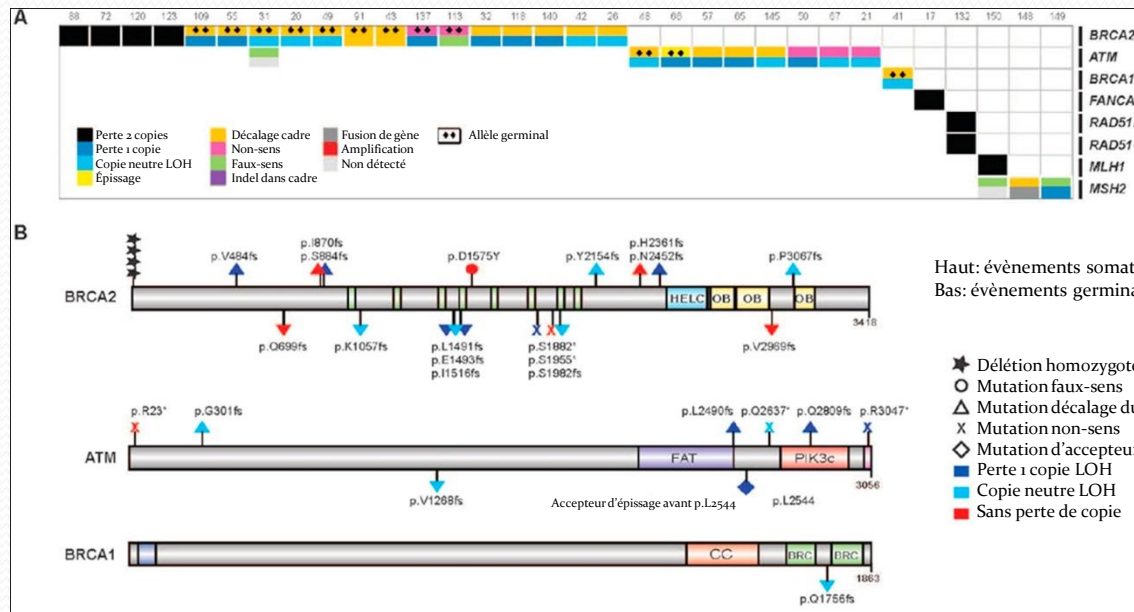


# C.P.R.C.m et BRCA1/BRCA2/ATM.

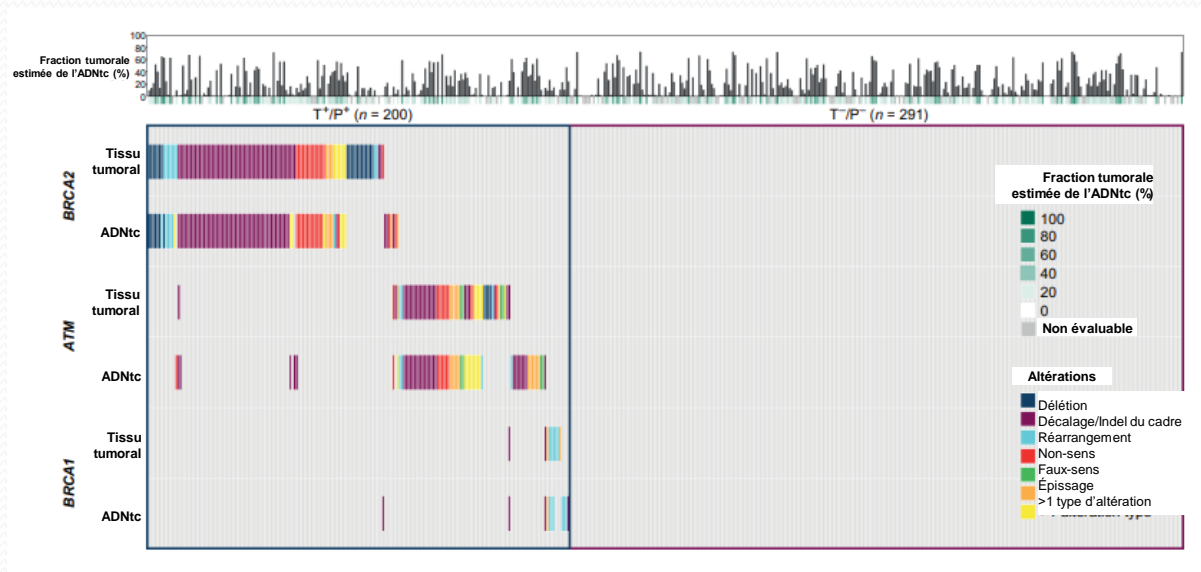
- Altérations somatiques et germinales dans le BRCA2 avec perte : 12,7%.
- Dont 90% ont une perte bi-allelique.
- **Concordance élevée entre les altérations génomiques dans le tissu tumoral apparié et l'ADN tumoral circulant.**  
.....bx standard VS bx liquide.

## RÉPARATION DE L'ADN : 23 % des altérations dans le CPRC

Des altérations somatiques et germinales pathogéniques dans BRCA2 ont été identifiées chez 19/150 (12,7 %) de cas avec une perte de BRCA2, dont environ 90 % présentaient une perte biallélique



Détection des altérations *BRCA1*, *BRCA2* et *ATM* dans le tissu tumoral apparié et l'ADN tumoral circulant chez les patients atteints d'un cancer de la prostate dépistés dans PROfound



Taux élevé de concordance démontré entre le tissu et l'ADNtc :  
81 % d'accord positif et 92 % d'accord négatif

# C.P.R.C.m et BRCA1/BRCA2/ATM.

- **ETUDE PROFOUND**
- **OLOPARIB 300 et BRCA -ATM:..... x 2 de la SSPr**

## Nouvelle cible thérapeutique



### Conception de l'étude PROfound

#### Principaux critères d'éligibilité:

- CPRCm avec une progression de la maladie sous un traitement antérieur par NHA, ex: l'abiratéronne ou l'enzalutamide
- Altération dans  $\geq 1$  gène qualifiant ayant un rôle direct ou indirect dans la réparation de la recombinaison homologue

#### Facteurs de stratification:

- taxane antérieur
- maladies mesurable

**Cohorte A:**  
BRCA1, BRCA2 ou ATM  
N = 245

Randomisation 2:1  
Essai ouvert

**Cohorte B:**  
Autres altérations  
N = 142

Olaparib 300 mg bid  
n = 162

Choix du médecin  
n = 83

Lorsque la progression confirmée par le BICR, les patients sous traitement choisis par le médecin ont été autorisés à passer à l'olaparib

Olaparib 300 mg bid  
n = 94

Choix du médecin  
n = 48

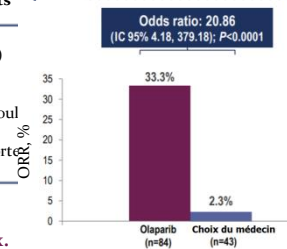
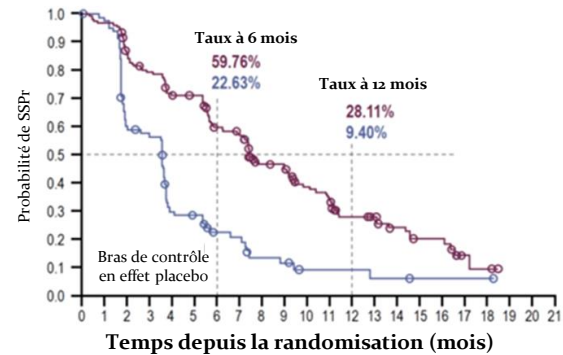
#### Critère de jugement principal

Survie sans progression radiographe (SSPr) dans la Cohorte A (RECIST) PCWG3 selon BICR

#### Critères secondaires importants

- SSPr dans la Cohorte B
- Taux de réponse objective (ORR) radiologique confirmée dans la Cohorte A
- Temps avant progression de la douleur (TTPP) dans la Cohorte A
- Survie globale (OS) dans la Cohorte B

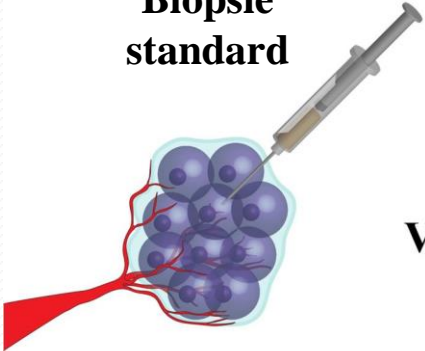
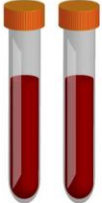
### CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL ATTEINT: "DOUBLEMENT" DE LA SSPr DANS LA COHORTE BRCA-ATM.



|                          | Olaparib (N=162)  | Choix du médecin (N=83) |
|--------------------------|-------------------|-------------------------|
| Événements               | 106 (65.4)        | 68 (81.9)               |
| SSP médian (mois)        | 7.39              | 3.55                    |
| Le hazard ratio (IC 95%) | 0.34 (0.25, 0.47) |                         |
|                          | P<0.0001          |                         |

Un test expérimental clinique, basé sur le test de séquençage de nouvelle génération FoundationOne® CDx. Développée en partenariat avec Foundation Medicine Inc. et utilisée pour sélectionner de manière prospective les patients présentant des altérations dans BRCA1, BRCA2, ATM, BRIP1, BARD1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D et RAD54L dans leur tissu tumoral

## La biopsie liquide pourrait bientôt remplacer une biopsie standard

| <b>Biopsie standard</b>  | <b>VS.</b> | <b>Biopsie liquide</b>  |
|--|------------|---|
|   |            |                          |
| <p>Procédure prenant beaucoup de temps<br/>Échantillonnage localisé de tissu<br/>Pas facilement obtenu<br/>Certaines douleurs/risques<br/>Invasive</p> |            | <p>Rapide<br/>Profil complet de tissu<br/>Facilement obtenu<br/>Douleur/risque minimal<br/>Peu invasive</p> |

# CONCLUSIONS:

- Le cancer de prostate est une maladie hétérogène.
- Le profil moléculaire est différent entre les maladies localisées et avancées.
- Les altérations les plus fréquents sont les fusions de gènes, les anomalies dans le PTEN; et les défauts de réparation de l'ADN.
- Les mutations et les amplifications dans le gène AR peuvent être impliquées dans la résistance aux nouvelles thérapies de signalisation androgène.

# Références

DR . NURIA ROMERO-LAORDEN: Département d'Oncologie Médicale.Hopital Universitaire de la Princesa.Madrid;Espagne.

DR.RAMON COLOME,MD PhD.: Oncologie Medicale.Université Autonome de Madrid. .Hopital Universitaire de la Princesa.Madrid;Espagne.

# Références

- Rubin MA, Maher CA, Chinnaiyan AM. Common gene rearrangements in prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Sep 20;29(27):3659-68.
- Kumar A, Coleman I, Morrissey C, et al. Substantial interindividual and limited intraindividual genomic diversity among tumors from men with metastatic prostate cancer. *Nat Med*. 2016 Apr;22(4):369-78.
- Cancer Genome Atlas Research Network. The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer. *Cell*. 2015 Nov 5;163(4):1011-25.
- Wei X, Fried J, Li Y, Hu L, et al. Functional roles of Speckle-Type Poz (SPOP) Protein in Genomic stability. *J Cancer*. 2018 Sep 7;9(18):3257-3262.
- Shah N, Brown M. The Sly Oncogene: FOXA1 Mutations in Prostate Cancer. *Cancer Cell*. 2019 Aug 12;36(2):119-121.
- Adams EJ, Karthaus WR, Hoover E, et al. FOXA1 mutations alter pioneering activity, differentiation and prostate cancer phenotypes. *Nature*. 2019 Jul;571(7765):408-412.
- Liu R, Zhou J, Xia S, Li T. The impact of PTEN deletion and ERG rearrangement on recurrence after treatment for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Oncol*. 2020 May;22(5):694-702

# Références

- Calvert AE, Chalastanis A, Wu Y, et al. Cancer-Associated IDH1 Promotes Growth and Resistance to Targeted Therapies in the Absence of Mutation. *Cell Rep.* 2017 May 30;19(9):1858-1873.
- Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell.* 2015 May 21;161(5):1215-1228.
- Heinlein CA, Chang C. Androgen receptor in prostate cancer. *Endocr Rev.* 2004 Apr;25(2):276-308.
- Hu R, Denmeade SR, Luo J. Molecular processes leading to aberrant androgen receptor signaling and castration resistance in prostate cancer. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2010 Sep;5(5):753-764.
- Antonarakis ES, Lu C, Wang H, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med.* 2014 Sep 11;371(11):1028-38.
- Antonarakis ES, Lu C, Luber B, et al. Androgen Receptor Splice Variant 7 and Efficacy of Taxane Chemotherapy in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *JAMA Oncol.* 2015 Aug;1(5):582-91.
- Conteduca V, Jayaram A, Romero-Laorden N, et al. Plasma Androgen Receptor and Docetaxel for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2019 Mar;75(3):368-373.

# Références

- Murillo-Garzón V, Kypta R. WNT signalling in prostate cancer. *Nat Rev Urol.* 2017 Nov;14(11):683-696.
- Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Dec 10;383(24):2345-2357.
- Gudem G, Van Loo P, Kremeyer B, et al. The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer. *Nature.* 2015 Apr 16;520(7547):353-357.
- Wyatt AW, Annala M, Aggarwal R, et al. Concordance of Circulating Tumor DNA and Matched Metastatic Tissue Biopsy in Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2017 Dec 1;109(12):dix118



**MERCI.**