

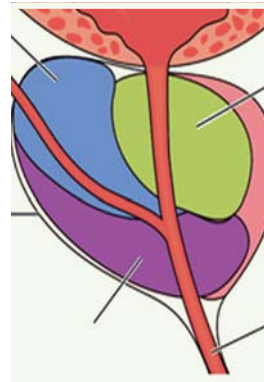
> Les traitements médicaux de l'hyperplasie bénigne et du cancer de la prostate reposent essentiellement sur l'inhibition de la signalisation androgénique. Bien qu'initialement efficaces, ces traitements sont tôt ou tard confrontés à une résistance thérapeutique. Des données récentes de séquençage d'ARN sur cellules uniques montrent que les cellules lumbales survivant à la déprivation androgénique dans ces contextes pathologiques présentent un profil moléculaire semblable à celui de cellules lumbales progénitrices, présentes en faible quantité dans un contexte physiologique. Ce profil moléculaire pourrait constituer un *hub* de résistance à la castration et résulter, en partie, de la reprogrammation des cellules lumbales tumorales. L'inhibition thérapeutique de cette plasticité cellulaire constitue une piste prometteuse pour limiter la progression du cancer prostatique. <

Les pathologies prostatiques de l'homme vieillissant

La prostate est une glande masculine de la taille d'une noix, et dont le volume varie avec l'âge et les éventuelles maladies prostatiques. Sa localisation sous-vésicale et le fait qu'elle soit traversée par l'urètre au niveau de sa zone transitionnelle peuvent entraîner un retentissement urinaire lorsque cette zone particulière de la prostate est affectée (Figure 1). C'est le cas de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP), également appelée adénome de prostate, une atteinte bénigne qui altère néanmoins la qualité de vie de nombreux hommes après 50 ans [1]. Les traitements médicamenteux, tels que les alpha-bloquants, permettent une relaxation de l'urètre et du col vésical, sans cependant ralentir la progression de la maladie. En revanche, les inhibiteurs de la 5-alpha réductase (5ARI) [2], en inhibant la

Progéniteurs lumbaux prostatiques De la régénération tissulaire à la résistance thérapeutique

Charles Dariane^{1,2}, Manon Baures¹, Julien Anract^{1,3}, Nicolas Barry Delongchamps^{1,3}, Jacques-Emmanuel Guidotti¹, Vincent Goffin¹



¹Université Paris Cité, Inserm UMR-S1151, CNRS UMR-S8253, Institut Necker Enfants Malades (INEM), Paris, France ;
²Service d'urologie, hôpital européen Georges-Pompidou, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France.
³Service d'urologie, hôpital Cochin, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France. vincent.goffin@inserm.fr

transformation de la testostérone en dihydrotestostérone (métabolite plus actif), entraînent une diminution du volume prostatique en réduisant la signalisation androgénique. En cas d'échec du traitement ou de complications liées à la progression de l'HBP, certains patients auront recours à la chirurgie de désobstruction prostatique.

Le cancer se développe principalement à partir de la zone périphérique de la prostate (Figure 1). Parmi les 50 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année en France, la majorité sont au stade dit localisé, et près de 90 % d'entre eux seront guéris par chirurgie ou radiothérapie. Les stades localement avancés et métastatiques (diagnostiqués d'emblée ou liés à des récurrences), quant à eux, nécessitent souvent l'association d'une irradiation prostatique et d'hormonothérapies intensifiées, parfois associées à de la chimiothérapie. Cette combinaison d'hormonothérapie de blocage de l'axe gonadotrope, dite de première génération, et d'hormonothérapies de nouvelle génération, comme l'enzalutamide (inhibiteur du récepteur des androgènes) ou l'abiratéron (inhibiteur de la biosynthèse des androgènes) [3], permet une déprivation androgénique profonde des cellules tumorales. Malgré l'augmentation de l'espérance de vie des patients grâce à ces nouvelles molécules freinant la progression tumorale [4-6], la résistance à la castration et la progression des métastases surviennent inéluctablement (dans les 12 à 36 mois en moyenne), conduisant à plus de 8 000 décès chaque année [7]. Récemment, une fraction particulière de cellules lumbales a émergé comme un acteur potentiel de la résistance thérapeutique, tant dans l'HBP que dans le cancer prostatique.

Vignette (© Vincent Goffin).

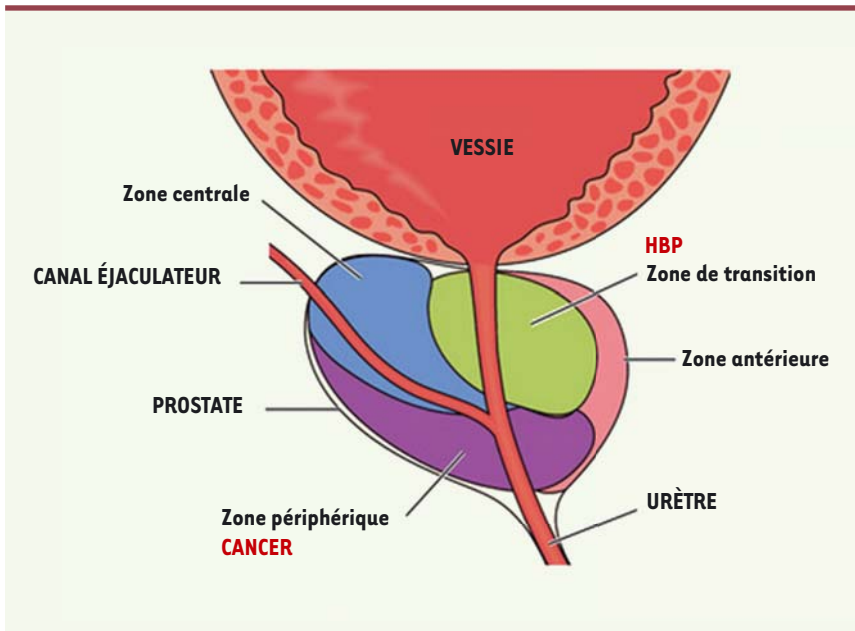


Figure 1. Représentation schématique de l'anatomie de la prostate humaine et des différentes zones qui la constituent. L'HBP se développe au sein de la zone de transition, alors que la majorité des cancers surviennent dans la zone périphérique.

Découverte des cellules luminales progénitrices dans la prostate de souris

Le tissu prostatique est constitué d'un compartiment glandulaire qui est soutenu par un stroma (Figure 2). Alors que le cancer touche exclusivement le compartiment glandulaire, l'HBP peut affecter l'un et/ou l'autre de ces deux compartiments cellulaires [8]. Dans la prostate saine, les glandes sont constituées d'un épithélium pseudostratifié composé, outre quelques rares cellules neuroendocrines, d'une couche de cellules basales surmontées d'une couche de cellules

luminales sécrétrices [9, 10]. Ces deux types de cellules épithéliales se distinguent par l'expression de marqueurs phénotypiques spécifiques, tels que les kératines (KRT) 5 et 14 pour les cellules basales, et les KRT 8 et 18 et le récepteur des androgènes (AR) pour les cellules luminales [11]. Cette composition cellulaire se retrouve aussi bien chez l'homme que chez le rongeur et, chez la souris adulte, des analyses de filiation cellulaire par traçage de lignage

ont montré que les compartiments basal et luminal étaient capables de se régénérer indépendamment l'un de l'autre, ce qui suggère l'existence de cellules progénitrices unipotentes dans chacun des deux compartiments cellulaires [12-14].

Au cours de ces dernières années, les cellules progénitrices luminales ont suscité un intérêt croissant, notamment dans le contexte tumoral. Chez la souris, les tumeurs prostatiques ont en effet une origine préférentiellement luminaire [15]. Chez l'homme, le cancer de la prostate a un phénotype quasi exclusivement luminaire

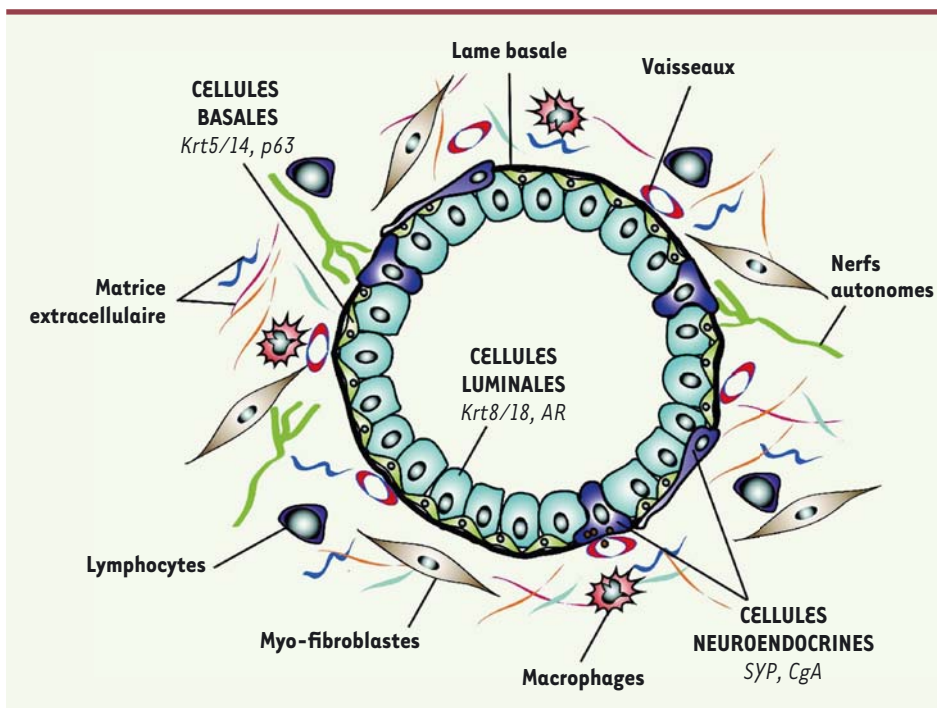


Figure 2. Représentation schématique de l'histologie de la prostate.

Le tissu prostatique se compose d'un compartiment stromal et d'un compartiment glandulaire. Le stroma contient des fibroblastes, des cellules musculaires lisses entourant les glandes, des cellules endothéliales, des cellules immunitaires résidentes et des cellules nerveuses. Les glandes se composent de cellules épithéliales (basales, luminales et de rares cellules neuroendocrines) qui peuvent être identifiées par l'expression de différents marqueurs, dont les plus fréquemment utilisés sont indiqués. Krt : kératines ; AR : récepteur des androgènes ; SYP : synaptophysine ; CgA : chromogranine A (figure adaptée de [39]).



(les cellules tumorales exprimant la KRT 8), ce qui suggère que la récidive qui est observée sous hormonothérapie trouve son origine dans une fraction de cellules luminales tolérantes à la castration (résistant à l'hormonothérapie), et ayant des capacités souches/progénitrices. La découverte, chez la souris, de cellules appelées CARN (pour *castration-resistant NKX3.1-expressing cells*) a contribué à alimenter cette hypothèse [16]. Ces cellules, qui expriment le marqueur luminal NKX3.1 (*NK3 homeobox 1*), demeurent détectables dans la prostate des souris castrées et sont capables de former des glandes lorsqu'elles sont greffées dans une souris hôte. Toujours chez la souris, d'autres cellules progénitrices ont, par la suite, été identifiées, sur la base de l'expression de différents marqueurs, tels que le répresseur transcriptionnel Bmi1, cKit/CD117 (*mast/stem cell growth factor receptor*), PROM1 (prominine 1), Ly6d (*lymphocyte antigen 6 family member D*) ou encore le facteur de transcription Sox2 (*SRY-box transcription factor 2*) (voir [17] pour les références et la discussion). Cependant, l'identification de ces cellules reposant le plus souvent sur l'expression d'un seul de ces marqueurs, utilisé pour le tri cellulaire ou en traçage de lignage, il s'avère très difficile de démontrer s'il s'agit de populations cellulaires distinctes ou (partiellement) chevauchantes (voir [17]).

Au cours de l'année 2020, cinq équipes internationales ont publié, sous forme « d'atlas », la composition cellulaire exhaustive de la prostate de souris, telle que définie *in silico* par séquençage d'ARN sur cellules uniques (scRNAseq) [18-22] (Figure 3). Alors que les cellules basales ségrégent dans une seule population cellulaire (ou *cluster*), ce qui souligne l'homogénéité de ce type cellulaire, le compartiment luminal s'avère plus hétérogène. La population majoritaire, constituée de cellules sécrétrices exprimant les marqueurs typiques des cellules luminales différenciées (*Nkx3.1*, *Ar*, *Pbsn* [probasine]), se subdivise en sous-populations distinctes selon le lobe de la prostate dont elles sont issues (la prostate de souris est constituée de quatre lobes). Ces études ont également identifié une population minoritaire de cellules luminales. Ces cellules sont peu différenciées, non sécrétrices (elles n'expriment pas les protéines sécrétées, comme la probasine ou Spink1 [*serine protease inhibitor kazal type 1*]) et sont enrichies en caractéristiques souches/progénitrices (gènes et fonctions ontologiques). Dans certaines études [19-21], les auteurs ont réussi à enrichir, par tri cellulaire, une population de cellules supposée correspondre à la population définie *in silico* comme « luminaire progénitrice », et ont montré la capacité de ces cellules à générer des organoïdes, une propriété supposée refléter *in vitro* les capacités progénitrices des cellules mises en culture dans cet essai biologique.

Néanmoins, cette population de cellules luminales progénitrices étant identifiée dans chaque étude par un nom et par des marqueurs (des transcrits) en partie distincts [17], nous avons examiné leur similarité en réanalysant l'ensemble des données transcriptomiques selon le même « pipeline » bioinformatique¹ [23]. Cette analyse nous a permis d'identifier une signature composée de 15 gènes, exprimés par cette population cellulaire dans toutes les études de scRNAseq décrites plus

haut (Figure 3). Parmi ces gènes communs, figure celui codant la KRT 4. Cela nous a interpellés car nous avons précédemment identifié la KRT 4 (ARNm et protéine) comme un marqueur spécifique d'une population cellulaire luminaire qui s'avérait être distincte des cellules luminales différenciées, mais n'avait jusque-là jamais été caractérisée, car présente en très faible quantité dans la prostate de souris sauvages [24]. Nous avons réussi à enrichir cette population minoritaire par tri cellulaire, à l'aide de marqueurs spécifiques : Lin (*lineage*), Sca-1 (*stem cell antigen-1*) et CD49f (*integrin alpha 6*). En accord avec son profil de tri, nous avons dénommé ces cellules LSC^{med} (Lin⁻, Sca-1⁺, CD49f^{medium}) [25] (Figure 4).

Les cellules LSC^{med} expriment les gènes codant des kératines luminales (*Krt8*) mais aussi ceux codant des kératines spécifiques (*Krt4*, *Krt7*). Elles se caractérisent par une signature particulière de 110 gènes [24] qui sont spécifiquement enrichis dans la population de progéniteurs luminaux telle que définie *in silico* par scRNAseq (Figure 3), démontrant la correspondance de ces deux populations cellulaires [17, 23]. *In vitro*, les cellules LSC^{med} sont capables de former des sphéroïdes [25] et des organoïdes [26], mais aussi des structures glandulaires lorsqu'elles sont greffées dans une souris hôte [26]. Des études de traçage de lignage *in vivo*, utilisant le promoteur du gène *Krt4*, ont montré leur capacité progénitrice, lors d'expériences de castration/régénération chez la souris [21]. Certains arguments permettent de penser que ces progéniteurs unipotents *Krt4*⁺ correspondent aux cellules éponymes qui avaient été identifiées par traçage de lignage utilisant le promoteur de *Krt8* [14] (pour discussion, voir [17]). Néanmoins, bien que cette population de cellules LSC^{med} enrichie par tri cellulaire soit, tout comme son alter ego définie *in silico*, qualifiée de « luminaire progénitrice », seul un faible pourcentage d'entre elles (4 à 10 % selon les auteurs) sont effectivement capables de former des organoïdes [19, 20, 26, 27]. Cette faible proportion pourrait en partie refléter les limitations intrinsèques de ce type d'essai dit « facultatif » (car ne reflétant pas les propriétés progénitrices des cellules dans leur environnement naturel, *in vivo*) (voir [17, 28] pour discussion). Quoi qu'il en soit, l'identité moléculaire des cellules fonctionnellement progénitrices *in vitro* demeure inconnue, aucun marqueur ne permettant actuellement de les distinguer du reste du pool de cellules LSC^{med}.

Les cellules progénitrices luminales survivent à la castration

Bien que les cellules LSC^{med} expriment le récepteur des androgènes (AR), la signalisation androgénique y est

¹ Un pipeline bioinformatique correspond à une chaîne de traitement informatisé de données biologiques (séquences, variants, expression de gènes).

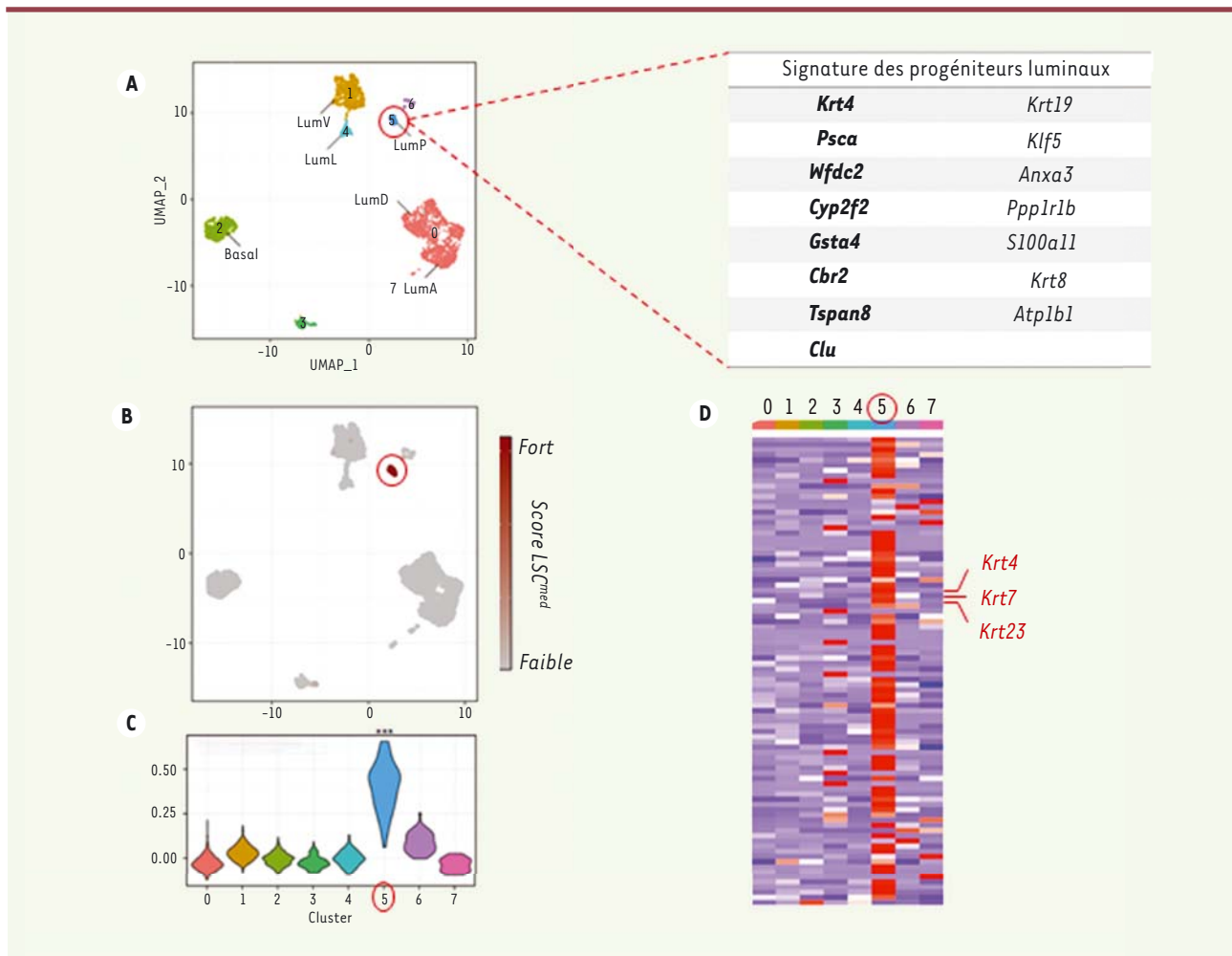


Figure 3. Les cellules LSC^{med} correspondent à la population de cellules luminales progénitrices identifiée *in silico* par séquençage d'ARN sur cellules uniques. (A) Identification des différentes populations cellulaires épithéliales de la prostate de souris sauvages telles que définies *in silico* par Crowley *et al.* [20]. La population luminaire progénitrice (LumP, n° 5 entourée d'un cercle rouge) représente une faible proportion de l'épithélium glandulaire. Elle se caractérise par une signature de 15 marqueurs commune aux cinq études scRNAseq réanalysées dans notre étude [23]. Cette population cellulaire définie *in silico* est la seule significativement enrichie en transcrits de la signature des cellules LSC^{med} [24], comme illustré par le « score LSC^{med} » élevé (B), le « violin plot » (C) et la « heatmap » (D). Les trois kératines typiques des cellules LSC^{med} (*Krt4*, *Krt7* et *Krt23*) sont représentées (D). Parmi les 15 gènes de la signature des cellules luminales progénitrices définies *in silico* (A), 8 (représentés en gras) sont des marqueurs très significatifs des cellules LSC^{med} enrichies par tri cellulaire (niveau d'expression supérieur à 1,5 fois plus élevé que dans les autres populations cellulaires épithéliales, $p < 0,05$). Lum : cellules luminales issues des lobes prostatiques antérieur (LumA), dorsal (LumD), latéral (LumL) et ventral (LumV) (figure modifiée d'après [23]).

intrinsèquement faible, suggérant leur androgéno-indépendance [24]. En accord avec cette hypothèse, la proportion de cellules LSC^{med} au sein du contingent de cellules épithéliales augmente chez les souris qui ont été castrées. Cette augmentation relative illustre la capacité intrinsèque de ces cellules à mieux résister à l'absence d'androgènes que d'autres types cellulaires épithéliaux dits androgéno-dépendants. Il a été proposé par l'équipe de Charles Sawyers (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*, New York, États-Unis) qu'un phénomène de plasticité cellulaire contribuait de manière importante à l'enrichissement des cellules LSC^{med} (appelées L2 dans leur étude) après castration

[19]. Selon leur modèle, une partie de la population luminaire sécrétrice se transforme en population LSC^{med}/L2, avec un continuum phénotypique (moléculaire) passant progressivement de l'une à l'autre sur une durée de 28 jours. À ce stade, le processus inverse peut être induit par administration d'androgènes aux souris castrées. Ces données démontrent de manière très élégante qu'au-delà de définir une population cellulaire distincte et peu représentée dans la prostate saine, le profil moléculaire des cellules LSC^{med} sauvages

correspond à un état de résistance à la castration, état que d'autres cellules luminales peuvent adopter de manière transitoire et réversible en l'absence d'androgènes.

Dans les modèles précliniques, plusieurs observations suggèrent que les cellules présentant un profil moléculaire LSC^{med} contribuent à la pathogenèse prostatique. Dans un modèle d'hyperplasie bénigne de la prostate (souris Pb-PRL surexprimant la prolactine dans l'épithélium luminal sous contrôle du promoteur du gène *Pbsn*), le contingent de cellules LSC^{med} est amplifié, de l'ordre de quatre à cinq fois (Figure 4). Comme chez la souris sauvage, la proportion de cellules LSC^{med} augmente de l'ordre de deux à trois fois suite à la castration des souris Pb-PRL [24]. Les cellules LSC^{med} constituent, par ailleurs, plus de 80 % du contingent épithélial des tumeurs prostatiques induites par l'ablation du gène suppresseur de tumeurs *Pten* (*phosphatase and tensin homolog*) (Figure 4). Ces cellules LSC^{med} *Pten*^{-/-} sont capables de générer des organoïdes *in vitro* [23] et des structures tumorales lorsqu'elles sont greffées dans des souris hôtes [24]. Plus remarquable, ces propriétés persistent en absence d'androgènes, confirmant l'androgéno-indépendance intrinsèque des cellules LSC^{med} ([23] et résultats non publiés). La capacité des cellules LSC^{med} issues de souris *Pten*^{-/-} castrées à former des tumeurs dans des souris hôtes elles-mêmes castrées, mime expérimentalement le contexte de la récurrence tumorale chez les patients sous hormonothérapie.

Existe-t-il des cellules de type LSC^{med} dans la prostate humaine ?

Chez la souris, le profil moléculaire LSC^{med} caractérise donc un état de cellules épithéliales luminales capables de survivre à la castration, dont certaines sont dotées de propriétés progénitrices. Ces propriétés peuvent être intrinsèques (progéniteurs luminaux dans un contexte physiologique) ou acquises dans un contexte non physiologique par

un phénomène de plasticité cellulaire. Celle-ci peut être induite par différents stimulus, comme la castration (discuté ci-dessus), la baisse de signalisation androgénique résultant de la signalisation constitutive impliquant PI-3 kinase (*phosphoinositide 3-kinase*)/Akt (protéine kinase B) en l'absence de PTEN [29], ou encore la voie de signalisation JAK (Janus kinase)/STAT (*signal transducer and activator of transcription*), activée en réponse à l'inflammation intra-prostatique [30]. Ces différents mécanismes s'avèrent particulièrement intéressants en regard des maladies prostatiques humaines. En effet, l'inflammation et les mutations du gène *PTEN* sont fréquentes, respectivement dans l'HBP et le cancer, et les thérapies reposent majoritairement sur l'inhibition de la signalisation androgénique. Afin d'étayer le rôle éventuel que pourraient jouer les cellules de type LSC^{med} dans l'échappement thérapeutique, il était donc nécessaire de vérifier l'existence de telles cellules dans la prostate humaine.

Dans son étude par scRNAseq publiée en 2018, l'équipe de Douglas Strand (*The University of Texas Southwestern Medical Center*, Dallas, États-Unis) avait identifié quatre populations de cellules épithéliales dans la prostate humaine saine : à côté des cellules basales et luminales bien connues, il avait mis en évidence deux populations cellulaires jusque-là non décrites, qu'il appela « Club » et « Hillock », au vu des similarités de profil d'expression que ces cellules partageaient avec les cellules éponymes préalablement identifiées dans le poumon [31]. Dans le poumon, les cellules Club/Hillock ont été caractérisées comme des cellules dotées de propriétés régénératives [32]. L'analyse

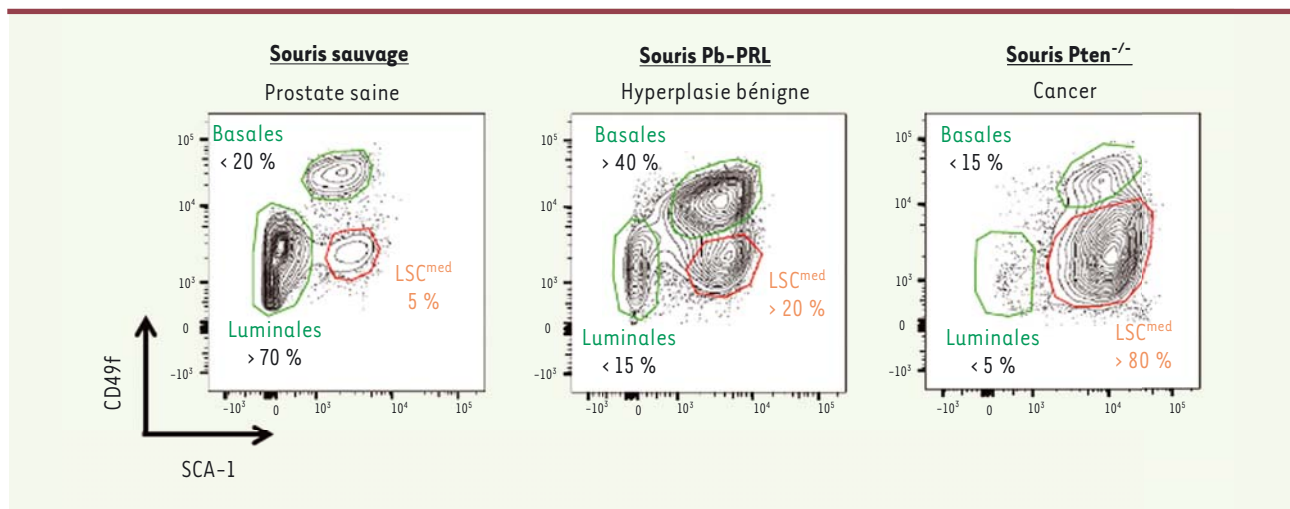


Figure 4. Profils de tri par cytométrie en flux représentatifs des cellules épithéliales (*Lin*⁻, *EPCAM*⁺) de prostates de souris sauvages, de souris Pb-PRL et de souris *Pten*^{-/-} utilisant les marqueurs de surface SCA-1 et CD49f. Ces profils illustrent l'amplification des cellules LSC^{med} dans les contextes pathologiques, aux dépens de la population luminaire différenciée, majoritaire dans la prostate saine (figure adaptée de [17]).

bioinformatique du transcriptome des cellules Club/Hillock prostatiques nous a permis de montrer qu'elles étaient fortement enrichies en transcrits caractéristiques des cellules LSC^{med}, suggérant que les cellules Club/Hillock de la prostate humaine saine correspondent aux cellules LSC^{med} de la prostate de souris sauvage [17, 23]. Les propriétés progénitrices et de résistance à la castration des cellules Club/Hillock n'ont cependant pas été démontrées expérimentalement, aucun protocole ne permettant actuellement de les isoler par tri cellulaire. Sur la seule base d'analyses bioinformatiques de trajectoires (*RNA velocity*) entre compartiments cellulaires définis *in silico*, une étude très récente suggère que les cellules Club et Hillock pourraient agir comme progéniteurs, respectivement des lignages luminal et basal [33]. Mais cela nécessite d'être confirmé expérimentalement.

Dans l'HBP, les cellules Club sont enrichies [22], ce qui fait écho à ce que nous avons observé pour les cellules LSC^{med} dans le modèle murin d'HBP (les souris Pb-PRL) (*Figure 4*), et le traitement par les inhibiteurs de la 5- α réductase (5ARI) augmente encore leur prévalence. Une analyse de biologie spatiale a mis en évidence la distribution mutuellement exclusive des cellules Club et des cellules luminales dans l'HBP humaine sous 5ARI, suggérant que les cellules Club étaient potentiellement issues des cellules luminales par un phénomène de plasticité cellulaire induite par le traitement [34]. Cette conversion phénotypique pourrait être corrélée à un avantage sélectif (survie, prolifération), mais cela reste à démontrer.

En ce qui concerne le cancer prostatique, plusieurs études de scRNAseq très récentes ont permis de montrer l'existence de cellules Club au sein d'échantillons tumoraux (issus de prostatectomies), parfois même sous forme de sous-populations multiples, suggérant là encore des phénomènes de plasticité cellulaire [35, 36]. Néanmoins, de par la nature multifocale du cancer prostatique, les échantillons de prostatectomie contiennent toujours un certain contingent de glandes non tumorales. Afin de localiser ces cellules Club au sein du tissu prostatique, nous avons recherché dans une banque d'échantillons de cancers localisés (285 pièces de prostatectomies radicales) l'expression de la protéine KRT7, identifiée comme marqueur potentiel des cellules LSC^{med}/Club. De manière inattendue, cette protéine n'a été détectée, par immunofluorescence, que dans les glandes bénignes péri-tumorales, dites proximales, en bordure proche des foyers tumoraux. Cette expression dans le tissu bénin s'est néanmoins avérée de mauvais pronostic et corrélée à la survenue de métastases et d'une mortalité spécifique liée au cancer de la prostate dans cette cohorte [37]. Ces observations posent évidemment la question de l'identité moléculaire des cellules péri-tumorales KRT7⁺ (constituent-elles une sous-population particulière de cellules Club ?), et des mécanismes par lesquels elles pourraient contribuer à la progression tumorale tout en étant localisées dans le tissu péri-tumoral (interactions avec les cellules tumorales, avec le micro-environnement, rôle des cytokines et du système immunitaire, etc.). L'absence de cellules KRT7⁺ dans la tumeur pose tout autant question : reflète-elle une évolution phénotypique partielle des cellules Club/Hillock (perte de certains marqueurs, dont KRT7), ou l'absence réelle de ces cellules au sein du tissu tumoral ? Bien que l'enrichissement de marqueurs de cellules Club dans les organoïdes générés à partir de cellules tumorales prostatiques

non triées [35] ne confirme pas cette dernière hypothèse, les limitations intrinsèques de cet essai (dont la différenciation cellulaire incomplète) ne permettent pas une extrapolation directe au contexte tumoral *in vivo*.

Perspectives

En l'état actuel des connaissances, envisager le ciblage thérapeutique des cellules LSC^{med}/Club apparaît donc comme pertinent pour entraver la progression des tumeurs prostatiques sous hormonothérapie, cela d'autant que l'état moléculaire LSC^{med}/Club pourrait constituer une étape intermédiaire vers la différenciation neuroendocrine fréquemment observée chez les patients sous hormonothérapie de nouvelle génération [30, 38]. Néanmoins, les mécanismes de régulation des cellules LSC^{med}/Club demeurent très mal connus. La plasticité des cellules épithéliales, révélée par les études récentes, constitue en outre une difficulté supplémentaire dans l'identification des cellules à éradiquer, tout autant que dans celle des voies moléculaires à cibler pour y parvenir. Quelques travaux récents soulignent l'importance de facteurs du microenvironnement tumoral dans ces régulations. Sur la base d'analyses bioinformatiques de tumeurs prostatiques humaines [30], différents facteurs solubles d'origine stromale ont été proposés comme régulateurs potentiels des cellules tumorales prostatiques, dont les facteurs de croissance IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*) et HBEGF (*heparin binding EGF-like growth factor*) [33]. Nos travaux récents avaient déjà identifié les récepteurs de ces facteurs, respectivement IGF-1R et EGFR (*epidermal growth factor receptor*), ainsi que cMET (*hepatocyte growth factor receptor*), comme des régulateurs des capacités progénitrices et prolifératives des cellules LSC^{med} de souris *Pten*^{-/-} dans les essais de formation d'organoïdes. Bien que la convergence de ces travaux, menés indépendamment, renforce la pertinence de ces cibles moléculaires (IGF1R, EGFR, cMET) autant que de la cible cellulaire (LSC^{med}/Club), la redondance fonctionnelle existant entre les voies de signalisation activées par ces récepteurs éteint toute perspective clinique, l'inhibition pharmacologique d'un seul d'entre eux pouvant être contournée par l'activation d'un des deux autres [23]. L'identification de la voie de signalisation JAK/STAT comme régulatrice de la plasticité des cellules prostatiques luminales était, quant à elle, évocatrice d'un dialogue avec le compartiment inflammatoire [30]. Les résultats prometteurs obtenus dans des modèles précliniques, suite à l'inhibition pharmacologique des voies de signalisation impliquant JAK/STAT et FGFR (*fibroblast growth factor receptor*), ouvrent la perspective d'interférer avec la plasticité des cellules



luminales et de restaurer la sensibilité des cellules tumorales à l'enzalutamide, inhibiteur du récepteur des androgènes [30]. Enfin, des études *in vitro* de cellules LnCaP (lignée épithéliale prostatique tumorale) ont montré, d'une part, le rôle des voies de signalisation impliquant NRG1 (neuréguline-1), TP53 (*tumor protein p53*) et BMP2 (*bone morphogenetic protein 2*), dans l'acquisition de propriétés de cellules souches, de transition épithélio-mésenchymateuse et de tolérance à l'absence d'androgènes, et, d'autre part, les effets anti-tumoraux et anti-métastatiques d'inhibiteurs des voies de signalisation impliquant NRG1 et HER (*human epidermal growth factor receptor*) 2/3 dans des expériences de greffe de ces cellules chez la souris [38]. Démontrer qu'il en est de même dans le contexte tumoral prostatique humain *in situ* constitue le prochain défi. ♦

SUMMARY

Prostatic luminal progenitors: From tissue regeneration to therapeutic escape

Inhibition of androgen signaling is the gold standard treatment of benign prostate hyperplasia and prostate cancer. Despite the initial response to these treatments, therapeutic resistance is ultimately observed in most patients. Single cell RNAseq studies have shown that castration-tolerant luminal cells share several molecular and functional features with cells identified as luminal progenitor in physiological conditions. The increased prevalence of luminal progenitor-like cells in tumor contexts might result from their intrinsic androgen-independence and from the reprogramming of differentiated luminal cells into a castration-tolerant state. Thus, it is currently hypothesized that the luminal progenitor molecular profile might constitute a functional hub for cell survival in androgen deprivation context, a prerequisite for tumor regrowth. Therapeutic intervention interfering with luminal lineage plasticity is a promising approach to prevent prostate cancer progression. ♦

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient l'Institut National du Cancer (INCa_6672 et INCa_16077), la Ligue contre le cancer – comité de Paris (RS16/75-18, RS17/75-1, RS18/75-48, RS19/75-63, RS20/75-93, RS21/75-35), Foncer contre le cancer, l'Inserm, le CNRS et l'Université Paris Cité, pour le soutien de nos travaux de recherche sur le rôle des progéniteurs luminaux dans la progression du cancer prostatique. C. Dariane remercie l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan), l'Institut Thématique Multi-Organismes (ITMO) Cancer, l'Association Française d'Urologie (AFU) et l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) pour leur soutien financier (thèse et mobilité internationale).

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

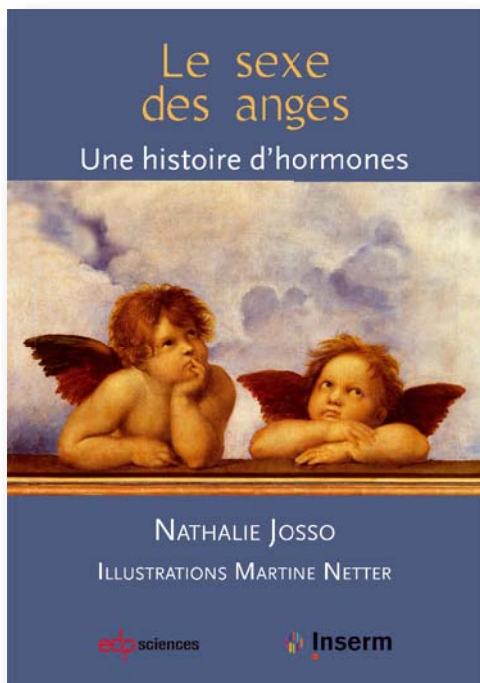
1. Speakman M, Kirby R, Doyle S, Ioannou C. Burden of male lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH) – focus on the UK. *BJU Int* 2015 ; 115 : 508-19.
2. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 2387-98.
3. Ploussard G, Roubaud G, Barret E, et al. French AFU Cancer Committee Guidelines – Update 2022-2024 : prostate cancer – Management of metastatic disease and castration resistance. *Prog Urol* 2022 ; 32 : 1373-419.
4. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 338-51.
5. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 352-60.
6. Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T, et al. Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2022 ; 40 : 1616-22.
7. INCa. Panorama des cancers en France. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-Edition-2022>.
8. Strand DW, Costa DN, Francis F, et al. Targeting phenotypic heterogeneity in benign prostatic hyperplasia. *Differentiation* 2017 ; 96 : 49-61.
9. Abate-Shen C, Shen MM. Molecular genetics of prostate cancer. *Genes Dev* 2000 ; 14 : 2410-34.
10. Zhang D, Zhao S, Li X, et al. Prostate Luminal Progenitor Cells in Development and Cancer. *Trends Cancer* 2018 ; 4 : 769-83.
11. Sibony M. *Pratique en anatomopathologie. La prostate*. Paris : Sauramps médical, 2018 : 236p.
12. Choi N, Zhang B, Zhang L, et al. Adult murine prostate basal and luminal cells are self-sustained lineages that can both serve as targets for prostate cancer initiation. *Cancer Cell* 2012 ; 21 : 253-65.
13. Liu J, Pascal LE, Isharwal S, et al. Regenerated luminal epithelial cells are derived from preexisting luminal epithelial cells in adult mouse prostate. *Mol Endocrinol* 2011 ; 25 : 1849-57.
14. Ousset M, Van Keymeulen A, Bouvencourt G, et al. Multipotent and unipotent progenitors contribute to prostate postnatal development. *Nat Cell Biol* 2012 ; 14 : 1131-8.
15. Wang ZA, Toivanen R, Bergren SK, et al. Luminal cells are favored as the cell of origin for prostate cancer. *Cell Rep* 2014 ; 8 : 1339-46.
16. Wang X, Kruthof-de Julio M, Economides KD, et al. A luminal epithelial stem cell that is a cell of origin for prostate cancer. *Nature* 2009 ; 461 : 495-500.
17. Baures M, Dariane C, Tika E, et al. Prostate luminal progenitor cells : from mouse to human, from health to disease. *Nat Rev Urol* 2022 ; 19 : 201-18.
18. Mevel R, Steiner I, Mason S, et al. RUNX1 marks a luminal castration-resistant lineage established at the onset of prostate development. *Elife* 2020 ; 9.
19. Karthaus WR, Hofree M, Choi D, et al. Regenerative potential of prostate luminal cells revealed by single-cell analysis. *Science* 2020 ; 368 : 497-505.
20. Crowley L, Cambuli F, Aparicio L, et al. A single-cell atlas of the mouse and human prostate reveals heterogeneity and conservation of epithelial progenitors. *Elife* 2020 ; 9.
21. Guo W, Li L, He J, et al. Single-cell transcriptomics identifies a distinct luminal progenitor cell type in distal prostate invagination tips. *Nat Genet* 2020 ; 52 : 908-18.
22. Joseph DB, Henry GH, Malewska A, et al. Urethral luminal epithelia are castration-insensitive cells of the proximal prostate. *Prostate* 2020 ; 80 : 872-84.
23. Baures M, Puig Lombardi E, Di Martino D, et al. Transcriptomic Signature and Growth Factor Regulation of Castration-Tolerant Prostate Luminal Progenitor Cells. *Cancers (Basel)* 2022 ; 14 : 3775.
24. Sackmann Sala L, Boutillon F, Menara G, et al. A rare castration-resistant progenitor cell population is highly enriched in Pten-null prostate tumors. *J Pathol* 2017 ; 243 : 54-64.
25. Sackmann-Sala L, Chiche A, Mosquera-Garrote N, et al. Prolactin-Induced Prostate Tumorigenesis Links Sustained Stat5 Signaling with the Amplification of Basal/Stem Cells and Emergence of Putative Luminal Progenitors. *Am J Pathol* 2014 ; 184 : 3105-19.
26. Kwon OJ, Zhang L, Xin L. Stem Cell Antigen-1 Identifies a Distinct Androgen-Independent Murine Prostatic Luminal Cell Lineage with Bipotent Potential. *Stem Cells* 2016 ; 34 : 191-202.
27. Liu X, Grogan TR, Hieronymus H, et al. Low CD38 Identifies Progenitor-like Inflammation-Associated Luminal Cells that Can Initiate Human Prostate Cancer and Predict Poor Outcome. *Cell Rep* 2016 ; 17 : 2596-606.
28. Joseph DB, Turco AE, Vezina CM, Strand DW. Progenitors in prostate development and disease. *Dev Biol* 2021 ; 473 : 50-8.
29. Carver BS, Chapinski C, Wongvipat J, et al. Reciprocal feedback regulation of PI3K and androgen receptor signaling in PTEN-deficient prostate cancer. *Cancer Cell* 2011 ; 19 : 575-86.
30. Chan JM, Zaidi S, Love JR, et al. Lineage plasticity in prostate cancer depends on JAK/STAT inflammatory signaling. *Science* 2022 ; 377 : 1180-91.
31. Henry GH, Malewska A, Joseph DB, et al. A Cellular Anatomy of the Normal Adult Human Prostate and Prostatic Urethra. *Cell Rep* 2018 ; 25 : 3530-42 e5.

RÉFÉRENCES

32. Rawlins EL, Okubo T, Xue Y, et al. The role of Scgbl1+ Clara cells in the long-term maintenance and repair of lung airway, but not alveolar, epithelium. *Cell Stem Cell* 2009 ; 4 : 525-34.
33. Hirz T, Mei S, Sarkar H, et al. Dissecting the immune suppressive human prostate tumor microenvironment via integrated single-cell and spatial transcriptomic analyses. *Nat Commun* 2023 ; 14 : 663.
34. Joseph DB, Henry GH, Malewska A, et al. 5-alpha reductase inhibitors induce a prostate luminal to club cell transition in human benign prostatic hyperplasia. *J Pathol* 2022 ; 256 : 427-41.
35. Song H, Weinstein HN, Allegaoko P, et al. Single-cell analysis of human primary prostate cancer reveals the heterogeneity of tumor-associated epithelial cell states. *Nat Commun* 2022 ; 13 : 141.
36. Chen S, Zhu G, Yang Y, et al. Single-cell analysis reveals transcriptomic remodellings in distinct cell types that contribute to human prostate cancer progression. *Nat Cell Biol* 2021 ; 23 : 87-98.
37. Dariane C, Clairefond S, Peant B, et al. High Keratin-7 Expression in Benign Peri-Tumoral Prostatic Glands Is Predictive of Bone Metastasis Onset and Prostate Cancer-Specific Mortality. *Cancers (Basel)* 2022 ; 14 : 1623.
38. Han H, Wang Y, Curto J, et al. Mesenchymal and stem-like prostate cancer linked to therapy-induced lineage plasticity and metastasis. *Cell Rep* 2022 ; 39 : 110595.
39. Barron DA, Rowley DR. The reactive stroma microenvironment and prostate cancer progression. *Endocr Relat Cancer* 2012 ; 19 : R187-R204.

TIRÉS À PART

V. Goffin



ISBN : 978-2-7598-2080-1

142 pages

20 €

Ce livre est l'histoire d'un parcours qui a mené à la caractérisation de l'hormone anti-müllérienne, l'AMH, hormone indispensable à la différenciation des sexes. Sans l'AMH, les filles n'auraient pas le monopole de l'utérus !

Substance testiculaire mystérieuse il y a cinquante ans, elle est aujourd'hui largement utilisée en endocrinologie pédiatrique et surtout en gynécologie pour évaluer les chances de fertilité féminine.

Nathalie Josso raconte, avec une clarté agrémentée d'une forte dose d'humour, les aléas de cette recherche, réussie à force de détermination, d'imagination et de hasards heureux. Son équipe a su attirer des collaborations du monde entier sans négliger pour autant le soutien inattendu d'un ouvrier de l'abattoir de la Villette, de la lapine Céleste et d'une bande de petits kangourous.

Ce témoignage, extrêmement accessible, devrait donner à de jeunes étudiants le goût et l'envie de la recherche.

Pédiatre de formation, Nathalie Josso s'est très vite orientée vers la différenciation sexuelle fœtale, menant de front une activité médicale en endocrinologie pédiatrique et des recherches fondamentales centrées sur l'hormone anti-Müllérienne. Entrée à l'Inserm peu d'années après la fin de son internat, elle y a réuni une équipe jeune et enthousiaste qui, d'abord à l'École Normale Supérieure, puis à l'Université Paris-Sud, a permis à la France de conserver une place de leader dans le domaine de l'hormone découverte par Alfred Jost. Le Prix Andrea Prader, le Prix du Rayonnement Français et le Märta Philipson Award (Hôpital Karolinska de Stockholm) ont récompensé le travail de son groupe. Actuellement, Nathalie Josso partage son temps entre le laboratoire, la musique et les roses de son jardin.



BON DE COMMANDE

À retourner à EDP Sciences, 17 avenue du Hoggar, 91944 Les Ulis Cedex, France
Tél. : 01 69 18 75 75 - E-mail : françois.flori@edpsciences.org

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir

Le sexe des anges : 20 € + 3 € de port = 23 € TTC

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de EDP Sciences

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration : | | | | | | | | N° de contrôle au dos de la carte : | | | | | | | | Signature :