

ECOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE, SANTE,
AGRONOMIE ET ENVIRONNEMENT

THESE

Présentée à l'Université Clermont Auvergne

Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR D'UNIVERSITÉ

BIOLOGIE SANTE - SPECIALITE : GENETIQUE, PHYSIOLOGIE, PATHOLOGIES, NUTRITION,
MICROBIOLOGIE, SANTE, INNOVATION

Présentée et soutenue publiquement par

Erwan Bouchareb

Le 12 décembre 2023

**Rôle des LXR_s dans le contrôle de la
transition épithélio-mésenchymateuse dans le cancer de la prostate**

RAPPORTEURS :

Dr. Michela PLATEROTI, IRFAC, Strasbourg

Dr. Karine GAUTHIER, IGFL, Lyon

Dr. Frederic BOST, C3M, Nice

EXAMINATEUR :

Pr. Fabrice LALLOUE, CAPTuR, Limoges

PRESIDENTE DU JURY :

Pr. Mathilde BONNET, M2iSH, Clermont-Ferrand

DIRECTEUR DE THESE : Dr Silvère BARON, Dr Ayhan KOCER GReD, Clermont-Ferrand

Laboratoire Génétique, Reproduction et Développement
UMR CNRS 6293 INSERM 1103 UCA

Je tiens à remercier le Pr. Mathilde BONNET de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Je voudrais également exprimer au Dr. Michela PLATEROTI, au Dr. Karine GAULTIER, et au Dr. Frederic BOST, tout trois rapporteurs et au Pr. Fabrice LALLOUE, examinateur, d'avoir accepté d'évaluer mon travail de thèse.

Un grand merci à mes directeurs de thèse, Dr Silvère BARON & Dr Ayhan KOCER.

Silvère, j'avais commencé à travailler avec toi lors du mini-projet de recherche en Master, et j'ai immédiatement apprécié ton approche de la recherche. Je te remercie pour ton suivi et ton encadrement tout au long de ma thèse. Tu as joué un rôle de mentor, m'aidant à surmonter la plupart des obstacles que j'ai rencontrés. Tu as su orienter le projet de manière astucieuse, mettant toujours en valeur mon travail, et je t'en suis profondément reconnaissant, car je dois avouer que ce n'est pas mon point fort !

Ayhan, tu étais mon tout premier professeur de biologie à l'université, et à l'époque, je n'aurais jamais imaginé que je ferais ma thèse sous ta direction. Tu m'as enseigné de nombreuses techniques qui ont été d'une grande utilité tout au long de ma thèse. J'apprécie ta motivation, même si tu nous rappelles souvent l'importance de nous concentrer sur "l'essentiel". Tu as souvent été compréhensif et à l'écoute sur beaucoup d'aspects personnels et je te remercie sincèrement pour ça.

J'ai particulièrement apprécié nos moments de discussion à trois, lorsque nous arrivions à nous retrouver tous en même temps, sur le projet.

Je remercie toute l'équipe NUREP : Jean Marc, Laurent, Cyrille, Françoise, Amalia, Angélique, Julio, Christelle, Jean Paul, Swapnil, Aurélie, Marine et Elissa. Les nombreuses réunions d'équipes m'ont beaucoup apporté et j'ai apprécié les moments partagés avec vous en dehors du laboratoire.

Un grand merci à Laurent, Françoise et Cyrille, vous avez consacré beaucoup de votre temps pour m'aider tout au long de ma thèse. Vos précieux conseils, suggestions de manip et corrections ont considérablement fait progresser mon projet, qui n'en serait pas là aujourd'hui sans votre soutien.

Merci Angélique pour ta gentillesse. J'ai beaucoup aimé travailler avec toi sur la gestion des génotypes, où nous étions toujours très efficaces pour corriger « les bugs ».

Merci Sarah de m'avoir écouté et soutenu. Tu as toujours été présente durant les moments difficiles et je tiens à te remercier tout particulièrement pour ça.

Merci aux nombreuses personnes que j'ai rencontré dans l'équipe et avec qui j'ai passé de supers moments. Manon « Lady Dèche peu lèche », Adrien le « chef », Nada, Juliette, Aïs, Corentin, Elissa, Zainab, et tant d'autres.

Je remercie les personnes avec qui je me suis lié d'amitié. Adrien, Manue, Laura, Mélusine, Manon, Damien, James, Julie, Diana, Iulia, Elisa, Fanny, Audrey, Ruoh, Camille, Charlotte, Cécile, Coline, Ronan, Gueric, Marine, Aline, et les nombreux stagiaires qui sont passés par là.

Merci également à David, Pierre, Antoine, Marie et Corinne, qui ont été à mon écoute durant toutes ces années. J'ai apprécié discuter avec vous et vos conseils m'ont déjà beaucoup apporté. En espérant pouvoir vous raconter mes péripéties au Japon !

Je voudrais également remercier mes rencontres un peu plus récentes : Anaëlle (sans le "e"), Line, Camille et Nathan. Je vous souhaite beaucoup de réussite dans votre thèse, et j'espère que j'aurai encore l'occasion de passer du temps avec vous.

Je tiens à faire un immense merci à toute ma famille, Maman, Mamie, Papi, Kévin, Enzo, Francis, Lucas

Merci du fond du cœur, Maman et Mamie, pour votre précieuse aide et soutien tout au long de mes études. Je n'aurais jamais pu accomplir tout cela sans vous.

Un grand merci à mes frères, Kévin et Enzo pour votre soutien sans faille.

Une partie de ces travaux a été présentée aux congrès suivants :

- **27th Meeting of the EAU Section of Urological Research** – October 08-09th 2021 – Poster – Mechanism of Epithelial Mesenchymal Transition by TGF- β and LXRs in Metastatic Prostate Cancer
- **ARTP**, Paris, France – November 17th 2021 – Poster – Mechanism of Epithelial Mesenchymal Transition by TGF- β and LXRs in Metastatic Prostate cancer
- **3e Automnales du Groupe Cancer Clermont Auvergne (GCCA)** –9 Novembre 2022 – Poster – Récepteurs nucléaires LXRs et dissémination métastatique du cancer de la prostate, un rôle promoteur sur les mécanismes de transition épithélium-mésenchyme ?
- **ARTP**, Paris, France – November 15th 2022 – Poster – LXRs nuclear receptors and metastatic spread in prostate cancer, identification of a promoting effect on epithelial-mesenchymal transition mechanisms
- **CLARA**, Lyon, France, 4 avril 2023 – Communication Orale - Identification d'un rôle promoteur des récepteurs nucléaires LXRs sur les mécanismes de transition épithélio-mésenchymateuse dans le cancer de la prostate métastatique
- **Journée de l'école doctorale**, Clermont-Ferrand, France, 5 juin 2023 – Communication Orale - Liver X Receptors acts as promoters of epithelial-mesenchymal transition in advanced prostate cancer – Premier prix meilleure communication orale catégorie « cancérologie »
- **EARC**, Turin, Italie, 12 juin 2023 – Poster – Liver X receptors: new insight into the epithelial mesenchymal transition modulation in advanced prostate cancer

En Europe, les études épidémiologiques réalisées sur l'incidence des cancers lors de l'année 2020 recensent 4 398 443 cas de nouveaux cancers et 1 955 231 de décès associés à ces derniers (Sung *et al*, 2021). La mortalité est directement corrélée à l'apparition de métastases. Actuellement, il n'existe pas de thérapies efficaces ciblant spécifiquement le processus de dissémination métastatique. L'identification des acteurs moléculaires impliqués dans la formation de métastases constitue un intérêt majeur. L'un des processus clés associés à la dissémination métastatique est la transition épithélio-mésenchymateuse, ou TEM (Transition Épithélio-Mésenchymateuse). La TEM permet aux cellules tumorales de changer d'identité, favorisant ainsi leurs capacités de migration et d'invasion, des éléments essentiels lors du processus de dissémination métastatique. Plusieurs études ont mis en évidence une inhibition de la TEM par activation des récepteurs nucléaires LXR (Liver X Receptors) dans différents types de cancers. Ainsi, mon projet de recherche se concentre sur l'impact de l'activation des LXR lors du processus de TEM dans le cancer de la prostate métastatique.

Durant ma thèse, nous avons montré que l'activation des LXR avec du GW3965, un agoniste synthétique, augmente les capacités de migration et d'invasion des cellules PC3. Ce phénotype est associé à une augmentation de l'accumulation de marqueurs de la TEM : la vimentine et l'amphiréguline. De plus, des expériences menées sur des souris immunodéprimées ont montré que le traitement par agoniste des LXR accentuait le phénotype agressif des cellules PC3, conduisant à une augmentation du nombre de métastases.

Au final, bien qu'il soit démontré un rôle protecteur des LXR dans les stades précoces du cancer de la prostate, nos résultats montrent que ces récepteurs nucléaires pourraient dans des stades avancés, favoriser la progression tumorale. Par conséquent, l'inhibition des LXR dans les stades avancés de la maladie pourrait se révéler une stratégie prometteuse pour contrôler la dissémination métastatique associée à la TEM.

Mots clés : LXR, Transition épithélio-mésenchymateuse, Métastases, Vimentine

In Europe, epidemiological studies conducted in 2020 reported 4,398,443 new cancer cases and 1,955,231 associated deaths (Sung *et al.*, 2021). The emergence of metastases in patients with prostate cancer is directly correlated with mortality related to this disease. Currently, there are no effective therapies specifically targeting the process of metastatic dissemination. Therefore, identifying the molecular actors involved in metastasis formation is of crucial importance. One of the key processes associated with metastatic dissemination is the epithelial-to-mesenchymal transition, or EMT (Epithelial-to-Mesenchymal Transition). EMT allows tumor cells to change their identity, promoting their migration and invasion capabilities, which are essential during the metastatic dissemination process. Several studies have highlighted the inhibition of EMT through the activation of nuclear receptors called LXRs (Liver X Receptors) in various types of cancers. My research project thus focuses on the impact of LXR activation on the EMT process in the context of metastatic prostate cancer.

During my thesis, we demonstrated that the activation of LXRs with the synthetic agonist GW3965 increases the migration and invasion capacities of PC3 cells. This phenotype is associated with an increase in the accumulation of EMT markers: vimentin and amphiregulin. Furthermore, experiments conducted on immunocompromised mice showed that treatment with LXR agonist exacerbated the aggressive phenotype of PC3 cells, leading to an increase in the number of metastases.

Hence, my thesis work suggests that while LXRs play a protective role in the early stages of prostate cancer, they may, on the contrary, promote tumor progression in advanced stages. Therefore, inhibiting LXRs in advanced stages of the disease could emerge as a promising strategy to control the metastatic dissemination associated with EMT.

Keywords: LXRs, Epithelial-mésenchymal transition, Metastasis, Vimentin

A

ABC	<i>ATP binding cassette</i>
ACC	<i>Acetyl coA carboxylase</i>
ADN	<i>Acide désoxyribonucléique</i>
AF1	<i>Activating function 1</i>
AF2	<i>Activating function 2</i>
AKT	<i>Protein kinase B</i>
AP1	<i>Protéine activatrice 1</i>
APOE	<i>Apolipoprotein E</i>
AR	<i>Androgene Receptor</i>
AREG	<i>Amphireguline</i>
ARN	<i>Acide ribonucléique</i>
ATP	<i>Adenosine triphosphate</i>
ATM	<i>Ataxia Telangiectasia Mutated</i>

B

BRCA1	<i>Breast Cancer gene 1</i>
BRCA2	<i>Breast Cancer gene 2</i>
BMP	<i>Bone Morphogenic Protein</i>

C

CCL	<i>Chemokine ligand</i>
CCR7	<i>C-C chemokine receptor type 7</i>
CDH1	<i>Cadherin 1</i>
CDH2	<i>Cadherin 2</i>
ChREBP	<i>Carbohydrate Response Element Binding Protein</i>
CI-A	<i>Calyculin-A</i>
CRPC	<i>Castration Resistant Prostate Cancer</i>
CRISPR	<i>Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats</i>
CTC	<i>Circulating Tumor Cells</i>
CXCL	<i>CXC motif chemokine ligand</i>
CYP7A1	<i>Cholestérol 7- α hydroxylase</i>
CYP7B1	<i>Cytochrome P450 family 7 subfamily B member 1</i>
CYP11A1	<i>Cytochrome P450 side chain cleavage</i>
CYP17A1	<i>Steroid 17α-hydroxylase-17,20-lyase</i>
CYP19A1	<i>Aromatase</i>
CYP27A1	<i>Sterol 27-hydroxylase</i>
CYP27B1	
CYP46A1	<i>Cytochrome P450 46A1</i>

D

DAMPs	<i>Damage-Associated Molecular Pattern</i>
DBD	<i>DNA Binding Domain</i>
DHEA	<i>Déhydroépiandrosterone</i>
DHT	<i>Dihydrotestosterone</i>
DR	<i>Direct repeat</i>

E

EGF	<i>Epidermal Growth Factor</i>
-----	--------------------------------

E-CAD	<i>E-cadherin</i>
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
F	
FASN	<i>Fatty acid Synthase</i>
FN	<i>Fibronectin</i>
FXR	<i>Farnesoid X receptor</i>
G	
GEM	<i>Genetically Engineered Mouse Models</i>
GnRH	<i>Gonadotrophin-releasing hormone</i>
H	
HDAC	<i>Histone deacetylase</i>
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HGPIN	<i>High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia</i>
HIFs	<i>Hypoxia Inductible Factors</i>
I	
IDOL	<i>Inducible Degrador of the LDL receptor</i>
IGF1	<i>Insulin-Like Growth Factor 1</i>
IL	<i>Interleukine</i>
IRM	<i>Imagerie par Résonance Magnétique</i>
iNOS	<i>Nitric oxide synthase</i>
ISUP	<i>International Society of Urological Pathology</i>
K	
L	
LBD	<i>Ligand Binding Domain</i>
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
LDLR	<i>Recepteur au LDL</i>
LGPIN	<i>Low-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia</i>
LH	<i>Luteinizing Hormone</i>
LHR	<i>Luteinizing Hormone Receptor</i>
LTB4	<i>Leukotriene B4</i>
LTBP	<i>Latent Transforming Growth Factor-β-Binding Protein</i>
LXR	<i>Liver X Receptor</i>
LXRE	<i>LXR Response Element</i>
M	
MAPK	<i>Mitogen-activated protein kinases</i>
MDSC	<i>Myeloid-derived suppressor cells</i>
MEC	<i>Extracellular Matrix</i>
miRNA	<i>microRNA</i>
MMP	<i>Matrix metalloproteinase</i>
N	
NCOR	<i>Nuclear receptor corepressor</i>
N-CAD	<i>N-Cadherin</i>
NK	<i>Natural Killer</i>
NF- κ B	<i>Nuclear factor kappa B</i>
NOD	<i>Non Obese Diabetic</i>

NSCLC *Non-Small Cell Lung Cancer*

O

P

PD1	<i>Programmed Death 1</i>
PD-L1	<i>Programmed Death Ligand 1</i>
PIP2	<i>Phosphatidylinositol (4,5)-bisphosphate</i>
PIP3	<i>Phosphatidylinositol (3,4,5)-triphosphate</i>
PIN	<i>Prostatic Intraepithelial Neoplasia</i>
PI3K-AKT	<i>Phosphoinositide 3-Kinase/Protein Kinase B</i>
PKA	<i>Protein Kinase A</i>
PT	<i>Proton Therapy</i>
PTEN	<i>Phosphatase and Tensin Homolog</i>
PCa	<i>Prostate Cancer</i>
PSA	<i>Prostate-Specific Antigen</i>

R

RMI-GI	<i>Image-Guided Intensity-Modulated Radiation Therapy</i>
ROS	<i>Reactive oxygen species</i>
RXR	<i>Retinoid X receptor</i>

S

siRNA	<i>Small interfering RNA</i>
SF-1	<i>Steroidogenic Factor 1</i>
SCID	<i>Severe Combined Immuno Deficiency</i>
SIRT1	<i>Sirtuin 1</i>
SMAD	<i>Small Mothers Against Decapentaplegic</i>
SREBP	<i>Sterol regulatory element binding protein</i>
STAT1	<i>Signal transducer and activator of transcription 1</i>
STAR	<i>Steroidogenic acute regulatory protein</i>
SUMO	<i>Small ubiquitin-like modifier</i>
SV40	<i>Simian Vacuolating Virus 40</i>

T

TEM	<i>Transition épithélio-mésenchymateuse</i>
TLRs	<i>Toll-like receptors</i>
TGF	<i>Transforming Growth Factor-</i>
TME	<i>Transition Mésenchymo-Épithéliale</i>
TNBC	<i>Triple-Negative Breast Cancer</i>
TNM	<i>Tumor (T), Lymph Node (N), Metastasis (M)</i>
TRAMP	<i>Transgenic Adenocarcinoma of the Mouse Prostate</i>

U

UI	<i>Unités internationales</i>
----	-------------------------------

V-Z

VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
VIM	<i>Vimentin</i>
WNT	<i>Wingless/Integrated Protein</i>
ZEB	<i>Zinc finger E-box-binding homeobox</i>

SOMMAIRE

INTRODUCTION BIBLIOGRAPHIQUE	3
I. <i>PHYSIOLOGIE DE LA PROSTATE ET CANCER</i>	6
A. <i>Physiologie de la prostate</i>	6
1. Structure de la prostate	6
2. Fonction de la prostate	6
B. <i>Cancer de la prostate</i>	7
1. Epidémiologie	7
2. Facteurs de risques	7
a. Âge	7
b. Origine ethnique	7
c. Antécédents familiaux	8
d. Facteurs génétiques hérités	8
e. Alimentation et mode de vie	9
3. Tumorigénèse prostatique	9
a. Néoplasie intra-épithéliale	9
b. Adénocarcinome	10
c. Dissémination métastatique	10
4. Classifications cliniques	11
a. Classification TNM	11
b. Score de Gleason	12
c. Score ISUP	12
5. Approches diagnostiques et thérapeutiques	12
a. Dépistage et diagnostic	12
b. Traitements de référence	14
o La chirurgie	14
o La radiothérapie	15
o La cryochirurgie	16
o L'hormonothérapie	16
o La chimiothérapie	17
o Traitements émergents	17
II. <i>TRANSITION EPITHELIO-MESENCHYMATEUSE</i>	20
A. <i>Généralités</i>	20
B. <i>Les différents types de TEM</i>	20
1. La TEM de type 1	20
2. La TEM de type 2	21
3. La TEM de type 3	22
C. <i>Mécanismes moléculaires de la TEM</i>	22
1. Perte des protéines épithéliales	22
2. Induction des protéines mésenchymateuses	22
3. Inducteurs de la TEM	24
a. Voies de signalisations	24
b. Facteurs de transcriptions régulateurs de la TEM	27
4. La transition mésenchymo-épithéliale	28
5. TEM Partielle	29
D. <i>Modèles d'étude de la TEM</i>	30
1. Étude de la migration	30
2. Étude de l'invasion : chambre de Boyden	30
3. Étude de la dissémination métastatique	31
III. <i>LES LIVER X RECEPTORS</i>	34
A. <i>Les récepteurs nucléaires</i>	34

B. Mode d'action et fonctions physiologiques des LXRs	34
1. Généralités	34
2. Structure et régulation	35
3. Fonctions physiologiques	37
a. Homéostasie du cholestérol et métabolismes des lipides	37
b. Métabolisme des glucides	38
c. Stéroïdogénèse	38
d. Immunité	39
C. Ligands	39
1. Naturels	39
2. Synthétiques	40
D. LXRs, TEM et cancer	41
E. LXRs en clinique	43
RÉSULTATS	46
DISCUSSION ET PERSPECTIVES	47
CONCLUSION GÉNÉRALE	56
ANNEXES	57
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	58

I. PHYSIOLOGIE DE LA PROSTATE ET CANCER

A. Physiologie de la prostate

1. Structure de la prostate

La prostate est une glande exocrine de l'appareil génital masculin. Chez l'homme, la forme de la prostate est semblable à celle d'une châtaigne. Elle est située à la base de la vessie et entoure l'urètre, formant une masse unique. Elle peut varier en forme et en taille d'un individu à l'autre, allant du simple au triple, mais elle conserve généralement cette forme caractéristique. Elle est divisée en trois zones principales : la zone centrale, la zone de transition et la zone périphérique. La zone de transition est la partie glandulaire de la prostate, la zone centrale entoure l'urètre. La zone périphérique se trouve à l'arrière de la prostate, près du rectum, et constitue la plus grande partie de la glande (**Figure 1**). La prostate comporte de nombreuses acini qui sont des petites structures glandulaires en forme de sacs ou d'alvéoles. Les acini de la prostate sont constitués de cellules épithéliales. Ce sont très majoritairement des cellules de type luminal. Le second type de cellules épithéliales le plus présent dans les acini est représenté par les cellules basales qui jouent un rôle de soutien et de régulation de la croissance cellulaire. Leur destin cellulaire n'est pas défini puisqu'elles peuvent se différencier en cellules luminales ou en cellules intermédiaires en réponse à des signaux hormonaux. Les cellules neuroendocrines forment le dernier type cellulaire des acini. Elles sont plus rares que les cellules basales et luminales. Leur rôle reste encore largement à débattre mais elles pourraient intervenir dans la régulation de la fonction prostatique et sécréter des hormones et des neurotransmetteurs qui contribuent à la régulation de la glande (**Figure 1**). (Verze *et al*, 2016).

2. Fonction de la prostate

La prostate joue de nombreuses fonctions physiologiques que l'on peut décrire comme physiques, exocrines, et endocrines. Sur le plan physique, la prostate participe au contrôle de l'évacuation de l'urine de la vessie et à la transmission du liquide séminal lors de l'éjaculation. Il s'agit également d'une glande exocrine puisqu'elle joue un rôle clé dans la synthèse et la sécrétion de PSA (antigène prostatique spécifique), d'enzymes, protéines et facteurs de croissance qui composent le liquide prostatique. Ce liquide, ajouté aux spermatozoïdes lors de l'éjaculation, constitue une partie du sperme et contribue à la survie, à la mobilité et à la fécondité des spermatozoïdes. Cette sécrétion fournit, entre autres, de l'albumine et de la

phosphatase acide qui agissent comme des éléments nutritifs et protecteurs essentiels aux spermatozoïdes, les aidant à survivre et à se déplacer efficacement. Enfin, sa fonction endocrine est impliquée dans le métabolisme de la testostérone en dihydrotestostérone (DHT), un androgène plus puissant (le plus puissant pour le récepteur aux androgènes (AR)) (Kumar et Majumder, 1995).

B. Cancer de la prostate

1. Epidémiologie

Dans le monde, l'Agence internationale de recherche sur le cancer recense 19 292 789 cas de nouveaux cancer et 9 958 133 de décès associés à ces derniers sur l'année 2020 dans son étude GLOBOSCAN 2020. Parmi les cancers ayant la plus forte incidence, le cancer de la prostate (7,3%) se place en 4^{ème} position juste après le cancer du sein (11,7%), le cancer des poumons (11,4%) et le cancer colorectal (10%). Chez l'homme, le cancer de la prostate est le deuxième cancer le plus fréquent avec 14,1% des cas, juste derrière le cancer des poumons (14,3%) (**Figure 2**) et est associé à 375 304 décès (Sung *et al*, 2021).

2. Facteurs de risques

a. Âge

L'âge constitue le facteur de risque majeur pour le développement du cancer de la prostate. Il est généralement diagnostiqué chez les hommes plus âgés, avec la majorité des cas survenant après l'âge de 65 ans. A titre de comparaison, il est estimé que l'incidence du cancer de la prostate est de 1/350 chez les hommes moins de 50 ans, alors qu'elle est de 1/52 pour les hommes âgés de 50 à 59 ans. Le taux d'incidence atteint près de 60% chez les hommes de plus de 65 ans (Perdana *et al*, 2016).

b. Origine ethnique

Les études s'intéressant à l'influence de l'ethnicité sur la prévalence du cancer de la prostate tendent à montrer qu'il existe une part importante de l'origine ethnique sur le risque d'apparition de ce cancer. Les hommes d'origine africaine et afro-américaine ont à la fois l'incidence la plus élevée du cancer de la prostate et un taux de mortalité plus élevé que les

hommes d'origine caucasienne, les plaçant comme la population mondiale la plus à risque (**Figure 3**) (Chinegwundoh *et al*, 2006 ; BenShlomo *et al*, 2008 ; Anderson and Marshall-Lucette, 2016 ; Taitt, 2021). Le diagnostic le moins fréquent et la mortalité la plus basse associés au cancer de la prostate sont observés dans les pays asiatiques (Xu *et al*, 2015). De manière intéressante, les personnes d'origine asiatique vivant aux Etats Unis et en Europe ont une prévalence inférieure à celle de toutes les autres ethnies, mais plus élevée que celle des populations de leur pays d'origine (Kimura, 2012). Cette augmentation indique que le mode de vie occidental a un impact significatif sur la prévalence du cancer de la prostate.

c. Antécédents familiaux

Cinq à 10 % des cas de cancer de la prostate seraient attribuables à des antécédents familiaux. On parle de « cancer de la prostate héréditaire » lorsqu'il existe au moins trois cas de cancer de la prostate dans chacune des trois générations les plus récentes de la lignée paternelle ou maternelle, ainsi que les familles avec deux hommes diagnostiqués avant l'âge de 55 ans (**Figure 4**) (Raghallaigh et Eeles, 2021 ; Carter *et al*, 1993). Lorsqu'il n'y a pas de base génétique établie entre plusieurs cancers de la prostate dans une même famille, l'apparition du cancer est attribuée à une combinaison de facteurs génétiques communs, environnementaux et comportementaux similaires. On parle alors de cancer d'origine familiale. Globalement, les études convergent vers un risque multiplié par 2 de développer un cancer de la prostate chez les hommes ayant un père ou un frère atteint (D. Steinberg *et al*, 1990). Ce chiffre augmente en corrélation avec le nombre de membres de la famille atteints (Johns *et al*, 2003).

d. Facteurs génétiques hérités

Les principaux gènes identifiés comme ayant un impact sur le risque de développer un cancer de la prostate sont impliqués dans la réparation de l'ADN (**Table 1**). On peut citer *BRCA1/2*, *ATM*, *CHEK2* et *NBN*. Ainsi, 11,8% des hommes atteints de cancer de la prostate résistant à la castration (CRPC) ont des mutations sur ces gènes (Pritchard *et al*, 2016).

Des mutations sur *BRCA1* multiplierait le risque par 3, et sur *BRCA2*, par 7 (Agalliu *et al*, 2009). Les mutations de *BRCA2* seraient également associées à une agressivité augmentée du cancer de la prostate (Sigurdsson *et al*, 1997). Les hommes porteurs de mutations sur le gène *ATM* auraient un risque quatre fois plus élevé de développer la maladie et elles sont associées à une apparition plus précoce du cancer (Karlsson *et al*, 2021). Le pronostic clinique est encore plus mauvais chez les patients ayant simultanément une mutation pour *BRCA1/2* et *ATM* (Na

et al, 2017). Enfin, des mutations du gène *CHEK2*, codant pour une protéine impliquée dans le cycle cellulaire et la réparation de l'ADN, ont été associées à un risque accru de développer un cancer de la prostate, tant dans les cas sporadiques que dans les cas familiaux (Wu *et al*, 2018).

Toutes ces données soulignent l'importance des voies de réparation des dommages à l'ADN dans le développement du cancer de la prostate.

e. Alimentation et mode de vie

La méta-analyse réalisée par Fabiani, regroupant les résultats de douze études s'intéressant à l'impact de l'alimentation sur l'incidence du cancer de la prostate démontre que les modèles alimentaires caractérisés par une forte consommation de viande rouge, de viande transformée, d'œufs, de pâtes et de riz sont associés à une augmentation significative du risque de développer un cancer de la prostate (Fabiani *et al*, 2016). La consommation de produits laitiers est également considérée comme facteur de risque alimentaire, avec plusieurs études montrant une corrélation positive entre la consommation de produits laitiers et le risque cancer de la prostate (Chan *et al*, 2001 ; Kurahashi *et al*, 2008). La consommation de calcium est associée à une diminution du taux de 1,25 dihydroxyvitamine D3 (1,25(OH)2D3), une hormone exerçant une action inhibitrice sur la prolifération de lignées de cancer de la prostate (Swartz *et al.*, 1997). La consommation de produits laitiers altère les équilibres hormonaux, notamment en stimulant la production du facteur de croissance insulinique de type 1 (IGF-1) (Beasley *et al.*, 2014), qui possède un puissant pouvoir mitogène et dont les niveaux élevés sont associés à un risque accru de progression de plusieurs tumeurs solides, telles que le cancer du sein et le cancer de la prostate (Pollak *et al.*, 2004). Dans le contexte plus particulier du cancer de la prostate, l'IGF-1 joue un rôle crucial dans l'initiation (Schmitz *et al.*, 2007), la progression (Allen *et al.*, 2007) et la dissémination métastatique (Kaplan *et al.*, 1999).

3. Tumorigénèse prostatique

a. Néoplasie intra-épithéliale

Les néoplasies intra-épithéliales (PIN) sont considérées comme les lésions initiatrices de la carcinogenèse prostatique. Les PIN se caractérisent par une désorganisation de la structure épithéliale, accompagnée d'une série de changements cytologiques. Ces altérations incluent la présence de noyaux proéminents et une augmentation de la densité du cytoplasme. En termes d'architecture, les PIN peuvent être classées en quatre formes principales : en touffe,

micropapillaire, cribriforme et plate (Abate *et Shen*, 2000 ; Bostwick *et al.*, 2004) (**Figure 5**). Cette classification histologique est complétée par une distinction basée sur la cytologie en lésions de bas grade (LGPIN) et de haut grade (HGPIN) (Joniau *et al.*, 2005). Les HGPIN se distinguent des LGPIN par une désorganisation cytologique plus marquée. En histologie, on peut diagnostiquer le stade de HGPIN en détectant des marqueurs spécifiques des cellules basales (kératine 34 β -E12 et p63) et le distinguer alors du stade plus avancé de carcinome qui est caractérisé par une absence de cellules basales (Bostwick *et al.*, 2004).

b. Adénocarcinome

Le carcinome prostatique, étape avancée du développement de la maladie, partage des similitudes notables avec les HGPIN, hormis la présence de la lame basale (**Figure 6**). Le carcinome est spécifiquement caractérisé par une rupture de la lame basale. Il s'en suit la sortie de cellules tumorales de leur site primaire pour pénétrer le compartiment stromal environnant et les organes adjacents, notamment les vésicules séminales, la vessie et le rectum, compromettant ainsi l'intégrité et la fonction de ces organes voisins (Wittekind *et al.*, 2002). La rupture de la lame basale est marquée par une prolifération considérable des cellules épithéliales de la prostate, et elle est généralement associée à une augmentation importante des niveaux de la PSA (antigène spécifique de la prostate).

Durant cette phase, nommée phase de « promotion », les cellules tumorales développent des capacités de migration et d'invasion. Elle peut s'étendre sur de nombreuses années, voire plusieurs décennies.

c. Dissémination métastatique

La dissémination métastatique du cancer de la prostate correspond à la mise en place de métastases dans des organes distants de la prostate (**Figure 7**). Les métastases ciblent préférentiellement les os (84%), les ganglions lymphatiques (10,6%), le foie (10,2%) et les poumons (9,1%) (Gandaglia *et al.*, 2014). Le processus métastatique commence par une invasion locale, où les cellules cancéreuses doivent passer par des étapes complexes telles que la prolifération, l'extravasation, l'intravasation et la néovascularisation. Pour sortir de la tumeur primaire, les cellules tumorales au phénotype épithélial, doivent réaliser une transition épithélio-mésenchymateuse (TEM), qui va les rendre mobiles et capables de dégrader la matrice extracellulaire (MEC). Grâce à ces changements, certaines cellules de la tumeur primaire peuvent infiltrer la circulation sanguine (Pantel *et al.*, 2019), la circulation lymphatique

(Wilczak *et al*, 2018) ou encore emprunter les voies nerveuses (Liebig *et al*, 2009). C'est le processus d'intravasation. Ces cellules circulantes doivent ensuite échapper au système immunitaire et résister aux mécanismes de mort cellulaire, tout en voyageant vers les sites métastatiques. Une fois arrivées au niveau d'un organe secondaire, les cellules cancéreuses circulantes initient le processus d'extravasation, qui leur permet de sortir de la circulation. Enfin, elles colonisent le site et établissent des métastases. Elles interagissent avec le microenvironnement local pour échapper au système immunitaire (Klusa *et al*, 2020).

Les os représentent le principal site métastatique du cancer de la prostate, et cette localisation constitue un important facteur de la morbidité de la maladie. La littérature montre que les interactions entre les signaux chimiotactiques locaux et les adipocytes de la moelle osseuse sont centraux dans ce phénomène. Des travaux ont montré que le récepteur aux chimiokines C-X-C de type 4 (CXCR4), exprimé sur les cellules tumorales circulantes et la chimiokine CXCL12, exprimée dans l'os, favoriserait l'ancrage des cellules tumorales métastatique de la prostate dans le microenvironnement osseux (Singh *et al*, 2004). De plus, les adipocytes de la moelle osseuse sécrètent la chimiokine CCL7 (*Chimiokine Ligand 7*), qui favorise la migration des cellules prostatiques hors de la glande. Dans les métastases osseuses, l'expression du récepteur de chimiokine CCR3 (*Chimiokine Receptor 3*) est plus importante que dans les autres sites métastatiques. L'interaction entre CCL7 et CCR3 permettrait ainsi faciliter l'implantation des métastases dans le tissu osseux (Guérard *et al*, 2021).

4. Classifications cliniques

a. Classification TNM

La classification TNM, pour « *Tumor* » (Tumeur), « *Node* » (ganglion lymphatique) et « *Metastasis* » (Métastase) est une classification permettant de poser un pronostic et d'orienter la stratégie thérapeutique. La lettre T estime la taille et à l'étendue de la tumeur primaire de la prostate, allant de T1 (tumeur non palpable) à T4 (tumeur ayant envahi des structures voisines). Le N évalue la présence de ganglions lymphatiques envahis par des métastases. Il est classé de N0 (absence de métastases dans les ganglions) à N1 (présence de métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux). Enfin, le M indique la présence ou l'absence de métastases à distance, classée en M0 (absence de métastases à distance) et M1 (présence de métastases à distance) (Rosen et Sapra, 2023).

b. Score de Gleason

La classification en score de Gleason est longtemps restée la méthode de référence pour diagnostiquer et évaluer l'agressivité potentielle d'un cancer de la prostate. Le principe consiste en l'observation anatomopathologique d'une biopsie de la tumeur primaire. Un score allant de 1 à 5 est donné pour les deux types cellulaires les plus présents dans la tumeur, 1 étant une cellule différenciée, et 5, une cellule archaïque peu différenciée. Les deux scores sont ensuite additionnés pour obtenir un score sur 10. Plus il est élevé, plus le cancer de la prostate a de risques d'être agressif, et le pronostic d'être mauvais (Epstein *et al*, 2016).

c. Score ISUP

La classification en score ISUP (*International Society of Urological Pathology*) est une simplification et une amélioration de la classification en score de Gleason (**Figure 8**). Le score ISUP prend en considération des aspects tels que le pourcentage de tumeur présentant chaque grade, ce qui permet une évaluation plus nuancée de la variabilité des cellules cancéreuses présentes dans un échantillon donné. Elle est considérée comme plus efficace pour évaluer la gravité du cancer de la prostate. Le score ISUP attribue un grade allant de 1 à 5 aux différentes structures cellulaires observées dans la tumeur, le score de 1 représentant des tumeurs bien différenciées, tandis qu'un score de 5 correspond à des tumeurs peu différenciées (**Table 2**) (Egevad *et al*, 2016).

5. Approches diagnostiques et thérapeutiques

a. Dépistage et diagnostic

Le cancer de la prostate ne génère pas de symptôme aux stades précoces de son développement. Le premier symptôme observé est généralement une difficulté à uriner, en raison de l'augmentation de la taille de la prostate, qui va écraser l'urètre. Cette augmentation de taille peut être également due à une hyperplasie bénigne de la prostate ou à une prostatite. L'antigène spécifique de la prostate (PSA) a longtemps été considéré comme le biomarqueur de référence dans le dépistage du cancer de la prostate. Il s'agit d'une enzyme produite par les cellules épithéliales et sécrétée dans le fluide séminal où elle améliore la mobilité et le pouvoir fécondant des spermatozoïdes. Une fraction, de cette enzyme est également sécrétée dans le compartiment sanguin (David *et Leslie*, 2022). Le seuil considéré comme normal pour le PSA

plasmatique est généralement inférieur ou égal à 4 ng/mL (Partin *et al*, 1996), mais ce niveau augmente avec l'âge, d'où la définition de plages spécifiques à l'âge pour mieux interpréter les résultats :

- Pour les hommes âgés de 40 à 49 ans, un taux de PSA est considéré comme normal s'il est compris entre 0 et 2,5 ng/mL.
- Chez ceux âgés de 50 à 59 ans, la plage normale est de 0 à 3,5 ng/mL.
- Pour la tranche d'âge 60 à 69 ans, le taux normal se situe entre 0 et 4,5 ng/mL.
- Enfin, chez les hommes âgés de 70 à 79 ans, un taux de PSA est considéré comme normal s'il est compris entre 0 et 6,5 ng/mL.

Bien que le dosage PSA aide à identifier certains cas de cancer de la prostate, il présente plusieurs désavantages qui remettent en question sa pertinence et son efficacité. Les études PIVOT (*Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial*) et ERSPC (*European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*) ont montré qu'il n'y avait aucun bénéfice à un traitement précoce du cancer de la prostate : la survie globale ne change pas pour la majorité des patients pendant au moins les dix premières années suivant le diagnostic initial de cancer de la prostate. La majorité des patients (70% à 75%) qui subissent une biopsie à la suite d'un dosage de la PSA positif ($>4\text{ng/ml}$) ne présentent aucun signe de cancer. Ces biopsies, étant majoritairement négatives, sont considérées comme "inutiles" car elles entraînent une augmentation de l'anxiété du patient, de l'inconfort, des coûts médicaux plus élevés et d'éventuelles complications comme la prostatite, les infections urinaires et les saignements.

Autre problématique, les dépistages ont tendance à détecter des cancers à faible risque et à croissance lente, et à manquer les cancers plus agressifs et à croissance rapide. Enfin, le taux de mortalité du cancer de la prostate n'a pas diminué dans les pays pratiquant un dépistage par dosage de PSA systématique (Wilt *et Brawer*, 1994 ; Koning *et al*, 2001).

En Europe, l'Association Européenne d'Urologie (AEU) indique qu'il est inutile de réaliser un dosage de la PSA chez les patients ayant une espérance de vie restante de moins de 10 ans. Pour les personnes à faible risque (aucun cas de cancer de la prostate dans la famille), il est recommandé de réaliser un dépistage tous les deux ans à partir de 60 ans, ou à partir de 50 ans pour les personnes à risque moyen. Il est recommandé pour les personnes à haut risque, à savoir les hommes d'origine africaine ou ayant des antécédents familiaux de cancer de la prostate de débiter le dépistage dès 45 ans. Les hommes présentant des mutations sur le gène *BRCA2*,

fortement associé à un risque de développer un cancer de la prostate à un âge précoce, devraient commencer le dépistage à l'âge de 40 ans.

Lorsque la suspicion de cancer de la prostate est importante, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) multiparamétrique est indiquée. Cela permet d'obtenir des informations détaillées sur la forme de la prostate et de réduire le nombre de biopsies négatives. Une biopsie positive permet de diagnostiquer la présence d'un cancer de la prostate ainsi que d'estimer l'agressivité de la maladie par un examen anatomopathologique conduisant à l'établissement d'un score de Gleason ou d'un score ISUP comme décrit précédemment. Ils permettent également d'orienter la prise en charge du patient.

b. Traitements de référence

La prise en charge du cancer de la prostate diffère en fonction du risque d'évolution de la maladie. Pour les formes ayant peu de risque d'évoluer, la surveillance active est préconisée. Elle permet d'éviter de recourir à la chirurgie, à la chimiothérapie et/ou à la radiothérapie. La surveillance active consiste à suivre l'évolution de la concentration de PSA du patient afin de détecter toute variation, ainsi que des touchers rectaux permettant de suivre l'évolution de la taille de la prostate. Plusieurs options sont disponibles pour les patients considérés comme à risque de développer une forme agressive (**Figure 9**).

○ *La chirurgie*

La chirurgie peut être indiquée chez les patients ayant un carcinome prostatique localisé, au potentiel agressif élevé. Elle consiste en une prostatectomie radicale et est généralement accompagnée par une lymphadénectomie pelvienne car les ganglions proches de la prostate sont souvent envahis par des métastases (Briganti *et al*, 2006). La chirurgie réduit efficacement le risque de progression et de dissémination métastatique (Koupparis *et al*, 2010). Elle n'est cependant pas sans effets indésirables puisque ce type de chirurgie est associé à une incontinence urinaire et des dysfonctions érectiles irréversibles (Mirone *et al*, 2003). L'AEU propose de recommander la chirurgie lorsque le score de Gleason est supérieur à 8, le niveau de PSA dans le sang d'au moins 20 ng/ml et d'une tumeur qui a envahi la capsule prostatique (Palisaar et Noldus, 2008).

○ *La radiothérapie*

La radiothérapie est également indiquée dans les cas de cancers de la prostate localisés à haut risque d'évolution. Elle peut être utilisée seule ou adjuvante post-prostatectomie. Dans ce dernier cas, elle diminue de manière significative le risque de rechute mesurée par la PSA et la progression de la maladie (Thompson Jr *et al*, 2006). Dans un second essai clinique, une amélioration de la survie globale et une réduction du risque de développement de métastases a été observée (Thompson *et al*, 2009). La radiothérapie seule est parfois utilisée dans le but principal d'éviter les effets indésirables de la prostatectomie radicale. Elle est en effet associée à un faible risque d'incontinence urinaire et de sténose, ainsi qu'à une meilleure préservation à court terme de la fonction érectile (Michalski *et al*, 2018). Wolff *et al* montrent que même employée seule, la radiothérapie est efficace dans le traitement du cancer de la prostate localisé (Wolff *et al*, 2015). Il existe plusieurs types de radiothérapies pour traiter le cancer de la prostate :

- La radiothérapie par modulation d'intensité guidée par image (RMI-GI) est aujourd'hui l'approche de référence, elle permet d'irradier la tumeur avec des doses importantes (80 Gy) et de manière précise, limitant l'atteinte du rectum, de la vessie et du pénis (Gay *et* Michalski, 2018).
- La radiothérapie par proton, ou proton thérapie (PT), permet de délivrer une énergie très importante au niveau de la tumeur. Les protons sont générés à partir d'un cyclotron. Lorsque les protons atteignent la profondeur souhaitée, ils libèrent leur énergie dans une zone très concentrée appelée "pic de Bragg" (Gay *et* Michalski, 2018). Actuellement, un essai clinique (PARTIQoL™) est en cours pour comparer l'efficacité de la RMI-GI avec celle de la PT (Bryant *et al*, 2021).
- La curiethérapie est indiquée pour les patients à faible risque. Elle consiste en l'insertion de particules radioactives à base d'iode 125 dans la tumeur. Ces particules émettent des radiations dans la zone tumorale, neutralisant ainsi les cellules cancéreuses en limitant l'atteinte des organes voisins (Zaorsky *et al*, 2017).

○ *La cryochirurgie*

La cryochirurgie est une autre option pour le traitement des cancers de la prostate localisés, indiquée majoritairement pour les formes à faible risque d'évolution. La tumeur est traitée par application d'azote liquide et la littérature montre que cette approche améliore la qualité de vie des patients (Tsivia et Polaski, 2010). De manière intéressante, Bahn *et al.* montrent dans une étude rétrospective que l'utilisation de la cryochirurgie dans les cas de cancers de la prostate localisés à haut risque s'est avérée efficace pour diminuer la récurrence de la maladie (Bahn *et al.*, 2002).

○ *L'hormonothérapie*

Le cancer de la prostate est un cancer hormono-dépendant, c'est-à-dire qu'il est sensible aux androgènes, notamment la testostérone et la DHT. L'hormonothérapie, ou traitement par privation androgénique, est indiquée pour les cas de cancers généralisés. La castration chirurgicale, bien qu'efficace pour réduire les concentrations de testostérone dans le sang (95%), n'est pas indiquée par son caractère invasif et ses implications physiologiques et psychologiques pour le patient. On se tourne plutôt vers l'utilisation de molécules permettant une diminution de la concentration en testostérone et DHT. Les analogues LHRH (Leuprolides, Goserelin) agissent en bloquant la sécrétion de LH (hormone lutéinisante) par l'hypophyse, réduisant ainsi la production de testostérone par les testicules. Ils ont un effet similaire à la castration chirurgicale. Il existe également des antagonistes de LHRH comme le Dégarelix, bloquent directement l'action de la LHRH. Les molécules les plus utilisées dans l'hormonothérapie contre le cancer de la prostate sont les anti-androgènes. Ils bloquent spécifiquement l'action des androgènes (Flutamide, Bicalutamide, Nilutamide, Enzalutamide) en entrant en compétition avec la testostérone ou la DHT pour se fixer au récepteur androgénique. L'abiratéron bloque la synthèse des androgènes en inhibant l'enzyme CYP17A1. Le finastéride est également fréquemment utilisé. Il s'agit d'un inhibiteur de la 5- α réductase de type II, une enzyme qui transforme la testostérone en DHT. La DHT est un androgène plus puissant que la testostérone, elle a une meilleure affinité pour AR, d'où l'intérêt d'inhiber l'activité de la 5- α réductase. Le dutastéride est un autre inhibiteur de la 5- α réductase, il inhibe à la fois les types I et II de la 5- α réductase. En raison de cette double inhibition, le dutastéride réduit davantage les niveaux de DHT que le finastéride. Bien que le finastéride réduise significativement le risque de cancer de la prostate, il semble augmenter la

probabilité de formes agressives de la maladie, ce qui soulève des questions sur sa pertinence clinique (Wang *et al*, 2020). La privation androgénique, malgré son efficacité pour réduire le volume tumoral, n'est généralement efficace que pour une durée de 2 à 3 ans. Cette limitation est due à des mutations fréquentes sur AR. Il est alors activé, amplifié ou contourné sans stimulation androgénique, permettant aux cellules tumorales de proliférer en absence de ligand pour AR (Huang *et al*, 2022). On parle de cancer de la prostate « résistant à la castration » (CRPC). Il s'agit de la forme la plus avancée et agressive de la maladie. L'approche thérapeutique s'oriente alors vers l'utilisation de la chimiothérapie.

○ *La chimiothérapie*

L'utilisation de la chimiothérapie dans le traitement du cancer de la prostate est longtemps restée controversée. Ce n'est qu'avec l'émergence de travaux ayant révélé un bénéfice important en termes de soulagement de la douleur et d'amélioration de la qualité de vie, que cette approche commença à être adoptée dans les cas de cancer de la prostate (Picard *et al*, 2012). Le docetaxel (Taxotere®) est rapidement devenu le médicament de choix pour la chimiothérapie de première ligne. Son utilisation est associée à une prolongation de la vie des patients ainsi qu'à un soulagement des symptômes associés à la maladie. Bien que non curatif en soi, cette approche a permis d'améliorer significativement la prise en charge des patients atteints de CRPC (De Dosso et Berthold, 2008). En tant que traitement de seconde intention, le cabazitaxel (Jevtana®), lui aussi issu de la famille des taxanes, est désormais la stratégie privilégiée pour les CRPC résistant au docetaxel. Un essai clinique a prouvé son efficacité supérieure par rapport à l'abiratéron ou à l'enzalutamide (Wit *et al*, 2019). Ces deux traitements étaient associés à des troubles cardiovasculaires graves (Lee *et al*, 2021). Le défi actuel réside dans la non-spécificité de la chimiothérapie. Les agents comme le docetaxel, qui ciblent les cellules à prolifération rapide, affectent également les cellules saines, conduisant à des effets secondaires tels que la perte de cheveux, la nausée, la fatigue, et la perte d'appétit (Sumanasuriya et De Bono, 2018).

○ *Traitements émergents*

Comme expliqué précédemment, des mutations sur les gènes impliqués dans la réparation de l'ADN sont associées à l'agressivité du cancer de la prostate (Na *et al*, 2017). L'utilisation d'inhibiteurs de la Poly(ADP-ribose) polymérase (PARP), famille de protéines impliquées dans la réparation des cassures simples brins, apparaissent comme une option

intéressante dans ces cas. Dans les cancers associés à des mutations dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2*, les tumeurs qui ont des mutations sur ces gènes dépendent davantage des autres voies de réparation de l'ADN, comme celle médiée par PARP. Les inhibiteurs de PARP bloquent cette voie alternative de réparation, ce qui conduit à l'accumulation de dommages à l'ADN dans les cellules tumorales, entraînant leur mort. L'essai clinique réalisé par De Bono *et al.* compare l'efficacité de l'enzalutamide et de l'abiraterone avec l'olaparib, l'inhibiteur de PARP le plus avancé cliniquement pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration. Les résultats de cet essai montrent que chez les patients ayant au moins une altération dans *BRCA1*, *BRCA2* ou *ATM*, l'olaparib a permis d'améliorer leur survie (18,5 mois contre 15,1 mois). De manière intéressante, on observe également une augmentation de la survie dans la population totale étudiée (17,5 mois contre 14,3 mois) (De Bono *et al.*, 2020).

L'immunothérapie qui consiste à stimuler ou restaurer la capacité du système immunitaire de l'organisme à combattre le cancer, a montré des résultats décevants dans le traitement du cancer de la prostate. L'utilisation de l'ipilimumab, un anticorps monoclonal qui cible CTLA-4 (*Cytotoxique-T-Lymphocyte- Antigen 4 protein*) sur les lymphocytes T, permet une resensibilisation de leur activité anti-tumorale (Ji *et al.*, 2011). Les différents essais cliniques étudiant leur effet sur la maladie, utilisés seuls (Beer *et al.*, 2017) ou en association à un vaccin (Jochems *et al.*, 2014) ou à l'hormonothérapie (Mc Neel *et al.*, 2011) n'ont pas montré d'amélioration de la survie des patients. Pire encore, dans l'étude de Jochems *et al.*, 9 patients (2%) sont décédés en raison d'effets indésirables liés au traitement dans le groupe Ipilimumab, alors qu'aucun décès n'a été observé dans le groupe placebo. L'utilisation d'anti-PDL-1 (*Programmed Death Ligand 1*) et d'anti PD1 (*Programmed Death 1*) a également été examinée. Lorsque PD-L1 se lie à PD-1, elle transmet un signal inhibiteur aux lymphocytes T. En contexte normal, ceci permet d'éviter que le système immunitaire ne s'attaque à ses propres cellules et tissus, mais ce processus est détourné par les cellules tumorales pour échapper au système immunitaire (Munari *et al.*, 2021). Le pembrolizumab, un anticorps monoclonal ciblant PD1 a été testé dans plusieurs essais cliniques chez des patients atteints de CRPC (Antonarakis *et al.*, 2020 ; Hasen *et al.*, 2018 ; Yu *et al.*, 2022 ; Petrylak *et al.*, 2021 ; Graff *et al.*, 2020 ; McNell *et al.*, 2022). Il ressort qu'un faible nombre de patients répondent à ce traitement. Antonarakis *et al.* rapportent un taux de réponse de 5%. Il est cependant très intéressant de noter que dans le cas de réponse positive, celle-ci est durable et les estimations de la survie globale sont prometteuses. L'efficacité de l'immunothérapie dans le cancer de la prostate apparaît donc comme très hétérogène et les mécanismes expliquant ce phénomène ne sont pas connus à l'heure actuelle. Cette limite pourrait être due au fait que les tumeurs de la prostate sont

considérées comme des « tumeurs froides », des tumeurs où l'infiltration en lymphocytes T et l'activité immunitaire globale est faible. L'immunothérapie a montré de bien meilleurs résultats sur le traitement du mélanome, où l'infiltration lymphocytaire est très importante (Ralli *et al*, 2020).

L'approche vaccinale est également à l'étude depuis les années 90. À ce jour, cinq vaccins (PROSTVAC, GVAX, DCVAC/PCa, un vaccin peptidique et le sipuleucel-T) ont été évalués dans des essais de phase III randomisés. Le vaccin PROSTVAC, après des résultats encourageants lors de son essai clinique de phase II (Gulley *et al*, 2014), n'a pas amélioré la survie des patients lors de son essai clinique de phase III (Gulley *et al*, 2019). L'efficacité du GVAX a été déterminée lors de deux études : la première comparait l'efficacité du GVAX à celle du docétaxel chez les patients atteints de CRPC (VITAL-1), tandis que la seconde évaluait l'effet du docétaxel seul par rapport à une combinaison avec GVAX. Les résultats de ces essais cliniques montrent qu'utilisé seul, le GVAX n'améliore pas la survie des patients. L'étude VITAL-2 a quant à elle été interrompue à la suite d'une augmentation de la mortalité chez les patients recevant à la fois le GVAX et le docétaxel (Drake, 2009). Le DCVAC/PCa ainsi que le vaccin peptidique, de la même manière, ont été jugés inefficaces pour améliorer la survie des patients lors de leurs essais cliniques de phase III (Vogelzang *et al*, 2022 ; Noguchi *et al*, 2021). Le sipuleucel-T est le seul vaccin ayant présenté des bénéfices cliniques avérés. Lors de son essai clinique de phase III en 2009, Higano *et al*. rapportent qu'il augmente la survie globale des patients. Récemment, des recherches ont exploré la synergie du sipuleucel-T avec d'autres agents thérapeutiques. Son association avec l'Interleukine 7 (IL-7) renforce son efficacité (Pachynski *et al*, 2021). Des améliorations immunologiques ont également été notées lorsque le sipuleucel-T est combiné avec l'atezolizumab (Dorff *et al*, 2021), ainsi qu'avec l'ipilimumab (Scholz *et al*, 2021).

II. TRANSITION EPITHELIO-MESENCHYMATEUSE

A. Généralités

La transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) est le passage d'une cellule à identité épithéliale à une cellule mésenchymateuses (**Figure 10**). La TEM est caractérisée par une perte de polarité cellulaire, une réorganisation du cytosquelette, une perte d'adhérence aux autres cellules ainsi qu'un gain de mobilité et une capacité à remodeler la matrice extracellulaire (Dongre et Weinberg, 2018). La TEM permet donc aux cellules de développer des caractères mésenchymateux, renforçant ainsi leur mobilité et leur potentiel d'invasion.

B. Les différents types de TEM

Historiquement, c'est dans les années 70 que le concept de TEM a été décrit pour la première fois par Elizabeth D. Hay et son équipe, en biologie du développement (Hay et al, 1973 ; 1976). Ils ont mis en évidence la TEM comme un élément primordial de l'embryogénèse. Hay, qui avait d'abord concentré ses recherches sur la capacité de régénération des membres des amphibiens, a remarqué un changement dans les cellules cartilagineuses des embryons de salamandres. Ces cellules manifestaient un processus de transdifférenciation. Au fil de ses recherches, Hay s'est penchée sur l'influence de la matrice extracellulaire (MEC) sur la différenciation des cellules épithéliales. Elle a ainsi démontré le rôle primordial de la composition de la MEC sur le destin des cellules épithéliales. Au début des années 1980, le terme "transformation épithélio-mésenchymateuse" a vu le jour. Simultanément, d'autres groupes de recherche ont observé des phénomènes similaires, ce qui a permis d'apporter une compréhension de la TEM. Ces travaux ont débouché sur des études morphologiques et moléculaires. Ce sont ces travaux qui ont permis de décrire les premières fonctions de la TEM dans le développement embryonnaire (Hay *et al*, 2005).

Il existe trois grands types de TEM : La TEM de type 1 est impliquée dans le développement embryonnaire. La TEM de type 2 dans la cicatrisation et les fibroses, et enfin la TEM de type 3 fait référence à la TEM pathologique, impliquée dans les cancers.

1. La TEM de type 1

La TEM de type 1 intervient dans la gastrulation, permettant la formation des trois couches germinales primaires de l'embryon : l'ectoderme, qui donnera naissance à la peau, au

cerveau et au système nerveux. Le mésoderme se développera pour former les muscles, les os, le système circulatoire et d'autres organes internes. Et enfin l'endoderme, qui donnera naissance à l'intérieur du tube digestif et à certains organes internes comme le foie et le pancréas. Ces trois couches constituent le disque embryonnaire tridermique. (Pour revue Najera *et* Weijer, 2023). Elle permet également la formation de la crête neurale (CN) (**Figure 11**). Dans ce cas précis, la TEM permet de donner naissance à une multitude de cellules différenciées telles que les neurones, les cellules gliales, les cellules de Schwann et les cellules pigmentaires. La CN émerge de la zone dorsale du tube neural et est initialement constituée d'épithéliums pseudostratifiés. La TEM va permettre à aux cellules épithéliales de la CN de se transformer progressivement en cellules mésenchymateuses. Elles vont alors migrer et se séparer du neuroectoderme. Après la délamination, les cellules crâniennes de la CN s'infiltreront entre l'épiderme et le mésoderme et finissent par se diviser. La CN située dans la région du tronc se dirige en parallèle avec des structures embryonnaires nommées somites. Elle adopte principalement deux trajectoires : la première longe le centre du tube neural tandis que la seconde se trouve plus à la périphérie de l'embryon (Duband, 2006).

2. La TEM de type 2

La TEM de type 2 fait référence au processus de cicatrisation ou de fibrose. Lorsqu'une blessure cutanée survient, l'épiderme doit reprogrammer sa dynamique en termes de prolifération, migration et différenciation pour régénérer une barrière cutanée (**Figure 12**). Les plaquettes vont s'accumuler au niveau de la blessure et produire différentes protéines telles que la fibronectine, la thrombospondine et le facteur Von Willebrand. Lors de l'agrégation des plaquettes, ces facteurs sont libérés favorisant la création d'un caillot de fibrine sur le lieu de la blessure. Ce caillot de fibrine agit comme une structure temporaire. Les plaquettes agrégées sont emprisonnées dans ce réseau de fibrine constituant la partie principale du caillot (pour revue Sorrentino *et al*, 2015). Le caillot de fibrine mis en place sera ensuite remplacé par une nouvelle matrice composée de fibres de collagènes, de protéoglycanes et de fibronectine pour restaurer la structure et la fonction du tissu. Durant cette phase, les fibroblastes jouent un rôle important. Ils migrent vers la plaie en réponse à l'agrégation des plaquettes et des macrophages. (Bainbridge *et al*, 2013). Lorsque les fibroblastes sont en place au niveau de la blessure, un nouveau processus de différenciation se met en jeu. Ils vont ensuite proliférer et synthétiser de l'élastine et du collagène, qui aboutira à la formation de fibrilles de collagène. Ce collagène est beaucoup moins organisé que le collagène dans le tissu sain.

La cicatrisation peut alors aboutir sur l'épithélialisation, mécanisme par lequel les cellules épithéliales à la périphérie migrent dans la plaie. Lors de la migration, les cellules adjacentes de la plaie se détachent de leurs cellules voisines et changent de forme. Le processus de migration continue jusqu'à ce que les cellules épithéliales forment un feuillet continu, marquant le début de la prolifération et du rétablissement des couches stratifiées de l'épiderme. C'est au fil du temps, que le degré d'organisation du collagène dans le tissu réparé augmentera pour se rapprocher de celui d'un tissu normal (Canedo-Dorantes, 2019).

3. La TEM de type 3

Contrairement aux TEM de type 1 et 2, la TEM de type 3 se manifeste spécifiquement dans les cellules ayant déjà un caractère tumoral (**Figure 13**). Elle va permettre aux cellules tumorales de sortir du site primaire, de migrer dans la circulation et d'envahir des tissus voisins et distant pour y former des métastases. Dans le cancer de la prostate, c'est ce processus qui est lié à la progression de la maladie vers un stade létal puisque c'est la présence de métastases dans les os et les poumons, et non pas la tumeur primaire, qui est corrélée à la mortalité de ce cancer.

C. Mécanismes moléculaires de la TEM

1. Perte des protéines épithéliales

Le passage d'un stade épithélial à un stade mésenchymateux se manifeste par la perte de la E-cadhérine (E-CAD), codé par *CDH1*, et impliquée dans les jonctions cellulaires. Les Claudines et les Occludines peuvent également être inhibées. Ces protéines sont impliquées dans le maintiens des jonctions serrées, de la polarité et la perméabilité cellulaire. Cette perte des marqueurs épithéliaux va conduire à un remodelage du cytosquelette des cellules. Elles vont perdre leurs jonctions entre cellules voisines et leurs polarités, et s'individualiser.

2. Induction des protéines mésenchymateuses

En plus de la perte des protéines épithéliales, la TEM se caractérise par le gain de nombreuses protéines confèrent aux cellules leurs propriétés mésenchymateuses :

- La **fibronectine** (FN), une protéine sécrétée, forme un réseau dense de fibres, allant de quelques nanomètres à quelques micromètres de diamètre. La fibronectine est associée aux

processus de migration lors de l'embryogénèse (Almeida *et al*, 2016). Dans le cancer, la fibronectine promeut la migration, l'invasion et la dissémination métastatique (Akiyama et Yamada, 1995). Ainsi, son inhibition dans les cellules PC3 conduit à une diminution de leurs capacités d'invasion (Deep *et al*, 2014).

- La **N-cadhérine** (N-CAD) est une cadhérine initialement caractérisée dans les neurones et impliquée dans les processus de migration lors de l'embryogénèse. Elle signe une identité mésenchymateuse et est exprimée de manière ectopique dans les cellules tumorales à potentiel invasif. La perte de E-CAD au profit de N-CAD est l'un des marqueurs majeurs de la TEM (Loh *et al*, 2019). Les recherches cliniques montrent que ce changement de type de cadhérine est le signe d'une maladie avancée et d'un risque élevé de mortalité liée au cancer. (Gravdal *et al*, 2007).

- La **vimentine** (VIM) est une protéine du cytosquelette des cellules mésenchymateuses et ectodermiques. Les filaments intermédiaires de la vimentine ont été décrits pour la première fois dans les années 1960 dans des cellules embryonnaires de poulet, les cellules HeLa et les fibroblastes embryonnaires de hamster et de souris (Taylor 1966; Goldman et Follett 1969; Ishikawa *et al*. 1969). La fonction de la vimentine est de permettre aux cellules en mouvement de résister aux stress mécaniques lors de la migration. Sa capacité à se polymériser et à se dépolymériser offre une flexibilité structurale aux cellules, leur permettant de s'adapter à différents types de stress mécanique. La vimentine est donc une protéine majeure de TEM. Elle est fréquemment exprimée dans les lignées cellulaires tumorales avec des propriétés métastatiques. Une expression élevée de la vimentine est corrélée avec un potentiel métastatique accru et un pronostic défavorable (Satelli et Li, 2011). Inversement, les cellules cancéreuses pulmonaires dépourvues de vimentine perdent complètement leur capacité à former des métastases (Berr *et al.*, 2023). Dans le cancer de la prostate, son rôle dans la dissémination métastatique est bien documenté. Une étude de Wei et collaborateurs a mis en évidence cette importance en comparant deux lignées cellulaires : l'une hautement métastatique, les PC-3M-1E8 (1E8-H), et l'autre faiblement métastatique, les PC-3M-2B4 (2B4-L). La concentration de vimentine est significativement plus élevée dans la lignée 1E8-H que dans la lignée 2B4-L. Les auteurs ont ensuite réalisé des transfections stables induisant une forte expression de la vimentine dans la lignée 2B4-L (renommée « 2B-4LVIM ») et une transfection antisens induisant une perte d'expression de la vimentine dans la lignée 1E8-H (renommée « 1E8-HVIM »). L'invasion des cellules était alors largement diminuée dans les 1E8-HVIM par rapport aux 1E8-H. En contraste, la lignée 2B4-LVIM a développé des capacités à envahir les tissus environnants (Wei *et al*, 2008). Au niveau clinique, alors qu'elle est généralement

absente dans les tumeurs ayant un score de Gleason bas, la vimentine est fréquemment exprimée dans les cas où ce score est élevé. Elle est également surexprimée dans la majorité des métastases osseuses, soulignant son rôle potentiellement critique dans la progression métastatique de la maladie. (Lang *et al*, 2002).

- Les **Métalloprotéinases** sont impliquées dans le remodelage de la MEC. Il en existe 23 chez l'Homme. Ces enzymes sont responsables du renouvellement de la matrice extracellulaire par dégradation protéolytique. On compte des collagénases (MMP-1, 8 et 13), des gélatinases (MMP-2 et 9) des stromelysines (MMP-3, 10 et 11) et un groupe hétérogène contenant la matrilysine (MMP-7), la métallo-élastase (MMP-12), l'enamélysine (MMP-20), l'endométase (MMP-26) et l'épilysine (MMP-28) (Stamenkovic, 2003). Ce sont elles qui vont permettre aux cellules tumorales de réaliser le processus d'invasion en créant une brèche au niveau des barrières basales et endothéliales, permettant la sortie des cellules tumorales du site primaire et l'entrée dans des sites secondaires (Gong *et al*, 2014). Les MMPs les plus étudiées dans le cancer de la prostate sont MMP2 et MMP9. Leur concentration est significativement plus importantes chez les personnes atteintes d'un cancer de la prostate. De plus, leur concentration sérique est plus élevée chez les patients présentant un cancer métastatique que chez les patients ayant une maladie localisée (El-Chaer *et al*, 2018). On peut également citer MMP-7, qui est associée à une survie plus courte et de la résistance à des aux traitement (Szarvas *et al*, 2021).

3. Inducteurs de la TEM

a. Voies de signalisations

Il existe de nombreuses voies de signalisations qui régulent la TEM (**Figure 14**). Le TGF- β (Transforming Growth Factor- β) est considéré comme le régulateur principal de la TEM. Il existe sous trois isoformes, TGF- β 1, TGF- β 2 et TGF- β 3. Ils sont sécrétés sous forme latente, complexée avec la protéine de liaison au TGF- β latent (LTBP), qui le maintien dans un état inactif. Le TGF- β latent peut être activé par plusieurs mécanismes. Les MMPs peuvent cliver certaines protéines associées à la forme latente pour libérer la forme mature du TGF, on parle de clivage protéolytique (Kaboyashi *et al*, 2014). Certaines intégrines peuvent interagir avec la forme latente du TGF- β , induisant un changement conformationnel qui libère le TGF- β actif (Nishimura, 2009). Des changements dans l'environnement chimique peuvent aussi provoquer des modifications structurales de la forme latente, aboutissant à la libération du TGF- β actif. Des forces mécaniques, par exemple lors de la contraction musculaire ou de l'étirement des tissus, peuvent également jouer un rôle dans l'activation du TGF- β latent (Tzavlaki et

Moustakas, 2020). Le TGF- β actif va ensuite se lier à ses récepteurs membranaires, le TGF- β RI et RII, provoquant leur phosphorylation et dimérisation. Il s'en suit l'activation de la voie canonique du TGF- β (**Figure 15**). Les protéines SMAD2 et SMAD3 sont phosphorylées au niveau de leur extrémité C-terminale par le TGF- β RI. Elles vont ensuite former un complexe avec SMAD4. Ce complexe SMAD2/3/4 va transloquer dans le noyau de la cellule, pour se lier à l'ADN afin d'activer la transcription des gènes cibles. Ces gènes induisent à leur tour la production d'autres facteurs de transcriptions, connus sous les noms des « facteurs de transcription de la TEM » : SNAIL1 (Snail) et SNAIL2 (Slug), ZEB1, ZEB2 et TWIST qui seront décrit en détails dans la prochaine partie. Il a été mis en évidence que ces facteurs de transcription jouent tous un rôle dans le cancer, notamment sur les processus de prolifération, de migration/invasion et sur la dissémination métastatique (**Table 3**).

La voie WNT (*Wingless/Integrated*) peut être activée par 19 ligands WNT, qui se lient au récepteur transmembranaire Frizzled. Cette liaison déclenche une cascade de signalisation qui aboutit à la translocation nucléaire de la β -caténine (**Figure 16**). Une fois dans le noyau, la β -caténine agit comme un cofacteur transcriptionnel et induit l'expression de gènes codant des protéines impliquées dans la différenciation cellulaire, dans la prolifération et dans la TEM. Par exemple, l'activation de la voie WNT β -cat dans un modèle de cellules de cancer du col de l'utérus, conduit à une augmentation de l'expression de *TWIST* (Sun *et al*, 2017). La réduction de l'expression de la β -caténine est associée à une inhibition de la TEM (Zhao *et al*, 2011). De plus, il a été démontré que la signalisation WNT favorise la dissémination métastatique *in vivo* de TEM (Li *et al*, 2013). Dans la lignée PC3, l'inhibition de la voie WNT diminue l'expression des facteurs de transcription de la TEM *SLUG* et *TWIST*, ainsi qu'à un changement de morphologie proche des cellules épithéliales (Yee *et al*, 2010). De nombreuses études ont également démontré son implication dans les stades avancés du cancer de la prostate (Velho *et al*, 2020 ; Luo *et al*, 2020). L'expression de WNT11 est plus importante dans lignées cellulaires résistantes à la castration (Zhu *et al*, 2004). Luo *et al* développent cette observation en mettant en évidence une interaction entre AR et la voie WNT β -cat. Lorsque les cellules sont dépendantes des androgènes, AR intervient pour inhiber la voie de signalisation WNT. Cependant, lorsqu'une thérapie prive les cellules d'androgènes, l'inhibition de WNT est interrompue, conduisant à son activation. Cette activation favorise ensuite la croissance du cancer de la prostate indépendamment de la présence d'androgènes (Luo *et al*, 2020). Dans les stades avancés, cette voie contribue au développement de la résistance aux traitements. Il a été observé que les patients présentant une activation de cette voie dans les tumeurs ne répondent pas favorablement à l'enzalutamide, contrairement à ceux chez qui cette voie n'est pas active

(Zhang *et al.*, 2018). D'autres travaux ont démontré que la voie WTN β -cat induisait une résistance aux taxanes (Kholi *et al.*, 2017 ; Wang *et al.*, 2018).

Les HIFs (Hypoxia Inducible Factors) permettent la régulation de nombreux gènes en condition d'hypoxie. Dans les conditions normales (normoxie), les sous-unités α de HIF sont dégradées. À l'inverse, en conditions d'hypoxie, ces sous-unités α sont stabilisées, permettant leur dimérisation avec la sous-unité β constitutive. Ce complexe hétérodimérique agit alors comme un facteur de transcription, se fixant à des éléments de réponse spécifiques sur l'ADN pour activer ou réprimer la transcription de centaines de gènes (**Figure 17**). L'activation de HIF conduit à diverses adaptations qui aident les cellules à survivre dans des conditions hypoxiques. Parmi ces adaptations, on compte des changements dans le métabolisme, notamment une augmentation de la glycolyse et une meilleure absorption des nutriments. HIF favorise également l'angiogenèse et régule les mécanismes d'apoptose et de migration cellulaire via la TEM. De nombreux travaux ont démontré une dérégulation de cette voie de signalisation dans plusieurs types de cancer dont le cancer de la prostate. Une hypoxie dans les cellules LNCaP, DU145 et PC3 induit une augmentation des capacités d'invasion des cellules. Au niveau moléculaire, les auteurs ont observé une diminution de l'accumulation de la E-cadhérine et une augmentation de l'accumulation de la vimentine (Bizzarro *et al.*, 2017).

La TEM peut être également induite par des facteurs de croissances qui mobilisent des récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK). Parmi eux, l'EGF (Facteur de croissance épidermique), le VEGF (Facteur de croissance endothélial vasculaire) et l'IGF (Facteur de croissance semblable à l'insuline) ont été les plus étudiés (**Figure 18**). L'EGF augmente l'expression de *SNAIL*, *TWIST* et *ZEB1/2* (Zhao *et al.*, 2018 ; Lo *et al.*, 2007) et le niveau d'ErbB1, un récepteur pour l'EGF, est positivement associé à l'agressivité et à la progression du cancer de la prostate (Shah *et al.*, 2006 ; Lorenzo *et al.*, 2002). Une surexpression de *VEGF*, principal régulateur de l'angiogenèse, dans la lignée de cancer de la prostate Pr-111 provoque une augmentation de l'expression de marqueurs mésenchymateux et une diminution de l'accumulation de E-cadhérine (Gonzalez-Moreno *et al.*, 2010).

Dans l'étude menée dans le cadre de l'Enquête Prospective Européenne sur le Cancer et la Nutrition, Allen et collaborateurs ont mis en évidence une corrélation significative entre des niveaux sériques élevés d'IGF-1 et une augmentation du risque de progression du cancer de la prostate (Allen *et al.*, 2007). De plus, des travaux utilisant le modèle murin de l'adénocarcinome de la prostate transgénique (TRAMP) indiquent une augmentation de l'expression du gène codant pour IGF-1 en corrélation avec la progression de la maladie et la dissémination métastatique (Kaplan *et al.*, 1999). Ces observations soutiennent l'hypothèse que ce facteur de

croissance serait impliqué dans la colonisation osseuse lors de la dissémination métastatique (Nordstrand *et al*, 2017).

Certaines mutations fréquemment observées dans le cancer de la prostate ont également été identifiées dans la régulation de la TEM. Une perte de *PTEN* est constatée dans 50% des cancers de la prostate résistant à la castration (Jamaspishvili *et al*, 2018). Plusieurs études soulignent que cette perte influence la TEM. Ainsi, Liu *et al*. ont démontré que ZEB1 supprime l'expression de *PTEN* dans les cellules du cancer du sein en interagissant avec sa région promotrice dans la lignée cellulaire MCF7 (Liu *et al*, 2018). Parallèlement, dans le mélanome, ZEB2 est aussi révélé comme inhibiteur de l'expression de *PTEN* (Gu *et al*, 2020). Concernant le cancer de la prostate, il a été prouvé que SLUG inhibe *PTEN* en se liant directement à sa région promotrice (Uygur *et al*, 2015).

Ainsi, toutes ces voies de signalisation agissent par l'expression des facteurs de transcription régulateurs de la TEM.

b. Facteurs de transcriptions régulateurs de la TEM

Snail (*SNAIL1*) et Slug (*SNAIL2*) sont des facteurs de transcription qui contiennent des motifs de doigt de zinc. Ils agissent principalement en réprimant le gène *CDH1*, qui code pour la protéine E-cadhérine, tout en favorisant l'expression des gènes codant des marqueurs mésenchymateux codant pour les protéines vimentine et fibronectine. Ce mécanisme de régulation confère aux cellules tumorales des capacités invasives (Bolos *et al.*, 2003 ; Come *et al.*, 2004; Lee *et al.*, 2008). Dans une expérience sur des cellules épidermiques A431, une surexpression de *SNAIL* conduit à une diminution significative de l'accumulation de la E-CAD, ainsi qu'en un changement morphologique vers un phénotype fibroblastique. Une augmentation de vimentine a également été notée, suggérant une induction de TEM par *SNAIL* (Yokoyama *et al.*, 2003).

ZEB1 et ZEB2 sont aussi des facteurs de transcription avec des motifs de doigt de zinc, et comme les protéines de la famille *SNAIL*, ils inhibent l'expression de *CDH1*. Dans le contexte du cancer de la prostate, une corrélation positive a été observée entre les niveaux d'expression de *ZEB1* et le score de Gleason des échantillons examinés. Lorsque *ZEB1* est surexprimée dans les lignées cellulaires tumorales DU145 et 22Rv1, il entraîne une TEM en augmentant l'accumulation de la VIM et en réduisant celle de la E-CAD. Cette surexpression favorise également les capacités de migration et d'invasion des cellules. À l'inverse, quand l'expression

de *ZEB1* est réprimée, on note une réduction des niveaux de VIM et une augmentation des niveaux de E-CAD (Orellana-Serradell *et al*, 2018).

TWIST est un facteur de transcription qui fonctionne en hélice-boucle-hélice et réduit l'expression de *CDH1*. Son expression est corrélée positivement au taux de mortalité du cancer de la prostate. Ce facteur de transcription agit sur la TEM en inhibant l'accumulation de E-CAD, tout en augmentant celle de la N-CAD. De plus, Yuen *et al.* montrent que TWIST pourrait également contribuer à la dissémination métastatique dans les os, site métastatique principal dans le cancer de la prostate, en jouant ainsi sur le remodelage osseux médié par les métastases du cancer de la prostate.

4. La transition mésenchymo-épithéliale

La transition mésenchymo-épithéliales (TME) correspond au processus inverse de la TEM : le passage d'un stade mésenchymateux à un stade épithélial. Il survient à la suite de la perte d'expression des facteurs de transcription associés à la TEM décrits précédemment. La TME peut également être un processus actif, où des protéines encore non identifiées pourraient inhiber les facteurs de transcription responsables de la TEM et promouvoir un état cellulaire de type épithélial. Par exemple, l'activation de la voie PKA active le processus de TME dans des cellules tumorales mammaires (Pattabiraman *et al*, 2016).

L'étude d'une lignée de cancer de la prostate au potentiel métastatique faible a permis d'appuyer l'importance de la TME dans la dissémination métastatique. Les cellules DU145 greffées, qui métastasent et sont isolés des ganglions lymphatiques, arborent un phénotype épithélial partiel caractéristique qui n'est pas retrouvé dans les cellules DU145 n'ayant pas disséminé. Au-delà de son importance pour le nichage ganglionnaire, la TME est observée dans la colonisation d'organes distants. Ainsi, les cellules tumorales ayant récupéré des caractéristiques épithéliales possèdent une capacité accrue à coloniser les structures osseuses (Chaffer *et al.* 2006) et la perte d'expression des facteurs de transcription de la TEM est essentielle pour permettre aux cellules tumorales disséminées de proliférer et de former de nouvelles métastases dans des sites distants (Ocana *et al*, 2012). Tsai et ses collaborateurs ont démontré que l'expression de *TWIST* favorise la dissémination des cellules tumorales dans la circulation sanguine. Cependant une fois arrivées dans les sites distants, son expression est inhibée, conduisant à une TME, cruciale à la formation des métastases (Tsai *et al*, 2012).

La littérature actuelle montre que le processus de TEM est dynamique durant la dissémination métastatique. Les cellules tumorales présentent une plasticité leurs permettant

d'alterner entre plusieurs états, allant d'une transition complète à des états hybrides et partiels. Dans ce contexte, la notion de TEM partielle fait l'objet de nombreux travaux.

5. TEM Partielle

Dans le passé, la TEM a souvent été conceptualisée comme un phénomène dichotomique, où les cellules passent d'un état épithélial bien défini à un état mésenchymateux, et vice-versa, comme décrit précédemment. Ce modèle était largement inspiré des observations faites dans le domaine de la biologie du développement, où la TEM provoque une transformation complète des cellules vers un stade mésenchymateux.

En oncologie, le tableau s'est avéré cependant beaucoup plus complexe. Les recherches récentes ont mis en lumière l'existence d'états intermédiaires ou « hybrides » dans lesquels les cellules tumorales expriment des marqueurs à la fois épithéliaux et mésenchymateux (Shibue et Weinberg, 2017). Ce phénotype mixte « E/M » (Épithélial/Mésenchymateux), semble conférer aux cellules tumorales une plasticité et une adaptabilité qui augmentent leur potentiel métastatique. Cette capacité s'expliquerait par leur propriété à naviguer entre des états phénotypiques diversifiés (Jolly *et al*, 2019).

La valeur clinique de cette observation est mise en évidence dans le cas des cellules tumorales circulantes de cancer de la prostate et du sein, qui présentent une combinaison de traits épithéliaux et mésenchymateux (Armstrong *et al*, 2011). Par ailleurs, les cellules cancéreuses de la prostate ayant un état hybride présentent une capacité de prolifération et un potentiel métastatique plus élevé (Strauss *et al.*, 2011). Ce phénotype mixte facilite une forme particulière de migration cellulaire appelée « migration collective ». Dans ce mode de migration, des groupes de cellules se déplacent ensemble. Les cellules centrales de ces agrégats expriment davantage de marqueurs épithéliaux, principalement la E-CAD, et contribuent à la cohésion du groupe, tandis que les cellules en périphérie adoptent un phénotype plus mésenchymateux, ce qui leur permet de se lier plus efficacement à la matrice extracellulaire et facilite leur progression dans des environnements tissulaires variés. Quan *et al* montrent quant à eux que les cellules tumorales présentant un phénotype hybride jouent le rôle de « leaders » dans la migration collective. Ils ont mis en évidence que ces groupes dirigés par des cellules au phénotype hybride possèdent une capacité d'invasion nettement supérieure (Quan *et al*, 2020). Ce phénotype hybride serait donc centrale dans la capacité des cellules tumorales à former des métastases.

D. Modèles d'étude de la TEM

Il existe de nombreuses techniques et modèles pour étudier la TEM tumorale. Nous décrirons principalement les techniques s'intéressant aux aspects mécaniques de la TEM.

1. Étude de la migration

Le test de blessure est la méthode de référence pour étudier la migration cellulaire. Elle consiste à créer une blessure sur un tapis cellulaire à confluence, et à calculer la vitesse à laquelle les cellules vont combler la blessure en capturant des images à intervalle régulier pendant la migration cellulaire (**Figure 19**) (Riahi, 2012). Des outils existent pour réaliser ce test de manière standardisé. L'IncuCyte de Sartorius est un système d'imagerie cellulaire en temps réel conçu pour monitorer et analyser des cellules vivantes directement à l'intérieur d'une étuve à CO₂. La blessure est réalisée avec un outil standardisé, la plaque est ensuite placée dans l'IncuCyte pour capturer les images de la fermeture de la blessure à intervalles réguliers. L'appareil peut ensuite quantifier automatiquement le taux de fermeture de la blessure, permettant d'obtenir des données sur la vitesse et la dynamique de migration cellulaire. L'un des principaux avantages de l'IncuCyte est sa capacité à fournir des données en temps réel sans perturber l'environnement cellulaire. Cela réduit le risque d'artefacts expérimentaux et permet d'obtenir des données plus représentatives de conditions physiologiques.

D'autres techniques existent pour éviter de faire une blessure qui crée un stress physique et influence le résultat. L'une d'entre elles utilise des matériaux biocompatibles pour créer une barrière physique dans une boîte de culture cellulaire. Une clôture est placée sur une boîte de culture cellulaire et les cellules sont plaquées à haute densité autour de cette clôture. Une fois les cellules confluentes, la clôture est retirée, créant ainsi un espace vide que les cellules chercheront à combler par migration (**Figure 20**) (Horssenn et Hagen, 2010). Il est aussi possible d'utiliser un gel biocompatible qui va fondre, et qui laissera ensuite une zone libre dans laquelle les cellules vont migrer.

2. Étude de l'invasion : chambre de Boyden

Comme décrit dans les chapitres précédents, l'invasion est caractérisée par la capacité des cellules à dégrader les matrices extracellulaires. La chambre de Boyden est composée de deux compartiments séparés par une membrane microporeuse (de 3 à 12µm) en polycarbonates, représentant une barrière physique que les cellules doivent franchir par migration active. Ces

membranes microporeuses sont enrobées de matrice extracellulaire que les cellules aux capacités invasives pourront percer. Le Matrigel est le type de matrice le plus utilisé, mais il est également possible d'utiliser le collagène ou la laminine. Les cellules sont ensemencées dans la chambre supérieure dans du milieu sans sérum. La chambre inférieure contient du milieu avec sérum qui provoque un chimiotactisme. Après une période d'incubation appropriée, les cellules qui ont migré à travers la membrane microporeuse sont fixées, colorées et comptées (Falasca *et al*, 2011) (**Figure 21**).

3. Étude de la dissémination métastatique

La dissémination métastatique est un processus complexe où de nombreux aspects de la TEM rentrent en jeu. Il existe trois principales catégories de modèles précliniques de maladies métastatiques chez la souris : les modèles allogéniques (ou syngéniques), les modèles xénogéniques et les modèles de souris génétiquement modifiées (GEM).

- Dans les modèles allogéniques, des tumeurs de souris sont cultivées chez des souris immunocompétentes. Les tumeurs sont greffées à un animal receveur de même souche génétique que l'animal donneur. L'avantage de ce modèle est qu'il permet d'étudier les interactions entre le système immunitaire et les cellules tumorales dans un contexte physiologiquement normal. Cependant, ce modèle présente de nombreuses contraintes : (i) il présente une variabilité élevée dans la manière dont les tumeurs se développent et progressent chez différents animaux. (ii) Développer et maintenir des souches de souris syngéniques est coûteux et chronophage. (iii) Les tumeurs de souris ne reproduisent pas fidèlement la complexité génétique et phénotypique des tumeurs humaines.
- Le second modèle consiste en l'implantation de cellules tumorales humaines chez des souris immunodéficientes (Nod Scid- γ et NUDE). Les souris NUDE sont caractérisées par leur absence de système immunitaire adaptatif fonctionnel. Cette particularité provient de leur absence de thymus, qui permet la maturation des lymphocytes T, en raison d'une mutation sur le gène *Foxn1*. La réponse adaptative nécessite la coopération entre les lymphocytes T et B pour réaliser le processus de commutation de classe, qui permet au lymphocytes B de produire des anticorps spécifiques contre un antigène. Cette déficience empêche le système immunitaire de rejeter les greffes de cellules provenant d'autres organismes. Les souris NOD-SCID- γ présentent une immunodépression plus prononcée que les souris NUDE. Ces souris combinent trois

éléments qui contribuent à leur immunodéficience. Tout d'abord, le fond génétique "NOD" (*Non Obese Diabetic*) présente des déficiences intrinsèques telles qu'un système de complément hémolytique absent, une fonction réduite des cellules dendritiques et une faible réponse des macrophages (Shultz *et al*, 1995). Deuxièmement, la mutation *Prkd*, ou "SCID" (*Severe Combined Immuno Deficiency*) provoque l'absence de lymphocytes B et T matures, empêchant ainsi toute réponse immunitaire adaptative et innée (Greiner *et al*, 1998). Enfin, la mutation "Gamma" dans le gène *IL2rg* supprime l'activité des cellules NK (Natural Killer) (Cao *et al*, 1995).

Ce modèle est idéal pour réaliser des xénogreffes. Le principe est de greffer des cellules, souvent d'origine tumorales humaines. Ces greffes peuvent être : (i) sous cutanées, ce qui permet de mesurer facilement la croissance tumorale ; (ii) dans la capsule rénale, qui offre un environnement riche en vaisseaux sanguins, ce qui permet une croissance tumorale robuste et une vascularisation accrue. Certaines cellules tumorales peuvent même réaliser de la dissémination métastatique lors ce type de greffe ; (iii) orthotopique, c'est à dire dans l'organe d'origine de la tumeur. Les tumeurs peuvent croître dans un environnement qui reflète de plus près leur milieu d'origine, ce qui peut améliorer la pertinence et la précision des études. Les xénogreffes orthotopiques peuvent également permettre l'étude de la dissémination métastatique. La procédure nécessite cependant une expertise chirurgicale.

- Dans les modèles de souris génétiquement modifiées (GEM), les tumeurs se développent spontanément chez des souris génétiquement modifiées pour être prédisposées à certaines formes de cancer. Ces modèles sont utiles pour étudier les mécanismes sous-jacents de la tumorigénèse et de la dissémination métastatique dans un environnement peu altéré, en dehors des mutations initiatrices. Il existe deux types de modèles GEM : les modèles avec des oncogènes viraux, auxquels appartient le modèle TRAMP (*Transgenic Adenocarcinoma of the Mouse Prostate*) et les modèles de souris knockout basés sur des gènes suppresseurs de tumeurs, comme les souris *Pten*^{-/-}, les souris *Pten*^{-/-}*Kras* et les souris *Lxra*/ β ^{-/-} (Lazaro *et al*, 2022 ; Dufour *et al*, 2011). Le modèle TRAMP sont génétiquement modifiées grâce au transgène *SV40* contrôlée par le promoteur probasine inactivant l'activité des suppresseurs de tumeur p53 et Rb spécifiquement dans l'épithélium prostatique. Ce modèle présente l'avantage de mimer le développement du cancer de la prostate de manière fidèle, allant de la formation de PIN (de 6 à 12 semaines), au carcinome prostatique (à partir de 18 semaines), en

finissant sur la dissémination métastatiques ganglions lymphatiques, les poumons, et les os (à partir de 30 semaines) (Gingrich *et al*, 1996).

Un autre modèle, utilisé dans l'équipe, est le modèle invalidant *Pten* spécifiquement dans la prostate des souris. PTEN est un inhiber de la signalisation PI3K qui active normalement AKT. Il déphosphoryle PIP3 pour le convertir en PIP2. Lorsque AKT est activée, elle peut promouvoir la croissance, la survie et la migration des cellules. En déphosphorylant le PIP3, PTEN inhibe donc l'activation de AKT, ce qui a un effet antiprolifératif.

La perte fonctionnelle de PTEN conduit à une augmentation de la prolifération, de la survie et de la migration des cellules. Dans ce modèle murin, ceci conduit au développement de PIN, et finalement d'un carcinome prostatique. Cependant, on observe que très rarement des métastases, ce qui fait de ce modèle un outil pertinent pour étudier les phases précoces et intermédiaires de la tumorigénèse, mais pas les stades avancés du cancer de la prostate (Pour revue Turnham *et al*, 2020).

III. LES LIVER X RECEPTORS

A. Les récepteurs nucléaires

Les Récepteurs Nucléaires (RN) (**Figure 22**) forment une famille de protéines qui jouent à la fois le rôle de récepteurs et de facteurs de transcription. Ils jouent un rôle essentiel dans la régulation de nombreux processus physiologiques. Ils sont activables par un signal lipophile. La nature hydrophobe de leurs ligands leur permet de franchir facilement les membranes cellulaires, même si des transporteurs membranaires ont parfois été décrits, et d'activer leurs récepteurs dont la localisation est intra-cellulaire. Ils sont impliqués dans la différenciation cellulaire, le développement, la reproduction et le métabolisme.

Chez l'homme, 49 récepteurs nucléaires ont été identifiés. Ils sont classés en 7 sous-familles selon une classification phylogénétique. De manière intéressante, la majorité de ces récepteurs s'exprime au niveau de la prostate, soulignant l'importance de cette famille de protéines dans la fonction et la physiologie de cet organe (Mc Kenna *et al*, 2009).

Du point de vue fonctionnel, les récepteurs nucléaires peuvent être répartis en trois catégories distinctes :

- **Récepteurs endocriniens** : Ils se lient à des hormones stéroïdiennes, telles que les androgènes, glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes, œstrogènes et progestines.
- **Récepteurs nucléaires orphelins « adoptés »** : Ils possèdent des ligands de faible affinité. Bien que leur fonction précise reste à éclaircir, ils jouent un rôle dans diverses fonctions biologiques. Les LXRs font partie de cette catégorie.

Récepteurs nucléaires orphelins : Pour cette catégorie, aucun ligand naturel n'a été identifié. On peut citer SF-1 et DAX-1, qui sont impliqués dans le développement embryonnaire et la fonction des organes reproducteurs.

B. Mode d'action et fonctions physiologiques des LXRs

1. Généralités

Les Liver X Receptors (LXRs) ont été identifiés pour la première fois en 1994 lors de l'analyse d'une banque d'ADNc hépatiques de rat (Apfel *et al.*, 1994 ; Song *et al.*, 1994). Faute de connaître leurs ligands exacts, ils ont été classés comme "récepteurs nucléaires orphelins".

Cette classification a été revue lorsque leurs ligands, à savoir les oxystérols (dérivés oxydés du cholestérol), ont été identifiés. À la suite de cette découverte, ils ont été renommés récepteurs orphelins « adoptés ». Il en existe deux isoformes : LXR α (NR1H3) et LXR β (NR1H2). Ces isoformes proviennent de deux gènes distincts. Chez l'homme, ils sont localisés sur les chromosomes 11p11.2 et 19q13.3.

Bien que ces gènes partagent une homologie de séquence d'environ 75%, leurs profils d'expression diffèrent considérablement. LXR β est exprimé de manière ubiquiste. En revanche, LXR α est préférentiellement exprimé dans des organes qui ont un métabolisme lipidique actif comme le foie, l'intestin, le tissu adipeux, la rate, et les tissus stéroïdogènes. Ces profils d'expression montrent que ces deux isoformes ont des fonctions spécifiques. Par exemple, l'expression de LXR β dans le cortex cérébral est essentielle pour la lamination du cortex et est impliquée dans la migration des neurones générés dans le néocortex (Fan *et al*, 2008).

Les LXRs forment un hétérodimère obligatoire avec un autre récepteur nucléaire, le Retinoid X Receptor (RXR). Cette interaction est essentielle pour la fonction des LXRs. De plus, les LXRs peuvent subir plusieurs modifications post-traductionnelles qui modulent leur activité, notamment la déacétylation, la phosphorylation et la SUMOylation (Li *et al*, 2007 ; Chen *et al*, 2006 ; Lee *et al*, 2009).

2. Structure et régulation

La structure des LXRs est définie par quatre domaines fonctionnels :

- **Domaine N-terminal (domaine A/B) :** Ce domaine héberge une fonction activatrice connue sous le nom de AF1 (*Activating Function 1*). Sur ce domaine, LXR α et LXR β sont différents.
- **Domaine de liaison à l'ADN (domaine C ou DBD) :** Ce domaine permet aux LXRs de reconnaître spécifiquement leurs séquences cibles sur l'ADN (**Figure 23**). Il est caractérisé par la présence de deux "doigts" de zinc de type C2C2 qui stabilisent la structure tridimensionnelle de la protéine, permettant la liaison à l'ADN. Le domaine C contient également les Boîte P et Boîte D. Ces sous-domaines permettent une reconnaissance spécifique de l'ADN et déterminent l'espacement entre les demi-sites de réponse, ainsi que la dimérisation des récepteurs.
- **Domaine charnière (Domaine D) :** ce domaine sert de liaison entre deux domaines fondamentaux du récepteur : le domaine de liaison à l'ADN (Domaine C) et le domaine

de liaison au ligand (Ligand Binding Domain : LBD). Il permet la rotation de 180° du LBD. Cette rotation est essentielle pour permettre la liaison à des séquences spécifiques d'éléments de réponse.

- **Domaine de Liaison du Ligand (LBD)** : situé au niveau du domaine carboxy-terminal, c'est le site de fixation des ligands. Il contient une cavité hydrophobe qui peut accueillir des ligands de nature lipophile. Lorsque le ligand n'est pas présent, une structure spécifique de ce domaine, appelée hélice 12, est positionnée à l'extérieur de cette cavité. Lorsque le ligand entre en contact avec le LBD, il s'intègre dans la poche hydrophobe. Ce processus entraîne un changement de conformation du récepteur. Les hélices 10 et 11 fusionnent pour former une seule hélice, ce qui libère l'hélice 12 de son interaction avec la boucle Ω , située entre les hélices 2 et 3. Suite à cette modification, l'hélice 12 se déplace pour se positionner au-dessus de la cavité hydrophobe, agissant comme un couvercle. Cela scelle le ligand à l'intérieur et renforce ses interactions avec le LBD (**Figure 24**). Cette nouvelle position de l'hélice 12, aidée par la fonction AF-2 (*Activating Function 2*), active le récepteur nucléaire, lui permettant d'accomplir sa fonction transcriptionnelle.

En absence de ligand, les LXRs sont associés à des co-répresseurs, ils inhibent alors la transcription des gènes cibles. Ces co-répresseurs recrutent des histones désacétylases, ce qui maintient la chromatine dans un état condensé non propice à la transcription. Lorsqu'un ligand se lie aux LXRs, cela provoque un changement tridimensionnel dans le récepteur qui entraîne le détachement des co-répresseurs. Des co-activateurs sont alors recrutés et se lient au domaine AF-2 des LXRs. Ces co-activateurs attirent d'autres protéines qui modifient la structure de la chromatine, permettant la transcription. Parmi ces protéines figurent les histone acétyltransférases comme SRC-1, qui acétylent les histones, et d'autres protéines impliquées dans la méthylation des histones. Ces modifications facilitent le recrutement de l'ARN polymérase II et de la machinerie transcriptionnelle. La Sirtuine 1 peut désacétyler les LXRs. Une fois désacétylé, les LXRs sont ubiquitinylés pour être dégradés par le protéasome. Enfin, de nouvelles protéines LXRs et RXR sont synthétisées et s'hétérodimérisent. Ces nouveaux complexes peuvent ensuite reconnaître des éléments de réponse spécifiques sur l'ADN, recommençant le cycle (**Figure 25**) (E Viennois *et al*, 2011).

3. Fonctions physiologiques

Les LXRs jouent un rôle central dans la régulation de nombreuses fonctions physiologiques. Ils sont essentiels pour la régulation du métabolisme du cholestérol, où ils permettent les efflux de cholestérol de la cellule. Ils interviennent également dans la régulation de l'ensemble du métabolisme lipidique, influençant la production, le transport et le stockage des lipides. Le métabolisme glucidique est également régulé en partie par les LXRs, où ils interviennent dans la régulation des transporteurs du glucose et du fructose. En plus de ces mécanismes, ils sont impliqués dans la stéroïdogenèse et l'immunité.

a. Homéostasie du cholestérol et métabolismes des lipides

Le rôle le plus documenté des LXRs est son impact sur le contrôle de l'homéostasie du cholestérol et le métabolisme lipidique.

Les LXRs interagissent avec les protéines SREBP (*Sterol response-element binding protein*). Lorsque le cholestérol intracellulaire est faible, SREBP-2 est activée pour augmenter la synthèse *de novo* du cholestérol et les influx de cholestérol dans la cellule. Toutefois, lorsque les niveaux de cholestérol sont élevés, les LXRs sont activés. Ils vont inhiber les influx de cholestérol via IDOL (*Inducible Degrador of the LDL receptor*) (Zelcer *et al*, 2009 ; Larrede *et al*, 2009), et augmenter les efflux via les transporteurs ABCA1 (*ATP binding cassette A1*) et ABCG1 (*ATP binding cassette G1*) (**Figure 26**). Des travaux *in vivo* ont permis de montrer que l'expression des gènes associés à la synthèse du cholestérol est largement augmentée chez les souris dépourvues de LXR α ou LXR β (Bentinger *et al*, 2012). A l'inverse, elle est diminuée chez les souris traitées avec des agonistes des LXRs. De plus, ils régulent négativement l'enzyme Cyp51a1, essentielle à la biosynthèse du cholestérol (Wang *et al*, 2008). Ils jouent donc un rôle inhibiteur sur le métabolisme du cholestérol. En ce qui concerne le métabolisme lipidique, l'activation des LXRs peut induire l'expression de *SREBP1c*, qui active l'expression de plusieurs gènes essentiels pour la lipogenèse, tels que *ACC* (*Acetyl-CoA carboxylase*), *FASN* (*Fatty acid synthase*) et *SCD1* (*Stearoyl-CoA desaturase-1*). *ACC* est une enzyme qui catalyse la conversion de l'acétyl-CoA en malonyl-CoA, l'étape initiale dans la synthèse des acides gras. *FASN* est une enzyme qui catalyse les étapes finales de la synthèse des acides gras, conduisant à la production de palmitate, un acide gras saturé. *SCD1* est responsable de la conversion des acides gras saturés en acides gras monoinsaturés (Chen *et al*, 2004 ; Repa *et al*, 2000). Les gènes *ACC*, *FASN* et *SCD1* sont également des cibles directes des LXRs. Ainsi, les LXRs ont

une double capacité à réguler ces enzymes essentielles, à la fois directement et indirectement (Demeure *et al*, 2009, Zhang *et al*, 2014).

b. Métabolisme des glucides

L'interaction entre les LXR α et ChREBP (*Carbohydrate Response Element Binding Protein*) les placent comme acteurs du métabolisme des glucides. L'activité de ChREBP dépend de la concentration de glucose intracellulaire. Lorsque celle-ci est élevée, ChREBP est actif dans le noyau et induit l'expression de ses gènes cibles. L'activation des LXR α dans des souris obèses et résistantes à l'insuline améliore leur tolérance au glucose. L'activation des LXR α modifie l'expression des gènes dans le foie et le tissu adipeux pour limiter la production hépatique de glucose et améliorer son absorption périphérique (Laffitte *et al*, 2003). De plus, les LXR α régulent positivement l'expression de *GLUT4*, le principal transporteur du glucose, en interagissant directement avec un élément de réponse LXRE conservé dans le promoteur de *GLUT4* (Dalen *et al*, 2003). En conséquence, l'inhibition de LXR α conduit à une forte diminution de l'expression de *GLUT4*. (Balasubramanian *et al*, 2020) Enfin, les LXR α peuvent également réguler directement l'expression de *GLUT5*, le transporteur du fructose (Zwarts *et al*, 2019).

c. Stéroïdogénèse

Plusieurs études ont permis de mettre en évidence les LXR α comme acteurs de la stéroïdogénèse. Selon Cummins et collaborateurs, les souris privées du gène *LXR α* présentent des niveaux élevés de corticostérone circulante. Cette augmentation est associée avec la surexpression des gènes clés de la stéroïdogénèse, tels que *Star*, *Cyp11a1*, et *Hsd3b*. Lorsque les souris sont traitées avec un agoniste des LXR α , une élévation similaire des taux de corticostérone et de l'expression de ces gènes est observée. Les études moléculaires ont démontré que *Star* est directement contrôlé par la liaison des LXR α à son promoteur, faisant de *Star*, une cible transcriptionnelle directe des LXR α . Dans les cellules de Leydig, LXR α régule également l'expression de *Star* (Volle *et al*. 2007). Des observations similaires ont été faites dans l'ovaire, où le traitement par le T0901317 a induit l'expression de *Star* (Mouzat *et al.*, 2009). Au-delà de leur rôle dans la stéroïdogénèse, les LXR α sont cruciaux pour maintenir la structure de divers organes reproducteurs, dont l'épididyme, l'utérus, l'ovaire et le testicule (Mouzat *et al.*, 2007 ; Saez *et al.*, 2007; Volle *et al.*, 2007).

d. Immunité

De nombreuses études ont permis d'identifier le rôle important des LXR_s sur l'immunité, notamment dans les macrophages. L'activation des LXR_s entraîne une diminution des médiateurs inflammatoires tels que iNOS (*inductible Nitric Oxyde Synthase*), COX-2 (*Cyclooxygenase-2*) et IL-6 (*Interleukin-6*) (Joseph *et al.*, 2003). De plus, une répression de l'ostéopontine, protéine impliquée dans la minéralisation osseuse, est également observée lors de l'activation des LXR_s dans les macrophages, à la fois en culture et dans les modèles murins (Ogawa *et al.*, 2005). Ce mécanisme anti-inflammatoire passe par une modulation de la signalisation TLR (*Toll-Like Receptors*). Lors d'une infection microbienne, l'activation des TLR3 et TLR4 entraîne une baisse de l'activité des LXR_s et de leurs cibles, notamment ABCA1. Cette interaction perturbe le métabolisme du cholestérol dans les macrophages, favorisant ainsi leur transformation en cellules spumeuses (Castrillo *et al.*, 2003). Les LXR_s agissent également de manière indirecte pour inhiber TLR4 en jouant sur l'expression et d'autres RN (Fontaine *et al.*, 2008). L'action des LXR_s sur l'immunité ne se limite pas à la régulation des macrophages. Ils sont également impliqués dans le contrôle de la maturation et de la migration des cellules dendritiques par l'intermédiaire du récepteur aux chimiokines CCR7 (Villablanca *et al.*, 2010).

Il a été observé que l'invalidation des LXR_s chez les souris conduit à une inflammation pulmonaire chronique, liée à une perturbation de l'homéostasie du cholestérol. Cette inflammation peut conduire à l'apparition de lésions pulmonaires cancéreuses (Dai *et al.*, 2016). Dans la prostate, l'effet des LXR_s sur l'immunité est lié à la progression tumorale. *In vivo*, dans un contexte de privation androgénique, l'invalidation des LXR_s conduit à des altérations de la composition des cellules immunitaires et de l'activité des macrophages dans la prostate, associées à une inflammation chronique (Bousset *et al.*, 2020).

C. Ligands

1. Naturels

Les ligands naturels (**Figure 27**) des LXR_s sont les oxystérols (ou hydroxycholestérols). Ils peuvent être obtenus de deux manières distinctes : passivement, par attaque du cholestérol à l'aide d'espèces oxygénées réactives, donnant des produits tels que le 7-céto-cholestérol et le 7β-hydroxycholestérol. Et par réactions enzymatiques, produisant des oxystérols spécifiques

tels que le 24(S)-hydroxy-cholestérol par CYP46A1, le 25-hydroxy-cholestérol par CYP27A1, le 22(R)-hydroxy-cholestérol par CYP11A1 et le 27-hydroxy-cholestérol par CYP27A1.

Leur nature dépend de leur lieu de synthèse. Le 22(R)-hydroxy-cholestérol, majoritairement retrouvé dans les tissus stéroïdogènes, joue un rôle dans la production des hormones stéroïdiennes. Il est produit dans les glandes surrénales, les testicules et les ovaires. Le 24(S)-hydroxy-cholestérol (cérébrostérol) est présent en grande quantité dans le cerveau et le plasma. Il permet de contrôler le métabolisme du cholestérol dans le cerveau. Le 24(S),25-époxy-cholestérol est situé majoritairement dans le foie et a un effet significatif sur la régulation du métabolisme lipidique hépatique. Il est impliqué dans la synthèse, le stockage et la dégradation des lipides. Le 27-hydroxy-cholestérol a été mis en évidence comme un modulateur de la réponse immunitaire. Il est associé à l'induction d'apoptose des lymphocytes T par les cellules myéloïdes immunosuppressives (MDSC) (Ma *et al*, 2020).

En termes d'affinité, de nombreux oxystérols peuvent se lier à d'autres récepteurs nucléaires comme FXR (*Farnesoid X Receptor*). Cependant, certains d'entre eux présentent une affinité stricte pour les LXRs. Les oxystérols qui montrent une forte affinité pour le LXR α comprennent le 22(R)-hydroxy-cholestérol, le 20(S)-hydroxy-cholestérol, le 24(S)-hydroxy-cholestérol, le 7 α -hydroxy-cholestérol et le 27-hydroxy-cholestérol. Par ailleurs, le 24-céto-cholestérol, le 25-hydroxy-cholestérol et le 24(S),25-époxy-cholestérol activent les deux isoformes des LXRs avec une grande affinité (Komati *et al*, 2017).

Il existe également des ligands antagonistes naturels des LXRs. Les 7-céto-cholestérol-3-sulfate et 5 α ,6 α -époxy-cholestérol peuvent se lier au LBD des LXRs, empêchant le recrutement de co-activateurs. Les Acides gras poly-insaturés agissent comme antagonistes des LXRs. Enfin, la riccardine C est un antagoniste spécifique de LXR β , tandis que la riccardine F est un antagoniste des deux isoformes. Ils se fixent également au LBD de manière compétitive (Tamehiro *et al*, 2005).

2. Synthétiques

Les fonctions très diversifiées des LXRs font que la modulation de ces récepteurs nucléaires présente un intérêt potentiel dans un grand nombre de pathologies. De nombreux ligands synthétiques ont ainsi été développés (**Figure 28**).

Le T0901317 est l'un des ligands synthétiques le plus couramment utilisé dans les études sur les LXRs. Cependant, sa spécificité n'est pas parfaite. À des concentrations élevées, il peut également activer d'autres récepteurs nucléaires tels que PXR (*Pregnane X Receptor*) et FXR.

Le GW3965 est également très utilisé. C'est un puissant agoniste des deux isoformes des LXR_s. Par rapport au T0901317, il a l'avantage d'être plus spécifique. Il a cependant été associé à une hypertriglycéridémie, limitant son utilisation potentielle en thérapeutique. Le GW6340 est structuralement proche du GW3965 mais avec une action spécifique sur l'intestin. Le LXR-623 a été le premier agoniste des LXR_s à avoir été testé en phase I d'essai clinique. Il n'induit pas d'hypertriglycéridémie, mais des effets secondaires au niveau du système nerveux central (qui seront développés ultérieurement) ont été rapportés, interrompant son développement clinique. Le RGX-104, actuellement en essai clinique de phase I, module l'immunité innée par l'activation transcriptionnelle du gène cible des LXR_s *APOE* (apolipoprotéine E), en réduisant l'immunosuppression médiée par les MDSC (Tavazoie *et al*, 2018).

Des antagonistes synthétiques ont également été développés. Par exemple, le SR9243 présente une activité antitumorale en modulant le système immunitaire (Diana-Moghadam *et al*, 2023)

D. LXR_s, TEM et cancer

Le potentiel thérapeutique des ligands des LXR_s est à l'étude dans de nombreuses pathologies telles que la maladie d'Alzheimer, le diabète, l'athérosclérose, mais aussi le cancer. Ils ont été identifiés comme régulateurs de l'activité proliférative des cellules tumorales. Cependant, il est important de noter que ces derniers se comportent différemment en fonction du type cellulaire, pouvant même avoir un effet opposé d'un cancer à un autre. Dans le cancer du côlon, l'activation des LXR_s provoque une diminution de la prolifération cellulaire *ex vivo* par blocage de la voie Wnt/ β caténine. Une double invalidation des LXR_s chez la souris provoque une forte augmentation de la prolifération des cellules de l'épithélium colique (Vedin *et al*, 2013). De même, dans le cancer de la prostate, le traitement par des agonistes des LXR_s a un effet inhibiteur sur prolifération des cellules LNCaP. *In vivo*, l'activation des LXR_s diminue la croissance de xénogreffes de cellules LNCaP chez la souris par un mécanisme dépendant de l'inhibiteur du cycle p27kip1 (Chuu *et al*. 2010, Pommier *et al*, 2010). L'ensemble de ces données convergent vers un contrôle du cycle cellulaire et de la survie par les LXR_s. Cependant, dans le cancer du sein, les rôles exercés par les LXR_s restent ambivalents. Ils ont un intérêt thérapeutique important puisque ceux-ci sont impliqués dans l'homéostasie des estrogènes, hormone clef dans le développement du cancer du sein. L'activation des LXR_s par des agonistes synthétiques inhibe la prolifération des lignées estrogène-dépendante du cancer du sein (Gong *et al*, 2007). A contrario, le 27-OHC, ligand naturel des LXR_s, augmente

la prolifération et la croissance de lignées cellulaires provenant de cancer du sein en favorisant la dissémination métastatique notamment en contexte de régime riche en cholestérol (Baek *et al*, 2017). L'accumulation de 27-OHC est considérée comme un facteur de risque important chez les patientes diagnostiquées pour une tumeur de la glande mammaire (Nelson *et al*, 2013). Ces différentes données démontrent l'intérêt pharmacologique de l'utilisation d'agonistes des LXR α dans certains cancers, via son effet anti-prolifératif et pro-apoptotique très largement décrit, mais nécessite de prendre en compte la spécificité de chacun d'eux.

Depuis une dizaine d'année, les études montrent que les LXR α ont une action modulatrice sur le processus de TEM. Carthy et ses collaborateurs, en 2016, ont réalisé un criblage de 38 302 composés biologiques et a pu identifier 16 inhibiteurs d'intérêt. Parmi ces modulateurs, trois composés se sont révélés être des agonistes des LXR α capables d'inhiber la TEM sur des cellules fibroblastiques (Carthy *et al*, 2016). Enfin, l'axe LXR α /SREBP1c a été identifié comme un protecteur essentiel contre la fibrose pulmonaire dans un modèle pré-clinique de souris (Shichino *et al*, 2019). LXR α est directement impliqué dans la protection des cellules hépatiques contre l'effet pro-apoptotique induit par le TGF- β . Il agit en inhibant l'accumulation du récepteur TGF- β R1 via le microARN miR-27b (Wu *et al*, 2019). Un mécanisme alternatif proposé passe par une inhibition de la transduction du signal des protéines SMAD en fixant des LXR α sur le promoteur du gène codant la protéine de TEM α -SMA, empêchant ainsi SMAD3 de s'y fixer. Enfin, plusieurs études ont mis en évidence le caractère inhibiteur des LXR α directement sur les facteurs de transcription qui contrôlent la TEM. L'utilisation du GW3965, agoniste synthétique de LXR α , diminue l'accumulation de SNAIL en réponse au TGF- β dans des cellules du cancer hépatique (Bellomo *et al*, 2018). LXR α contrôle l'expression de *SNAIL* au niveau transcriptionnel en agissant directement sur les séquences régulatrices. Les LXR α sont également capables d'activer la transcription du micro-ARN miR-33b qui se fixe sur les régions 3'-UTR des gènes *TWIST1* et *ZEB1* et ainsi d'inhiber indirectement leur expression dans le mélanome (Zhang *et al*, 2015). Enfin, les prostates des souris invalidées pour les LXR α présentent une accumulation de pSMAD2/3 et de SNAIL, suggérant une forte dérégulation de la voie TGF- β (Kim *et al*, 2009). Toutes ces données démontrent l'action inhibitrice exercée par les LXR α sur plusieurs étages de la voie de signalisation du TGF- β , allant des récepteurs jusqu'aux gènes cibles effecteurs de la voie, tels que les facteurs de transcriptions SNAIL, TWIST et ZEB1/2, principaux régulateurs de la TEM.

A l'inverse, les LXR α peuvent se comporter comme des promoteurs de la TEM. En particulier, lorsque leur activité est induite par le 27-OHC, l'oxystérol le plus abondant dans le plasma. Ils présentent la particularité d'activer à la fois les LXR α et les récepteurs des

œstrogènes (DuSell *et al.*, 2008 ; Umetani *et al.*, 2007). La littérature montre que le 27-OHC aurait un impact négatif sur les cancers hormono-dépendants, à savoir le cancer du sein et le cancer de la prostate (Marwarha *et al.*, 2017). Les niveaux de 27-OHC augmentent de manière importante avec l'âge et l'hypercholestérolémie (Hirayama *et al.*, 2009 ; Nelson *et al.*, 2013). Une étude a montré que le 27-OHC augmente la prolifération cellulaire des cellules épithéliales de la prostate. Il est également associé à une résistance au docetaxel (Raza *et al.*, 2016). Dans le cancer du sein, le 27-OHC et le GW3965 augmentent l'expression de *SNAIL* et des gènes codants pour la vimentine, et induisent des changements morphologiques. Dans un modèle murin, ces ligands augmentent la dissémination métastatique des cellules dans les poumons (Nelson *et al.*, 2013). De manière intéressante, l'inhibition de CYP27A1 l'enzyme responsable de la synthèse de 27-OHC, conduit à une diminution très importante de la dissémination métastatique (Baek *et al.*, 2017). Récemment, une étude a montré que le 27-OHC augmente la dissémination métastatique du cancer du foie *in vivo* (He *et al.*, 2022).

E. LXRs en clinique

À ce jour, cinq agonistes synthétiques des LXRs ont été utilisés lors d'essais cliniques de phase I, qui permet d'évaluer la toxicité de la molécule : le LXR-623, le CS-8080, le BMS-779788, le BMS-852927 et le RGX-104.

Le premier agoniste des LXRs à avoir été testé est le LXR-623. Katz *et al* ont rapportés des effets indésirables importants. Tous les participants qui ont reçu 300 mg de LXR-623 ont présenté au moins un trouble neurologique ou psychiatrique peu après l'administration du médicament. Dans le groupe ayant reçu 150 mg de LXR-623, des effets indésirables liés au système nerveux central ont également été observés, mais d'apparition plus tardive. Les symptômes observés comprenaient une diminution de la compréhension et de la concentration, de la confusion, des oublis fréquents, de la somnolence, des palpitations, une paresthésie (sensations de picotement ou d'engourdissement), une perception altérée du temps et des idées paranoïaques. Face à ce tableau clinique, l'étude a été interrompue.

L'étude concernant le BMS-852927 a également été interrompue à la suite d'effets indésirables, ou d'effets non spécifiés dans le cas du CS-8080 et BMS779788. Enfin, le RGX-104 est actuellement en essai clinique de phase I pour des patients atteints de cancer du poumon à petites cellules (SCLC), en association avec du docetaxel. Pour les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC), l'étude examine l'effet de RGX-104 lorsqu'il est combiné avec trois autres médicaments : pembrolizumab, carboplatine et pemetrexed. Le RGX-

104 avait montré un effet intéressant dans un modèle préclinique. Il a permis de resensibiliser les cellules tumorales au système immunitaire en inhibant MDSC associés à la dissémination métastatique (Tavazoie *et al*, 2018).

Contexte Scientifique

En Europe, les études épidémiologiques recensent 4 398 443 cas de nouveaux cancer de la prostate et 1 955 231 décès associés à ces derniers durant l'année 2020 (Sung *et al*, 2021). C'est un carcinome d'apparition tardive qui émerge sous la forme de petits foyers disséminés dans la glande. On estime que 20% des patients ont déjà une métastase au moment du premier diagnostic et la majorité des décès du cancer de la prostate sont corrélés à la capacité métastatique de la tumeur. Le traitement de référence du cancer de la prostate est basé sur une thérapie hormonale dont le but consiste à réduire les taux circulants d'androgènes et leur activité. L'efficacité de l'hormonothérapie est cependant limitée dans le temps et le cancer évolue systématiquement vers des stades agressifs résistants à la castration. Les traitements de seconde intention sont alors essentiellement la chimiothérapie dont l'efficacité à l'heure actuelle reste encore à améliorer. Ainsi une meilleure compréhension du processus métastatique et la mise en place de traitements thérapeutiques plus efficaces sont des enjeux majeurs. La TEM est un processus biologique très important lors de la dissémination métastatique. Dans de nombreux cancers, les récepteurs nucléaires LXR_s (Liver X Receptors) ont été mis en évidence comme inhibant ce processus (Morén *et al*, 2019, Bellomo *et al*, 2017).

Dans ce contexte, l'objectif de mon travail de thèse est d'étudier l'effet des LXR_s sur la TEM dans le cancer de la prostate avancé. Pour cela, nous utiliserons un modèle de lignées cellulaires métastatiques humaines provenant d'un cancer de la prostate, les LNCaP, DU145 et PC3, et analyserons les marqueurs et les fonctions de la TEM en présence et en l'absence d'agoniste des LXR_s. Ce travail sera complété par une étude de l'activation pharmacologique des LXR_s sur le potentiel métastatique des cellules tumorales en utilisant un modèle préclinique *in vivo* : les NOD-Scid γ .

ARTICLE 1

Liver X receptors enhances epithelial to mesenchymal transition in metastatic prostate cancer cells

BOUCHAREB Erwan, DALLEL Sarah, DE HAZE Angélique, DAMONSOUBEYRAND Christelle, RENAUD Yoan, BAABDATY Elissa, Marine VIALAT, DE JOUSSINEAU Cyrille, DEGOUL Françoise GANESH Swapnil, GENDRONNEAU Juliette, SANCHEZ Felipe, GONTHIER-GUERET Céline, TROUSSON Amalia, MOREL Laurent, LOBACCARO Jean Marc, KOCER Ayhan, BARON Silvere

DISCUSSION ET PERSPECTIVES

Dans le cancer de la prostate, les LXR_s ont été largement décrits comme des récepteurs nucléaires ayant un rôle antitumoral. Les travaux antérieurs de l'équipe ont démontré qu'ils jouent un rôle antiprolifératif dans les stades précoces du cancer de la prostate (Pommier *et al*, 2010). En outre, de nombreux travaux ont mis en évidence l'influence des LXR_s dans la TEM, avec une action inhibitrice dans de nombreux cancer (Bellomo *et al*, 2017, Zhang *et al*, 2015, Wu *et al*, 2019). Partant de ce constat, l'objectif de mon travail a été de définir l'impact des LXR_s sur la TEM dans un contexte de cancer de la prostate avancé. Ce travail montre que les LXR_s n'ont pas un effet anti-TEM, et qu'au contraire, ils joueraient un rôle promoteur de la TEM potentiellement impliqué dans les stades avancé du cancer de la prostate. Nos résultats indiquent que :

- 1) Le comportement des LXR_s varie selon les lignées de cancer de la prostate métastatique. Par exemple, leur activation dans les cellules PC3 entraîne une augmentation de leur capacité de migration et d'invasion, ce qui n'est pas le cas pour les lignées DU145 et LNCaP.
- 2) Dans la lignée PC3, les LXR_s augmentent l'accumulation de la vimentine, protéine mésenchymateuse associée à la dissémination métastatique. Cet effet semble être dépendant d'un mécanisme post-traductionnel.
- 3) L'activation des LXR_s augmente l'expression et l'accumulation d'Amphiréguline, un ligand de l'EGFR.
- 4) Dans un modèle murin immunodéprimé, le traitement des souris avec un agoniste des LXR_s, le GW3965, accentue le phénotype agressif des PC3, augmentant le nombre de métastases.

Ce travail montre que les LXR_s seraient protecteurs dans les stades précoces du cancer de la prostate, mais pro-tumoraux dans les stades agressifs. Ceci soulève plusieurs questions :

- 1- Pourquoi les LXR_s augmentent-ils l'agressivité des cellules PC3 sans avoir le même effet sur les cellules LNCaP et DU145 ?
- 2- Par quels mécanismes moléculaires les LXR_s régulent-ils la vimentine ?
- 3- L'amphiréguline est-elle responsable de la promotion de la TEM par activation des LXR_s ?
- 4- Comment la modulation des LXR_s impact-elle la dissémination métastatique ?

1. Pourquoi l'activation des LXR_s augmente-elle l'agressivité des cellules PC3 sans avoir le même effet sur les cellules LNCaP et DU145 ?

Notre travaux montrent que les LXR_s ont des effets hétérogènes selon les lignées cellulaires étudiées. Bien que les LXR_s amplifient les capacités de migration, d'invasion et de dissémination métastatique des cellules PC3, ils n'ont pas cet effet sur les lignées DU145 et LNCaP. Ces lignées proviennent de métastases d'origines distinctes : les PC3 sont issues des os, les DU145 du cerveau et les LNCaP des ganglions lymphatiques.

Une première approche serait de réaliser un séquençage ARN des LNCaP et DU145 traitées avec du GW3965 dans le but d'identifier les différences avec la lignée PC3. Une étude des gènes dont la régulation diffère entre ces trois lignées pourrait fournir des pistes pour expliquer la réponse hétérogène observée dans ces lignées après activation des LXR_s.

Des travaux antérieurs menés par l'équipe ont démontré que l'activation des LXR_s induit l'apoptose des cellules LNCaP (Pommier *et al*, 2010). Ils régulent le cycle cellulaire en inhibant la voie PI3K-AKT, notamment par une réduction des radeaux lipidiques. Ces radeaux sont des microdomaines de la membrane cellulaire, formés d'un assemblage dynamique de protéines et de lipides au sein de la bicouche lipidique. Les radeaux lipidiques sont capables de se déplacer librement dans cette bicouche et peuvent aussi s'agréger pour créer des plateformes structurées de plus grande taille. Leur composition riche en sphingolipides et en cholestérol les rend plus denses et moins fluides que le reste de la membrane. Cette particularité leur permet de regrouper et d'isoler certaines protéines, facilitant des interactions protéine-protéine spécifiques, influençant ainsi certaines voies de signalisation. Une perturbation de la composition ou de la fonction de ces radeaux lipidiques peut affecter la voie PI3K-AKT (Calay *et al*, 2010), qui, lorsqu'elle est réduite ou inhibée, conduit à l'apoptose.

Cet effet n'est pas observé dans les lignées DU145 et PC3. Une différence majeure entre les LNCaP et ces deux lignées est la sensibilité des LNCaP aux androgènes, c'est-à-dire qu'elles expriment AR alors que les DU145 et PC3 sont insensibles aux androgènes, ce qui pourrait expliquer la mise en place de mécanismes de résistance à l'apoptose. Les cellules tumorales résistantes à la castration développent des mécanismes adaptatifs, s'appuyant davantage sur des voies de signalisation alternatives et se détachant de la signalisation AR. En situation de résistance à la castration, de multiples études ont identifié une hyperactivation de la voie PI3K-AKT (Robinson *et al*, 2015 ; Dan *et al*, 2016 ; Abida *et al*, 2019). Il a été établi que l'inhibition de AR stimule la signalisation PI3K-AKT, notamment en réduisant l'expression de la

phosphatase PHLPP (PH domain and Leucine rich repeat Protein Phosphatase), conduisant ainsi à une augmentation de pAKT (Newton *et al*, 2014 ; Serra *et al*, 2011). Ainsi, AR et la voie PI3K-AKT interagissent de manière inversement corrélée.

Le fait que l'activation des LXR_s induise une apoptose dépendante de la voie PI3K-AKT dans les LNCaP, mais pas dans les DU145 et PC3 pourrait donc s'expliquer par leur statut différent pour AR.

Alors, pourquoi les cellules DU145 ne réagissent-elles pas de la même manière que les cellules PC3 ? Concernant les mécanismes de migration et d'invasion, nos données montrent que l'activation des LXR_s stimule ces processus chez les cellules PC3, mais pas chez les DU145. Sachant que ces lignées sont dépourvues d'AR, cela laisse supposer l'intervention d'un autre mécanisme ou facteur influençant les effets des LXR_s. L'une des pistes possibles est PTEN. PTEN est présent dans la lignée cellulaire cancéreuse DU145, alors qu'il est absent des cellules PC3 (Dubrovskaya *et al*, 2009 ; Huang *et al*, 2001). PTEN est une protéine qui régule négativement la voie PI3K-AKT en déphosphorylant PIP3 en PIP2. Il est impliqué dans la régulation de la prolifération cellulaire ainsi que dans la suppression de la migration cellulaire et le maintien de la polarité des cellules épithéliales. Dans le cancer de la prostate, son gène est inactivé ou muté dans 50% des tumeurs résistantes à la castration (Jamaspishvili *et al*, 2018). Dans un contexte invalidé à la fois pour AR et PTEN, les LXR_s semblent jouer un rôle promoteur de la TEM. On pourrait donc supposer que PTEN exerce une action régulatrice sur les LXR_s. Dans les PC3, la perte de PTEN libérerait donc le potentiel régulateur des LXR_s sur le processus de TEM. Ainsi, la comparaison de ces 3 lignées suggère que l'activité des LXR_s sur la TEM pourrait dépendre à la fois du statut de PTEN et d'AR. Cela expliquerait pourquoi les cellules PC3, qui présentent le phénotype le plus avancé de la maladie, réagissent spécifiquement à l'activation des LXR_s. Pour étayer cette hypothèse, nous pourrions utiliser des LNCaP invalidées pour AR, ainsi que des DU145, invalidées pour PTEN. L'observation de la réponse de ces cellules à un agoniste des LXR_s pourrait nous permettre de comprendre si cette réaction est véritablement dépendante du statut AR/PTEN (**Figure 29**). Il serait aussi pertinent d'effectuer ce test sur des PC3 exprimant PTEN et/ou AR. Enfin, il serait intéressant d'étudier l'effet de ces deux acteurs sur l'expression des gènes cibles des LXR_s dans les PC3.

2. Par quels mécanismes moléculaires les LXRs régulent-ils la vimentine ?

Nos travaux ont montré que les cellules PC3 stimulées avec du GW3965 présentent des capacités de migration, invasion et de dissémination métastatique significativement plus importantes que les cellules PC3 non traitées. Au niveau moléculaire l'activation des LXRs augmente significativement l'accumulation protéique de la vimentine. Cependant, les analyses RT-qPCR montrent qu'il n'y a pas d'augmentation des transcrits codant pour cette protéine. Cela suggère que les effets des LXRs sur la vimentine ne résultent pas d'une activité transcriptionnelle directe, mais plutôt d'une régulation indirecte ou post-traductionnelle. Il existe de nombreuses modifications post-traductionnelles qui régulent la vimentine, de sa stabilité et de sa fonction. Par exemple, la phosphorylation de certaines sérines de la vimentine entraîne le désassemblage de ses filaments. La Ser55 peut être phosphorylée par Cdk1, la Ser82 par Plk1, la Ser71 et la Ser38 par ROCK, et la Ser72 par Aurora (Goto *et al*, 1998 ; Tsujimira *et al*, 1994 ; Yamaguchi *et al*, 2005). La kinase PKA joue également un rôle régulateur, ciblant spécifiquement la Ser38 et la Ser72 (Eriksson *et al*, 2004). Des cellules BHK-21 (issues du rein de hamster) traitées avec le Calyculin-A (Cl-A), un inhibiteur des phosphatases, provoque une hyperphosphorylation marquée, conduisant à une accumulation importante de vimentine et à un désassemblage des polymères de vimentine (**Figure 30**).

La vimentine est également régulée par la SUMOylation et l'ubiquitination. La SUMOylation de la vimentine est importante pour son assemblage. Les travaux de Li *et al* montrent que cette modification post-traductionnelle de la vimentine est nécessaire dans le processus de migration cellulaire en régulant sa dynamique d'assemblage (Li *et al*, 2020). Enfin, la protéine RNF208, une ligase E3, cible la vimentine afin de favoriser sa dégradation dans les cellules cancéreuses. RNF208 est moins exprimé dans les lignées de cancer du sein triple négatif (TNBC), au phénotype tumoral très agressifs, comparé aux lignées lumineales, peu agressives. Ceci se vérifie également chez les patients (**Figure 31**). Enfin, une surexpression de RNF208 est corrélée à une réduction de la capacité des cellules à réaliser de la dissémination métastatique (Pang *et al*, 2019).

Ainsi, l'activation des LXRs pourrait jouer sur l'un ou plusieurs de ces processus pour réguler l'accumulation de la vimentine dans les PC3. Pour ce qui est de la phosphorylation, on pourrait donc se demander si des interactions entre les LXRs et des kinases et/ou des phosphatases ont été identifiées. La PKA phosphoryle la vimentine, ce qui réduit son accumulation. Nous pourrions donc imaginer que l'activation des LXRs stimule l'action de la PKA sur la vimentine, ce qui

entraînerait une augmentation de l'accumulation de vimentine dans les cellules PC3 traitées au GW3965. Une régulation de la PKA par les LXR_s n'a pas encore été identifiée, mais serait une piste intéressante à explorer dans notre modèle. Afin de valider cette hypothèse de travail, il serait intéressant d'étudier les niveaux protéiques de vimentine dans les PC3 en présence d'un activateur de la PKA, par exemple la Forskoline (Chen *et al*, 1998). Une autre approche serait de muter spécifiquement les sérines cibles de la PKA sur la vimentine, les Ser38 et 72, qui devrait résulter sur une diminution de l'accumulation de vimentine et/ou une perte d'effet du GW3965.

Pour ce qui est de la SUMOylation, celle-ci intervient dans la dynamique d'assemblage de la vimentine. La littérature montre que les LXR_s peuvent interagir sur les processus de SUMOylation. Bi *et al* montrent l'activation des LXR_s retarde la dégradation de la protéine IκBα ainsi que l'activité de NF-κB en inhibant directement la SUMOylation (Bi *et al*, 2016). En agissant sur ce processus dans les cellules PC3, les LXR_s pourraient ainsi jouer sur la régulation de la vimentine. Ainsi, l'analyse du profil de SUMOylation des PC3 après traitement au GW3965 apparaît pertinente. Si celui-ci est modifié, une étude des principales enzyme impliquée dans la SUMOylation, tel que UBC9, en présence de GW3965 pourrait révéler une nouvelle cible des LXR_s et expliquer l'augmentation de l'accumulation de vimentine observée dans les PC3. Par ailleurs, nous pourrions examiner l'impact de l'induction de la vimentine par les LXR_s en présence d'un inhibiteur de la SUMOylation. Si l'agoniste des LXR_s perd son efficacité dans ces conditions, cela mettrait en évidence une interactions entre ce récepteurs nucléaire et cette modification post-traductionnelle.

Enfin, RNF208, est une protéine associée à l'agressivité de plusieurs lignées tumorales, sa perte augmentant les capacités à disséminer et à former des métastases (Pang *et al*, 2019). Nous pourrions dans un premier temps comparer son accumulation dans les LNCaP, DU145 et PC3 traitées ou non avec les ligands LXR_s. Les LXR_s pourraient être des régulateurs négatifs de RNF208, diminuant ainsi la dégradation protéique de la vimentine, ce qui expliquerait son augmentation protéique sans augmentions des transcrits ARN.

3. L'amphiréguline est-elle responsable de la promotion de la TEM par activation des LXR_s ?

L'étude par séquençage ARN de cellules PC3 traitées avec du GW3965, menée lors de mon projet, a mis en évidence une nouvelle cible des LXR_s. Nous avons montré que l'activation des LXR_s dans les cellules PC3 augmente l'expression et l'accumulation de l'amphiréguline.

AREG est un membre de la famille EGF. Elle est exprimée constitutivement dans une variété de cellules épithéliales et mésenchymateuses et est impliquée dans le développement et l'homéostasie des tissus (Berasain et Avila, 2014). Elle intervient dans la morphogenèse embryonnaire de structures spécifiques, notamment la glande mammaire et le tissu osseux (Li *et al.*, 1992 ; Schuger *et al.*, 1996). AREG est le principal facteur de croissance autocrine des kératinocytes, les cellules qui forment l'épiderme (Cook *et al.*, 1991). Son importance est également mise en évidence dans le contexte clinique où sa surexpression est associée à des pathologies comme le psoriasis et aux problèmes de cicatrisation (Kennedy-Crispin *et al.*, 2012). Des travaux ont montré que les souris déficientes pour le gène codants pour *Areg* avaient une capacité de cicatrisation des plaies réduite (Berasain *et al.*, 2005). Elle émerge donc comme un acteur important dans les processus de TEM de type 2. Dans le cancer elle est surexprimée dans divers types de tumeurs et est un marqueur de mauvais pronostic. Sa concentration sérique est associée à une diminution de la survie des patients atteints de cancer du poumon (Ishikawa *et al.*, 2005). Elle présente la capacité d'induire une TEM en contexte tumoral. Il a été observé que sa suppression inhibait la migration et l'invasion des cellules AsPC-1 (lignée de cancer du pancréas). De plus, sa perte entraîne augmentation de l'expression de *CDH1* et une inhibition des niveaux de vimentine, SNAIL et SLUG. Dans les cellules PANC-1, également des cellules tumorales de pancréas, la stimulation de l'accumulation d'amphiréguline a augmenté la migration cellulaire, l'invasion et l'expression des facteurs de transcription de la TEM (Wang *et al.*, 2020). Dans le cancer de la prostate, les concentrations sériques d'amphiréguline augmentent largement après la déprivation androgénique (Torrington *et al.*, 2005). Sa surexpression dans les lignées LnCAP, DU145 et PC3 est associée à un gain très important de migration et d'invasion (Xu *et al.*, 2017).

L'ensemble de ces données placent l'amphiréguline comme acteur probable dans notre phénotype observé. Les LXR pourraient promouvoir le TEM dans un contexte tumoral en stimulant son expression et son accumulation. Une des perspectives importantes de ce projet est de caractériser précisément l'impact de l'amphiréguline dans le phénotype observé. Nous pourrions utiliser des cellules PC3 invalidées pour les gènes codant pour l'amphiréguline et répéter nos expériences d'induction avec le GW3965. Ceci permettrait de démontrer son importance dans l'augmentation d'agressivité des PC3 après activation des LXRs. Il est important de noter que nous avons également réalisé ces expériences dans les LNCaP ainsi que dans les DU145. Les analyses par *Western blot* ont montré qu'après traitement, son accumulation augmente également dans les LNCaP, mais pas dans les DU145 (**Figure 32**). Les expériences menées lors de ma thèse ont montré que DU145 présentent les plus grandes

capacités de migration et d'invasion (données non montrées). Ces cellules présentent le plus haut niveau de vimentine et d'amphiréguline. Les LNCaP n'ont pas de vimentine. Dans les PC3, l'accumulation de ces deux protéines est augmentée après traitement au GW3965. Ainsi ces résultats suggèrent que la migration et l'invasion des cellules est dépendant à la fois de la présence mais également des quantités de vimentine et d'amphiréguline.

Un autre point important est de comprendre sur quels inducteurs de TEM l'amphiréguline agit. C'est une protéine sécrétée qui se lie à l'EGFR. Dans le cancer de la prostate, de nombreuses boucles autocrines dans les cellules tumorales ont été identifiées (Connolly *et al* 1991 ; Connolly *et al*, 1992). De plus, la voie EGF est un inducteur connu est bien caractérisé de la TEM (Zhao *et al*, 2018 ; Bethany *et al*, 2012 ; Lo *et al*, 2007). Une boucle autocrine impliquant l'amphiréguline pourrait ainsi être mis en place après activation des LXRs, ce qui stimulerait le caractère métastatique PC3. Steiner et collaborateurs démontrent l'importance de la boucle autocrine AREG-EGFR dans la mise en place de la résistance à la castration, stade le plus avancé du cancer de la prostate (Steiner *et al*, 2023). Ainsi, l'inhibition pharmacologie de EGFR dans les cellules PC3 permettrait de déterminer si l'effet du GW3965 est dépendante d'une interaction AREG-EGFR.

4. Comment la modulation des LXRs impact-elle la dissémination métastatique ?

Mon travail de thèse montre que dans le cancer de la prostate, les LXRs joueraient un rôle à double tranchant, protecteur dans les stades précoces, et tumorigènes dans les stades avancés. Cependant, les données cliniques sur la dynamique d'expression des gènes cibles des LXRs dans le cancer de la prostate en fonction de son avancée restent limitées. Nous avons entrepris une étude préliminaire examinant l'expression de ces gènes cibles dans les tissus prostatiques. En analysant des banques de données publiques (Provisional, MCTP, SU2C/PCF, MSK), nous avons identifié une corrélation positive entre l'expression du gène codant pour la vimentine et celle de nombreux gènes cibles LXRs dans des échantillons provenant de métastases du cancer de la prostate (**Figure 33**). Cette corrélation n'est toutefois pas présente dans les tissus tumoraux primaires.

Il existe néanmoins beaucoup plus de données disponibles dans le cancer du sein. Une étude a révélé que l'expression d'*ABCA1* dans les tissus de cancer du sein triple-négatif (TNBC) était nettement supérieure à celui observé dans les tissus mammaires sains. (Pan *et al*, 2019). Par ailleurs, une autre étude a souligné que l'activation des LXRs induisait une résistance à la

chimiothérapie pour le TNBC, faisant ainsi des LXRs un marqueur de pronostic défavorable (Hutchison *et al*, 2021).

Un oxystérol, le 27-OHC, s'est particulièrement distingué dans les recherches examinant le lien entre les LXRs et la dissémination métastatique du cancer du sein. Une étude menée par McDonnell et ses collaborateurs sur des échantillons de cancer du sein a révélé que 82% des échantillons présentaient une expression positive de CYP27A1, l'enzyme responsable de la production du 27-OHC (McDonnell *et al.*, 2013). Kimbung et son équipe ont réalisé une analyse semi-quantitative des niveaux de l'enzyme CYP27A1 dans des échantillons tumoraux, issus de deux cohortes distinctes de patients souffrant de cancer du sein invasif. Ils ont cherché à déterminer la corrélation entre la concentration intra-tumorale de cette enzyme et le pronostic des patients. Ils ont constaté que le niveau de CYP27A1 était en corrélation avec le grade histologique des tumeurs (Kimbug *et al.*, 2020).

Pour ce qui est du rôle du 27-OHC dans le cancer de la prostate, la littérature indique un rôle possible du 27-OHC dans la modulation de la progression du cancer de la prostate. Cependant, dans ce cas, cet oxystérol est associé à la fois à de la promotion et à de l'inhibition en ce qui concerne la prolifération cellulaire, la transition épithélio-mésenchymateuse, l'invasion cellulaire, la migration et la dissémination métastatique (Marwaha *et al*, 2017). Les recherches actuelles basées sur des échantillons humains de cancer de la prostate contredisent l'idée que le 27-OHC joue un rôle protumoral. Elles suggèrent au contraire que cet oxystérol pourrait avoir un effet inhibiteur sur la croissance tumorale. Une étude sur 12 échantillons de cancer de la prostate localisés a montré une diminution significative de l'expression du gène *CYP7B1*, le régulateur négatif du 27-OHC (Olsson *et al*, 2007). Dans une autre étude explorant cette fois-ci des échantillons résistants à la castration, une nette sous-expression de *CYP27A1* a été observée (Tamura *et al*, 2007). Plus récemment, une étude portant sur une cohorte de 329 patients a mis en évidence une réduction notable de l'expression de CYP27A1 dans les phases avancées de la maladie (Alfaqih *et al*, 2017). Cette observation est corroborée par une autre étude s'appuyant sur deux cohortes totalisant 658 patients atteints de cancer de la prostate. Dans celle-ci, l'expression de *CYP27A1* s'est avérée particulièrement faible dans les carcinomes avancés présentant un score de Gleason élevé (Khan *et al*, 2019). De plus, une analyse basée sur les données du TCGA a révélé que l'expression de CYP27A1 décroît progressivement à mesure que le cancer évolue, étant plus exprimé dans les PIN que dans les carcinomes métastatiques résistants à la castration (Dambal *et al*, 2020).

Les données actuelles concernant la concentration de CYP27A1 au sein des tumeurs et sa relation avec la progression des cancers du sein et de la prostate présentent des tendances

contrastées. En effet, une élévation de cette enzyme au sein des tissus tumoraux semble entraîner des conséquences défavorables dans le contexte du carcinome mammaire, alors qu'elle apparaît bénéfique pour le carcinome prostatique.

Une piste intéressante serait le 25-hydroxycholesterol (25-OHC). Il est associé au processus de TEM dans le cancer de la vessie et des poumons, où il stimule l'expression de *SNAIL* ainsi que les processus de migration et d'invasion (Wang *et al*, 2020 ; Chen *et al*, 2017). Dans un modèle de cellules de glioblastome, le 25-OHC régule et augmente l'assemblage des filaments de vimentine (**Figure 34**) (Eibinger *et al*, 2013). Ainsi le 25-OHC pourrait être un oxystérol impliqué dans les processus de TEM dans le cancer de la prostate.

Finalement, mon travail, ainsi que la littérature, suggèrent que l'inhibition pharmacologique des LXRs pourrait être intéressante dans les stades avancés du cancer de la prostate. Hwang et collaborateurs ont utilisé cette approche expérimentale sur une lignée de cancer du sein (4T1) et ont montré que cela provoquait une diminution de la migration de ces cellules (Hwang *et al.*, 2016). Il apparaît maintenant essentiel d'étudier l'impact de la modulation négative des LXRs sur les capacités de migration, d'invasion et de dissémination métastatique des cellules PC3.

Conclusion générale

En conclusion, ce travail met en lumière l'impact des LXR_s dans le processus de TEM dans les stades avancés du cancer de la prostate.

Alors que les LXR_s ont été traditionnellement considérés comme des inhibiteurs de la TEM dans de nombreux types de cancer, nos résultats suggèrent une régulation positive dans le cancer de la prostate avancé. L'activation des LXR_s provoque une augmentation significative de la migration et invasion cellulaire, favorisant ainsi l'acquisition d'un phénotype mésenchymateux, lié à une augmentation de vimentine et d'amphiréguline. De plus, les expériences *in vivo* montrent que l'activation des LXR_s augmente la dissémination métastatique des cellules PC3.

Ces résultats orientent donc la stratégie thérapeutique vers l'utilisation d'antagonistes des LXR_s dans les stades avancés de cancer de la prostate. Ce travail offre une nouvelle perspective pour le développement de molécules visant à contrôler la progression métastatique de cette maladie.

Article 2

Persistent organic pollutants promote aggressiveness in prostate cancer

Julio Buñay, Myriam Kossai, Christelle Damon-Soubeyrant, Angélique De Haze, Jean-Paul Saru, Amalia Trousson, Cyrille de Joussineau, Erwan Bouchareb, Ayhan Kocer, Marine Vialat, Sarah Dallel, Françoise Degoul, Frédéric Bost , Stephan Clavel , Frédérique Penault-Llorca, Marie-Pierre Valli, Laurent Guy, Jason Matthews, Yoan Renaud, Michael Ittmann, Jeffrey Jones, Laurent Morel, Jean-Marc Lobaccaro, and Silvère Baron

Review

Screening for liver X receptor modulators: Where are we and for what use?

Julio Buñay, Allan Fouache, Amalia Trousson, Cyrille de Joussineau, Erwan Bouchareb, Zhekun Zhu, Ayhan Kocer, Laurent Morel, Silvere Baron, Jean-Marc A Lobaccaro

- Abida, Wassim, Joshua Armenia, Anuradha Gopalan, Ryan Brennan, Michael Walsh, David Barron, Daniel Danila, et al. « Prospective Genomic Profiling of Prostate Cancer Across Disease States Reveals Germline and Somatic Alterations That May Affect Clinical Decision Making ». *JCO Precision Oncology*, n° 1 (novembre 2017): 1-16. <https://doi.org/10.1200/PO.17.00029>.
- « Ablation of Liver X receptors α and β leads to spontaneous peripheral squamous cell lung cancer in mice - PubMed », 18 septembre 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27335465/>.
- Acloque, Hervé, Meghan S. Adams, Katherine Fishwick, Marianne Bronner-Fraser, et M. Angela Nieto. « Epithelial-mesenchymal transitions: the importance of changing cell state in development and disease ». *The Journal of Clinical Investigation* 119, n° 6 (1 juin 2009): 1438-49. <https://doi.org/10.1172/JCI38019>.
- Akhurst, R. J., et R. Derynck. « TGF-Beta Signaling in Cancer--a Double-Edged Sword ». *Trends in Cell Biology* 11, n° 11 (novembre 2001): S44-51. [https://doi.org/10.1016/s0962-8924\(01\)02130-4](https://doi.org/10.1016/s0962-8924(01)02130-4).
- Akiyama, S. K., K. Olden, et K. M. Yamada. « Fibronectin and Integrins in Invasion and Metastasis ». *Cancer Metastasis Reviews* 14, n° 3 (septembre 1995): 173-89. <https://doi.org/10.1007/BF00690290>.
- Alfaqih, Mahmoud A., Erik R. Nelson, Wen Liu, Rachid Safi, Jeffery S. Jasper, Everardo Macias, Joseph Geradts, et al. « CYP27A1 Loss Dysregulates Cholesterol Homeostasis in Prostate Cancer ». *Cancer Research* 77, n° 7 (1 avril 2017): 1662-73. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-2738>.
- Allen, Naomi E., Timothy J. Key, Paul N. Appleby, Ruth C. Travis, Andrew W. Roddam, Sabina Rinaldi, Lars Egevad, et al. « Serum Insulin-like Growth Factor (IGF)-I and IGF-Binding Protein-3 Concentrations and Prostate Cancer Risk: Results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition ». *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 16, n° 6 (juin 2007): 1121-27. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-1062>.
- . « Serum Insulin-like Growth Factor (IGF)-I and IGF-Binding Protein-3 Concentrations and Prostate Cancer Risk: Results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition ». *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 16, n° 6 (juin 2007): 1121-27. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-1062>.
- Almeida, Patrícia Gomes de, Gonçalo G. Pinheiro, Andreia M. Nunes, André B. Gonçalves, et Sólveig Thorsteinsdóttir. « Fibronectin Assembly during Early Embryo Development: A Versatile Communication System between Cells and Tissues ». *Developmental Dynamics: An Official Publication of the American Association of Anatomists* 245, n° 4 (avril 2016): 520-35. <https://doi.org/10.1002/dvdy.24391>.
- Anderson, Beverley, et Sylvie Marshall-Lucette. « African and Afro-Caribbean Men's Experiences of Prostate Cancer ». *British Journal of Nursing (Mark Allen Publishing)* 22, n° 22 (12 janvier 2013): 1296-98, 1300-1302, 1304-7. <https://doi.org/10.12968/bjon.2013.22.22.1296>.
- Apfel, R., D. Benbrook, E. Lernhardt, M. A. Ortiz, G. Salbert, et M. Pfahl. « A Novel Orphan Receptor Specific for a Subset of Thyroid Hormone-Responsive Elements and Its Interaction with the Retinoid/Thyroid Hormone Receptor Subfamily ». *Molecular and Cellular Biology* 14, n° 10 (octobre 1994): 7025-35. <https://doi.org/10.1128/mcb.14.10.7025-7035.1994>.

- Armstrong, Andrew J., Matthew S. Marengo, Sebastian Oltean, Gabor Kemeny, Rhonda L. Bitting, James D. Turnbull, Christina I. Herold, Paul K. Marcom, Daniel J. George, et Mariano A. Garcia-Blanco. « Circulating Tumor Cells from Patients with Advanced Prostate and Breast Cancer Display Both Epithelial and Mesenchymal Markers ». *Molecular Cancer Research: MCR* 9, n° 8 (août 2011): 997-1007. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-10-0490>.
- . « Circulating Tumor Cells from Patients with Advanced Prostate and Breast Cancer Display Both Epithelial and Mesenchymal Markers ». *Molecular Cancer Research: MCR* 9, n° 8 (août 2011): 997-1007. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-10-0490>.
- Aurilio, Gaetano, Alessia Cimadamore, Roberta Mazzucchelli, Antonio Lopez-Beltran, Elena Verri, Marina Scarpelli, Francesco Massari, Liang Cheng, Matteo Santoni, et Rodolfo Montironi. « Androgen Receptor Signaling Pathway in Prostate Cancer: From Genetics to Clinical Applications ». *Cells* 9, n° 12 (10 décembre 2020): 2653. <https://doi.org/10.3390/cells9122653>.
- Baek, Amy E., Yen-Rei A. Yu, Sisi He, Suzanne E. Wardell, Ching-Yi Chang, Sanghoon Kwon, Ruchita V. Pillai, et al. « The cholesterol metabolite 27 hydroxycholesterol facilitates breast cancer metastasis through its actions on immune cells ». *Nature Communications* 8 (11 octobre 2017): 864. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00910-z>.
- Bahn, Duke K., Fred Lee, Robert Badalament, Anil Kumar, Jeffrey Greski, et Michael Chernick. « Targeted Cryoablation of the Prostate: 7-Year Outcomes in the Primary Treatment of Prostate Cancer ». *Urology* 60, n° 2 Suppl 1 (août 2002): 3-11. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(02\)01678-3](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(02)01678-3).
- Bailur, Jithendra Kini, Brigitte Gueckel, Evelyn Derhovanessian, et Graham Pawelec. « Presence of Circulating Her2-Reactive CD8+ T-Cells Is Associated with Lower Frequencies of Myeloid-Derived Suppressor Cells and Regulatory T Cells, and Better Survival in Older Breast Cancer Patients ». *Breast Cancer Research: BCR* 17, n° 1 (10 mars 2015): 34. <https://doi.org/10.1186/s13058-015-0541-z>.
- Balasubramanian, Balamuralikrishnan, Hak-J. Kim, Ramzi A. Mothana, Young O. Kim, et Nasir A. Siddiqui. « Role of LXR alpha in regulating expression of glucose transporter 4 in adipocytes — Investigation on improvement of health of diabetic patients ». *Journal of Infection and Public Health* 13, n° 2 (1 février 2020): 244-52. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.09.008>.
- Banyard, Jacqueline, Ivy Chung, Arianne M. Wilson, Guillaume Vetter, Antony Le Béhec, Diane R. Bielenberg, et Bruce R. Zetter. « Regulation of Epithelial Plasticity by miR-424 and miR-200 in a New Prostate Cancer Metastasis Model ». *Scientific Reports* 3 (6 novembre 2013): 3151. <https://doi.org/10.1038/srep03151>.
- Barrett, Cachétne S.X., Ana C. Millena, et Shafiq A. Khan. « TGF-β Effects on Prostate Cancer Cell Migration and Invasion Require FosB ». *The Prostate* 77, n° 1 (janvier 2017): 72-81. <https://doi.org/10.1002/pros.23250>.
- Barthel, Steven R., Jaclyn D. Gavino, Leyla Descheny, et Charles J. Dimitroff. « Targeting Selectins and Selectin Ligands in Inflammation and Cancer ». *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 11, n° 11 (novembre 2007): 1473-91. <https://doi.org/10.1517/14728222.11.11.1473>.
- Beasley, Jeannette M., Marc J. Gunter, Andrea Z. LaCroix, Ross L. Prentice, Marian L. Neuhouser, Lesley F. Tinker, Mara Z. Vitolins, et Howard D. Strickler. « “Associations of Serum Insulin-like Growth Factor (IGF-I) and IGFBP-3 Levels Biomarker-Calibrated Protein, Dairy, and Milk Intake in the Women’s Health Initiative” ». *The British journal of nutrition* 111, n° 5 (14 mars 2014): 847-53. <https://doi.org/10.1017/S000711451300319X>.

- Beer, Tomasz M., Eugene D. Kwon, Charles G. Drake, Karim Fizazi, Christopher Logothetis, Gwenaelle Gravis, Vinod Ganju, et al. « Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Ipilimumab Versus Placebo in Asymptomatic or Minimally Symptomatic Patients With Metastatic Chemotherapy-Naïve Castration-Resistant Prostate Cancer ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 35, n° 1 (janvier 2017): 40-47. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.1584>.
- Bellomo, Claudia, Laia Caja, Isabel Fabregat, Wolfgang Mikulits, Dimitris Kardassis, Carl-Henrik Heldin, et Aristidis Moustakas. « Snail Mediates Crosstalk between TGF β and LXR α in Hepatocellular Carcinoma ». *Cell Death & Differentiation*, 11 décembre 2017, 1-19. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0021-3>.
- . « Snail Mediates Crosstalk between TGF β and LXR α in Hepatocellular Carcinoma ». *Cell Death and Differentiation* 25, n° 5 (mai 2018): 885-903. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0021-3>.
- Ben-Shlomo, Yoav, Simon Evans, Fowzia Ibrahim, Biral Patel, Ken Anson, Frank Chingwundoh, Cathy Corbishley, et al. « The Risk of Prostate Cancer amongst Black Men in the United Kingdom: The PROCESS Cohort Study ». *European Urology* 53, n° 1 (janvier 2008): 99-105. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.02.047>.
- Bentinger, Magnus, Michael Tekle, Gustav Dallner, Kerstin Brismar, Jan-Åke Gustafsson, Knut R. Steffensen, et Sergiu-Bogdan Catrina. « Influence of Liver-X-Receptor on Tissue Cholesterol, Coenzyme Q and Dolichol Content ». *Molecular Membrane Biology* 29, n° 7 (novembre 2012): 299-308. <https://doi.org/10.3109/09687688.2012.694484>.
- Berasain, Carmen, et Matías A. Avila. « The EGFR Signalling System in the Liver: From Hepatoprotection to Hepatocarcinogenesis ». *Journal of Gastroenterology* 49, n° 1 (janvier 2014): 9-23. <https://doi.org/10.1007/s00535-013-0907-x>.
- Berasain, Carmen, Elena R. García-Trevijano, Josefa Castillo, Elena Erroba, David C. Lee, Jesús Prieto, et Matías A. Avila. « Amphiregulin: An Early Trigger of Liver Regeneration in Mice ». *Gastroenterology* 128, n° 2 (février 2005): 424-32. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.11.006>.
- Berr, Alexandra L., Kristin Wiese, Gimena dos Santos, Clarissa M. Koch, Kishore R. Anekalla, Martha Kidd, Jennifer M. Davis, Yuan Cheng, Yuan-Shih Hu, et Karen M. Ridge. « Vimentin Is Required for Tumor Progression and Metastasis in a Mouse Model of Non-Small Cell Lung Cancer ». *Oncogene* 42, n° 25 (juin 2023): 2074-87. <https://doi.org/10.1038/s41388-023-02703-9>.
- Bi, Xukun, Jiale Song, Jing Gao, Juanjuan Zhao, Meihui Wang, Corey A. Scipione, Marlys L. Koschinsky, Zhao V. Wang, Shiming Xu, et Guosheng Fu. « Activation of liver X receptor attenuates lysophosphatidylcholine-induced IL-8 expression in endothelial cells via the NF- κ B pathway and SUMOylation ». *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 20, n° 12 (décembre 2016): 2249-58. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12903>.
- . « Activation of liver X receptor attenuates lysophosphatidylcholine-induced IL-8 expression in endothelial cells via the NF- κ B pathway and SUMOylation ». *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 20, n° 12 (décembre 2016): 2249-58. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12903>.
- Biasi, Fiorella, Valerio Leoni, Paola Gamba, Khoulood Sassi, Gérard Lizard, et Giuseppe Poli. « Role of 27-hydroxycholesterol and its metabolism in cancer progression: Human studies ». *Biochemical Pharmacology* 196 (2021): 114618.
- Bidarra, S. J., P. Oliveira, S. Rocha, D. P. Saraiva, C. Oliveira, et C. C. Barrias. « A 3D in Vitro Model to Explore the Inter-Conversion between Epithelial and Mesenchymal States during EMT and Its Reversion ». *Scientific Reports* 6, n° 1 (3 juin 2016): 27072. <https://doi.org/10.1038/srep27072>.

- Bizzarro, Valentina, Raffaella Belvedere, Vincenzo Migliaro, Elena Romano, Luca Parente, et Antonello Petrella. « Hypoxia Regulates ANXA1 Expression to Support Prostate Cancer Cell Invasion and Aggressiveness ». *Cell Adhesion & Migration* 11, n° 3 (4 mai 2017): 247-60. <https://doi.org/10.1080/19336918.2016.1259056>.
- Bono, Johann de, Joaquin Mateo, Karim Fizazi, Fred Saad, Neal Shore, Shahneen Sandhu, Kim N. Chi, et al. « Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer ». *The New England Journal of Medicine* 382, n° 22 (28 mai 2020): 2091-2102. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911440>.
- Bostwick, David G, Lina Liu, Michael K Brawer, et Junqi Qian. « High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia ». *Reviews in Urology* 6, n° 4 (2004): 171-79.
- Bousset, Laura, Amandine Septier, Julio Bunay, Allison Voisin, Rachel Guiton, Christelle Damon-Soubeyrant, Yoan Renaud, et al. « Absence of Nuclear Receptors LXR α s Impairs Immune Response to Androgen Deprivation and Leads to Prostate Neoplasia ». *PLoS Biology* 18, n° 12 (décembre 2020): e3000948. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000948>.
- « Boyden chamber - PubMed », 6 septembre 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21748671/>.
- Brabletz, Thomas, Raghu Kalluri, M. Angela Nieto, et Robert A. Weinberg. « EMT in Cancer ». *Nature Reviews. Cancer* 18, n° 2 (février 2018): 128-34. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.118>.
- Briganti, Alberto, Felix K.-H. Chun, Andrea Salonia, Andrea Gallina, Elena Farina, Luigi F. Da Pozzo, Patrizio Rigatti, Francesco Montorsi, et Pierre I. Karakiewicz. « Validation of a Nomogram Predicting the Probability of Lymph Node Invasion Based on the Extent of Pelvic Lymphadenectomy in Patients with Clinically Localized Prostate Cancer ». *BJU International* 98, n° 4 (octobre 2006): 788-93. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2006.06318.x>.
- Bryant, Curtis M., Randal H. Henderson, R. Charles Nichols, William M. Mendenhall, Bradford S. Hoppe, Carlos E. Vargas, Thomas B. Daniels, et al. « Consensus Statement on Proton Therapy for Prostate Cancer ». *International Journal of Particle Therapy* 8, n° 2 (12 avril 2021): 1-16. <https://doi.org/10.14338/IJPT-20-00031.1>.
- Busser, Benoit, Lucie Sancey, Elisabeth Brambilla, Jean-Luc Coll, et Amandine Hurbin. « The Multiple Roles of Amphiregulin in Human Cancer ». *Biochimica Et Biophysica Acta* 1816, n° 2 (décembre 2011): 119-31. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2011.05.003>.
- Calay, Damien, Dina Vind-Kezunovic, Aurelie Frankart, Sylviane Lambert, Yves Poumay, et Robert Gniadecki. « Inhibition of Akt Signaling by Exclusion from Lipid Rafts in Normal and Transformed Epidermal Keratinocytes ». *Journal of Investigative Dermatology* 130, n° 4 (1 avril 2010): 1136-45. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.415>.
- Cañedo-Dorantes, Luis, et Mara Cañedo-Ayala. « Skin Acute Wound Healing: A Comprehensive Review ». *International Journal of Inflammation* 2019 (2019): 3706315. <https://doi.org/10.1155/2019/3706315>.
- Cantelli, Gaia, Jose L. Orgaz, Irene Rodriguez-Hernandez, Panagiotis Karagiannis, Oscar Maiques, Xavier Matias-Guiu, Frank O. Nestle, Rosa M. Marti, Sophia N. Karagiannis, et Victoria Sanz-Moreno. « TGF- β -Induced Transcription Sustains Amoeboid Melanoma Migration and Dissemination ». *Current Biology* 25, n° 22 (16 novembre 2015): 2899-2914. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.09.054>.
- Cao, X., E. W. Shores, J. Hu-Li, M. R. Anver, B. L. Kelsall, S. M. Russell, J. Drago, M. Noguchi, A. Grinberg, et E. T. Bloom. « Defective Lymphoid Development in Mice Lacking Expression of the Common Cytokine Receptor Gamma Chain ». *Immunity* 2, n° 3 (mars 1995): 223-38. [https://doi.org/10.1016/1074-7613\(95\)90047-0](https://doi.org/10.1016/1074-7613(95)90047-0).
- Carpenter, Katherine J., Aurore-Cecile Valfort, Nick Steinauer, Arindam Chatterjee, Suomia

- Abuirqeba, Shabnam Majidi, Monideepa Sengupta, et al. « LXR-inverse agonism stimulates immune-mediated tumor destruction by enhancing CD8 T-cell activity in triple negative breast cancer ». *Scientific Reports* 9 (20 décembre 2019): 19530. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56038-1>.
- Carter, B. S., G. S. Bova, T. H. Beaty, G. D. Steinberg, B. Childs, W. B. Isaacs, et P. C. Walsh. « Hereditary Prostate Cancer: Epidemiologic and Clinical Features ». *The Journal of Urology* 150, n° 3 (septembre 1993): 797-802. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)35617-3](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)35617-3).
- Carthy, Jon M., Martin Stöter, Claudia Bellomo, Michael Vanlandewijck, Angelos Heldin, Anita Morén, Dimitris Kardassis, et al. « Chemical regulators of epithelial plasticity reveal a nuclear receptor pathway controlling myofibroblast differentiation ». *Scientific Reports* 6 (19 juillet 2016): 29868. <https://doi.org/10.1038/srep29868>.
- Castrillo, Antonio, Sean B. Joseph, Sagar A. Vaidya, Margaret Haberland, Alan M. Fogelman, Genhong Cheng, et Peter Tontonoz. « Crosstalk between LXR and Toll-like Receptor Signaling Mediates Bacterial and Viral Antagonism of Cholesterol Metabolism ». *Molecular Cell* 12, n° 4 (octobre 2003): 805-16. [https://doi.org/10.1016/s1097-2765\(03\)00384-8](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(03)00384-8).
- Chaffer, Christine L., Janelle P. Brennan, John L. Slavin, Tony Blick, Erik W. Thompson, et Elizabeth D. Williams. « Mesenchymal-to-Epithelial Transition Facilitates Bladder Cancer Metastasis: Role of Fibroblast Growth Factor Receptor-2 ». *Cancer Research* 66, n° 23 (1 décembre 2006): 11271-78. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-2044>.
- Chan, J. M., M. J. Stampfer, J. Ma, P. H. Gann, J. M. Gaziano, et E. L. Giovannucci. « Dairy Products, Calcium, and Prostate Cancer Risk in the Physicians' Health Study ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 74, n° 4 (octobre 2001): 549-54. <https://doi.org/10.1093/ajcn/74.4.549>.
- Chen, Guoxun, Guosheng Liang, Jiafu Ou, Joseph L. Goldstein, et Michael S. Brown. « Central Role for Liver X Receptor in Insulin-Mediated Activation of Srebp-1c Transcription and Stimulation of Fatty Acid Synthesis in Liver ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101, n° 31 (3 août 2004): 11245-50. <https://doi.org/10.1073/pnas.0404297101>.
- Chen, Li, Lishan Zhang, Guozhe Xian, Yinping Lv, Yanliang Lin, et Yibing Wang. « 25-Hydroxycholesterol promotes migration and invasion of lung adenocarcinoma cells ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 484, n° 4 (18 mars 2017): 857-63. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.02.003>.
- Chen, Mingyi, Michelle N. Bradley, Simon W. Beaven, et Peter Tontonoz. « Phosphorylation of the Liver X Receptors ». *FEBS Letters* 580, n° 20 (4 septembre 2006): 4835-41. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2006.07.074>.
- Chinegwundoh, Frank, Mohamed Enver, Angela Lee, Vinod Nargund, Tim Oliver, et Yoav Ben-Shlomo. « Risk and Presenting Features of Prostate Cancer amongst African-Caribbean, South Asian and European Men in North-East London ». *BJU International* 98, n° 6 (décembre 2006): 1216-20. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2006.06503.x>.
- Cho, Nam Hoon, Hyo Sub Shim, Sun Young Rha, Suki Hee Kang, Sung Hui Hong, Young Deuk Choi, Sung Jun Hong, et Sang Ho Cho. « Increased Expression of Matrix Metalloproteinase 9 Correlates with Poor Prognostic Variables in Renal Cell Carcinoma ». *European Urology* 44, n° 5 (novembre 2003): 560-66. [https://doi.org/10.1016/s0302-2838\(03\)00362-2](https://doi.org/10.1016/s0302-2838(03)00362-2).
- Chu, Khoi, Chien-Jui Cheng, Xiangcang Ye, Yu-Chen Lee, Amado J. Zurita, Dung-Tsa Chen, Li-Yuan Yu-Lee, et al. « Cadherin-11 Promotes the Metastasis of Prostate Cancer Cells to Bone ». *Molecular cancer research: MCR* 6, n° 8 (août 2008): 1259-67.

- <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-08-0077>.
- Chui, Michael Herman. « Insights into Cancer Metastasis from a Clinicopathologic Perspective: Epithelial-Mesenchymal Transition Is Not a Necessary Step ». *International Journal of Cancer* 132, n° 7 (1 avril 2013): 1487-95. <https://doi.org/10.1002/ijc.27745>.
- Chuu, Chih-Pin, et Hui-Ping Lin. « Antiproliferative Effect of LXR Agonists T0901317 and 22(R)-Hydroxycholesterol on Multiple Human Cancer Cell Lines ». *Anticancer Research* 30, n° 9 (septembre 2010): 3643-48.
- Connolly, J. M., et D. P. Rose. « Autocrine Regulation of DU145 Human Prostate Cancer Cell Growth by Epidermal Growth Factor-Related Polypeptides ». *The Prostate* 19, n° 2 (1991): 173-80. <https://doi.org/10.1002/pros.2990190210>.
- . « Interactions between Epidermal Growth Factor-Mediated Autocrine Regulation and Linoleic Acid-Stimulated Growth of a Human Prostate Cancer Cell Line ». *The Prostate* 20, n° 2 (1992): 151-58. <https://doi.org/10.1002/pros.2990200210>.
- Cook, P. W., P. A. Mattox, W. W. Keeble, M. R. Pittelkow, G. D. Plowman, M. Shoyab, J. P. Adelman, et G. D. Shipley. « A Heparin Sulfate-Regulated Human Keratinocyte Autocrine Factor Is Similar or Identical to Amphiregulin ». *Molecular and Cellular Biology* 11, n° 5 (mai 1991): 2547-57. <https://doi.org/10.1128/mcb.11.5.2547-2557.1991>.
- Cravioto-Villanueva, Adrian, Pedro Luna-Perez, Marco Gutierrez-de la Barrera, Hector Martinez-Gómez, Antonio Maffuz, Priscila Rojas-Garcia, Claudia Perez-Alvarez, Saúl Rodriguez-Ramirez, Edgar Rodriguez-Antezana, et Lourdes Ramirez-Ramirez. « Thrombocytosis as a Predictor of Distant Recurrence in Patients with Rectal Cancer ». *Archives of Medical Research* 43, n° 4 (mai 2012): 305-11. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.06.008>.
- Cummins, Carolyn L., David H. Volle, Yuan Zhang, Jeffrey G. McDonald, Benoît Sion, Anne-Marie Lefrançois-Martinez, Françoise Caira, Georges Veyssière, David J. Mangelsdorf, et Jean-Marc A. Lobaccaro. « Liver X receptors regulate adrenal cholesterol balance ». *Journal of Clinical Investigation* 116, n° 7 (3 juillet 2006): 1902-12. <https://doi.org/10.1172/JCI28400>.
- Dai, Jinlu, Jill Keller, Jian Zhang, Yi Lu, Zhi Yao, et Evan T. Keller. « Bone Morphogenetic Protein-6 Promotes Osteoblastic Prostate Cancer Bone Metastases through a Dual Mechanism ». *Cancer Research* 65, n° 18 (15 septembre 2005): 8274-85. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-1891>.
- Dalen, Knut Tomas, Stine Marie Ulven, Krister Bamberg, Jan-Ake Gustafsson, et Hilde I. Nebb. « Expression of the Insulin-Responsive Glucose Transporter GLUT4 in Adipocytes Is Dependent on Liver X Receptor Alpha ». *The Journal of Biological Chemistry* 278, n° 48 (28 novembre 2003): 48283-91. <https://doi.org/10.1074/jbc.M302287200>.
- Dambal, Shweta, Mahmoud Alfaqih, Sergio Sanders, Erick Maravilla, Adela Ramirez-Torres, Gloria C. Galvan, Mariana Reis-Sobreiro, et al. « 27-Hydroxycholesterol Impairs Plasma Membrane Lipid Raft Signaling as Evidenced by Inhibition of IL6-JAK-STAT3 Signaling in Prostate Cancer Cells ». *Molecular Cancer Research: MCR* 18, n° 5 (mai 2020): 671-84. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-19-0974>.
- Dan, Robinson, Eliezer M. Van Allen, Yi-Mi Wu, Nikolaus Schultz, Robert J. Lonigro, Juan-Miguel Mosquera, Bruce Montgomery, et al. « Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer ». *Cell* 161, n° 5 (21 mai 2015): 1215-28. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.05.001>.
- Datta, Arpita, Shuo Deng, Vennila Gopal, Kenneth Chun-Hong Yap, Clarissa Esmeralda Halim, Mun Leng Lye, Mei Shan Ong, et al. « Cytoskeletal Dynamics in Epithelial-

- Mesenchymal Transition: Insights into Therapeutic Targets for Cancer Metastasis ». *Cancers* 13, n° 8 (14 avril 2021): 1882. <https://doi.org/10.3390/cancers13081882>.
- David, Michael K., et Stephen W. Leslie. « Prostate Specific Antigen ». In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557495/>.
- De Dosso, Sara, et Dominik R. Berthold. « Docetaxel in the Management of Prostate Cancer: Current Standard of Care and Future Directions ». *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 9, n° 11 (août 2008): 1969-79. <https://doi.org/10.1517/14656566.9.11.1969>.
- Deep, Gagan, Rahul Kumar, Anil K. Jain, Chapla Agarwal, et Rajesh Agarwal. « Silibinin Inhibits Fibronectin Induced Motility, Invasiveness and Survival in Human Prostate Carcinoma PC3 Cells via Targeting Integrin Signaling ». *Mutation Research* 768 (octobre 2014): 35-46. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2014.05.002>.
- Demeure, O., C. Duby, C. Desert, S. Assaf, D. Hazard, H. Guillou, et S. Lagarrigue. « Liver X Receptor Alpha Regulates Fatty Acid Synthase Expression in Chicken ». *Poultry Science* 88, n° 12 (décembre 2009): 2628-35. <https://doi.org/10.3382/ps.2009-00258>.
- Dhanasekaran, Renumathy, Virginie Baylot, Minsoon Kim, Siburu Kuruvilla, David I. Bellovin, Nia Adeniji, Anand Rajan Kd, et al. « MYC and Twist1 Cooperate to Drive Metastasis by Eliciting Crosstalk between Cancer and Innate Immunity ». *eLife* 9 (14 janvier 2020): e50731. <https://doi.org/10.7554/eLife.50731>.
- Dianat-Moghadam, Hassan, Soheil Abbaspour-Ravasjani, Hamed Hamishehkar, Reza Rahbarghazi, et Mohammad Nouri. « LXR Inhibitor SR9243-Loaded Immunoliposomes Modulate Lipid Metabolism and Stemness in Colorectal Cancer Cells ». *Medical Oncology (Northwood, London, England)* 40, n° 6 (24 avril 2023): 156. <https://doi.org/10.1007/s12032-023-02027-4>.
- Dongre, Anushka, et Robert A. Weinberg. « New Insights into the Mechanisms of Epithelial–Mesenchymal Transition and Implications for Cancer ». *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 20, n° 2 (février 2019): 69-84. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0080-4>.
- Dorff, Tanya, Yosuke Hirasawa, Jared Acoba, Ian Pagano, David Tamura, Sumanta Pal, Minlu Zhang, et al. « Phase Ib Study of Patients with Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer Treated with Different Sequencing Regimens of Atezolizumab and Sipuleucel-T ». *Journal for Immunotherapy of Cancer* 9, n° 8 (août 2021): e002931. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002931>.
- Drake, Charles G. « Immunotherapy for Prostate Cancer: Walk, Don't Run ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 27, n° 25 (1 septembre 2009): 4035-37. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.2299>.
- Duband, Jean-Loup. « Neural Crest Delamination and Migration: Integrating Regulations of Cell Interactions, Locomotion, Survival and Fate ». *Advances in Experimental Medicine and Biology* 589 (2006): 45-77. https://doi.org/10.1007/978-0-387-46954-6_4.
- Dubrovskaya, Anna, Sungeun Kim, Richard J. Salamone, John R. Walker, Sauveur-Michel Maira, Carlos García-Echeverría, Peter G. Schultz, et Venkateshwar A. Reddy. « The Role of PTEN/Akt/PI3K Signaling in the Maintenance and Viability of Prostate Cancer Stem-like Cell Populations ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106, n° 1 (6 janvier 2009): 268-73. <https://doi.org/10.1073/pnas.0810956106>.
- Dufour, Julie, Aurélien Pommier, Georges Alves, Hugues De Boussac, Corinne Lours-Calet, David H. Volle, Jean-Marc A. Lobaccaro, et Silvere Baron. « Lack of Liver X Receptors Leads to Cell Proliferation in a Model of Mouse Dorsal Prostate Epithelial Cell ». *PloS One* 8, n° 3 (2013): e58876. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058876>.
- . « Lack of Liver X Receptors Leads to Cell Proliferation in a Model of Mouse Dorsal Prostate Epithelial Cell ». *PloS One* 8, n° 3 (2013): e58876.

- <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058876>.
- DuSell, Carolyn D., Michihisa Umetani, Philip W. Shaul, David J. Mangelsdorf, et Donald P. McDonnell. « 27-Hydroxycholesterol Is an Endogenous Selective Estrogen Receptor Modulator ». *Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.)* 22, n° 1 (janvier 2008): 65-77. <https://doi.org/10.1210/me.2007-0383>.
- Egevad, Lars, Brett Delahunt, John R. Srigley, et Hemamali Samaratunga. « International Society of Urological Pathology (ISUP) Grading of Prostate Cancer - An ISUP Consensus on Contemporary Grading ». *APMIS: Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica* 124, n° 6 (juin 2016): 433-35. <https://doi.org/10.1111/apm.12533>.
- Eibinger, Gerald, Günter Fauler, Eva Bernhart, Sasa Frank, Astrid Hammer, Andrea Wintersperger, Hans Eder, et al. « On the role of 25-hydroxycholesterol synthesis by glioblastoma cell lines. Implications for chemotactic monocyte recruitment ». *Experimental cell research* 319, n° 12 (15 juillet 2013): 1828-38. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2013.03.025>.
- El-Chaer, William Khalil, Clayton Franco Moraes, et Otávio Toledo Nóbrega. « Diagnosis and Prognosis of Prostate Cancer from Circulating Matrix Metalloproteinases and Inhibitors ». *Journal of Aging Research* 2018 (10 juillet 2018): e7681039. <https://doi.org/10.1155/2018/7681039>.
- . « Diagnosis and Prognosis of Prostate Cancer from Circulating Matrix Metalloproteinases and Inhibitors ». *Journal of Aging Research* 2018 (10 juillet 2018): 7681039. <https://doi.org/10.1155/2018/7681039>.
- Emadi Baygi, Modjtaba, Zahra-Soheila Soheili, Frank Essmann, Abdolkhaleg Deezagi, Rainer Engers, Wolfgang Goering, et Wolfgang A. Schulz. « Slug/SNAI2 Regulates Cell Proliferation and Invasiveness of Metastatic Prostate Cancer Cell Lines ». *Tumour Biology: The Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine* 31, n° 4 (août 2010): 297-307. <https://doi.org/10.1007/s13277-010-0037-5>.
- Epstein, Jonathan I., Michael J. Zelefsky, Daniel D. Sjoberg, Joel B. Nelson, Lars Egevad, Cristina Magi-Galluzzi, Andrew J. Vickers, et al. « A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score ». *European Urology* 69, n° 3 (mars 2016): 428-35. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.06.046>.
- Eriksson, John E., Tao He, Amy V. Trejo-Skalli, Ann-Sofi Härmälä-Braskén, Jukka Hellman, Ying-Hao Chou, et Robert D. Goldman. « Specific in vivo phosphorylation sites determine the assembly dynamics of vimentin intermediate filaments ». *Journal of Cell Science* 117, n° 6 (22 février 2004): 919-32. <https://doi.org/10.1242/jcs.00906>.
- Es, Antonarakis, Piulats Jm, Gross-Goupil M, Goh J, Ojamaa K, Hoimes Cj, Vaishampayan U, et al. « Pembrolizumab for Treatment-Refractory Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Multicohort, Open-Label Phase II KEYNOTE-199 Study ». *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 38, n° 5 (2 octobre 2020). <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01638>.
- Fan, Xiaotang, Hyun-Jin Kim, Didier Bouton, Margaret Warner, et Jan-Ake Gustafsson. « Expression of Liver X Receptor Beta Is Essential for Formation of Superficial Cortical Layers and Migration of Later-Born Neurons ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105, n° 36 (9 septembre 2008): 13445-50. <https://doi.org/10.1073/pnas.0806974105>.
- Fan, Xiaotang, Hyun-Jin Kim, Didier Bouton, Margaret Warner, et Jan-Åke Gustafsson. « Expression of liver X receptor β is essential for formation of superficial cortical layers and migration of later-born neurons ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105, n° 36 (9 septembre 2008): 13445-50. <https://doi.org/10.1073/pnas.0806974105>.
- Fares, Jawad, Mohamad Y. Fares, Hussein H. Khachfe, Hamza A. Salhab, et Youssef Fares.

- « Molecular Principles of Metastasis: A Hallmark of Cancer Revisited ». *Signal Transduction and Targeted Therapy* 5, n° 1 (12 mars 2020): 1-17. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0134-x>.
- Fontaine, Coralie, Elena Rigamonti, Benoit Pourcet, Hélène Duez, Christian Duhem, Jean-Charles Fruchart, Giulia Chinetti-Gbaguidi, et Bart Staels. « The Nuclear Receptor Rev-Erbalpha Is a Liver X Receptor (LXR) Target Gene Driving a Negative Feedback Loop on Select LXR-Induced Pathways in Human Macrophages ». *Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.)* 22, n° 8 (août 2008): 1797-1811. <https://doi.org/10.1210/me.2007-0439>.
- Frigo, Daniel E., Maria Bondesson, et Cecilia Williams. « Nuclear receptors: from molecular mechanisms to therapeutics ». *Essays in Biochemistry* 65, n° 6 (novembre 2021): 847-56. <https://doi.org/10.1042/EBC20210020>.
- Fu, Rong, Wen-Cong Lv, Ying Xu, Mu-Yun Gong, Xiao-Jie Chen, Nan Jiang, Yan Xu, et al. « Endothelial ZEB1 Promotes Angiogenesis-Dependent Bone Formation and Reverses Osteoporosis ». *Nature Communications* 11, n° 1 (23 janvier 2020): 460. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-14076-3>.
- Gandaglia, Giorgio, Firas Abdollah, Jonas Schiffmann, Vincent Trudeau, Shahrokh F. Shariat, Simon P. Kim, Paul Perrotte, et al. « Distribution of Metastatic Sites in Patients with Prostate Cancer: A Population-Based Analysis ». *The Prostate* 74, n° 2 (février 2014): 210-16. <https://doi.org/10.1002/pros.22742>.
- Gay, Hiram A., et Jeff M. Michalski. « Radiation Therapy for Prostate Cancer ». *Missouri Medicine* 115, n° 2 (2018): 146-50.
- Gingrich, J. R., R. J. Barrios, R. A. Morton, B. F. Boyce, F. J. DeMayo, M. J. Finegold, R. Angelopoulou, J. M. Rosen, et N. M. Greenberg. « Metastatic Prostate Cancer in a Transgenic Mouse ». *Cancer Research* 56, n° 18 (15 septembre 1996): 4096-4102.
- Goldman, R. D., et E. A. Follett. « The Structure of the Major Cell Processes of Isolated BHK21 Fibroblasts ». *Experimental Cell Research* 57, n° 2 (octobre 1969): 263-76. [https://doi.org/10.1016/0014-4827\(69\)90150-5](https://doi.org/10.1016/0014-4827(69)90150-5).
- Gong, Yixuan, Uma D. Chippada-Venkata, et William K. Oh. « Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Natural Inhibitors in Prostate Cancer Progression ». *Cancers* 6, n° 3 (27 juin 2014): 1298-1327. <https://doi.org/10.3390/cancers6031298>.
- Gonzalez-Moreno, Oscar, Jon Lecanda, Jeffrey E. Green, Victor Segura, Raul Catena, Diego Serrano, et Alfonso Calvo. « VEGF elicits epithelial-mesenchymal transition (EMT) in prostate intraepithelial neoplasia (PIN)-like cells via an autocrine loop ». *Experimental Cell Research* 316, n° 4 (15 février 2010): 554-67. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2009.11.020>.
- Goto, Hidemasa, Hidetaka Kosako, Kazushi Tanabe, Maki Yanagida, Minoru Sakurai, Mutsuki Amano, Kozo Kaibuchi, et Masaki Inagaki. « Phosphorylation of Vimentin by Rho-associated Kinase at a Unique Amino-terminal Site That Is Specifically Phosphorylated during Cytokinesis* ». *Journal of Biological Chemistry* 273, n° 19 (8 mai 1998): 11728-36. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.19.11728>.
- Goto, Hidemasa, Yoshihiro Yasui, Aie Kawajiri, Erich A. Nigg, Yasuhiko Terada, Masaaki Tatsuka, Koh-ichi Nagata, et Masaki Inagaki. « Aurora-B Regulates the Cleavage Furrow-specific Vimentin Phosphorylation in the Cytokinetic Process* ». *Journal of Biological Chemistry* 278, n° 10 (7 mars 2003): 8526-30. <https://doi.org/10.1074/jbc.M210892200>.
- Gout, Stéphanie, Pierre-Luc Tremblay, et Jacques Huot. « Selectins and Selectin Ligands in Extravasation of Cancer Cells and Organ Selectivity of Metastasis ». *Clinical & Experimental Metastasis* 25, n° 4 (1 juin 2008): 335-44. <https://doi.org/10.1007/s10585-007-9096-4>.

- Graff, Julie N., Tomasz M. Beer, Joshi J. Alumkal, Rachel E. Slottke, William L. Redmond, George V. Thomas, Reid F. Thompson, et al. « A Phase II Single-Arm Study of Pembrolizumab with Enzalutamide in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Progressing on Enzalutamide Alone ». *Journal for Immunotherapy of Cancer* 8, n° 2 (juillet 2020): e000642. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000642>.
- Gravdal, Karsten, Ole J. Halvorsen, Svein A. Haukaas, et Lars A. Akslen. « A Switch from E-Cadherin to N-Cadherin Expression Indicates Epithelial to Mesenchymal Transition and Is of Strong and Independent Importance for the Progress of Prostate Cancer ». *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 13, n° 23 (1 décembre 2007): 7003-11. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-1263>.
- . « A Switch from E-Cadherin to N-Cadherin Expression Indicates Epithelial to Mesenchymal Transition and Is of Strong and Independent Importance for the Progress of Prostate Cancer ». *Clinical Cancer Research* 13, n° 23 (3 décembre 2007): 7003-11. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-1263>.
- Greiner, D. L., R. A. Hesselton, et L. D. Shultz. « SCID Mouse Models of Human Stem Cell Engraftment ». *Stem Cells (Dayton, Ohio)* 16, n° 3 (1998): 166-77. <https://doi.org/10.1002/stem.160166>.
- Gu, Anxin, Yamin Jie, Qiang Yao, Yuqi Zhang, et E. Mingyan. « Slug Is Associated With Tumor Metastasis and Angiogenesis in Ovarian Cancer ». *Reproductive Sciences (Thousand Oaks, Calif.)* 24, n° 2 (février 2017): 291-99. <https://doi.org/10.1177/1933719116654989>.
- Gu, Xuefeng, Guoqing Wan, Yue Yang, Yihao Liu, Xintong Yang, Yanjun Zheng, Liying Jiang, et al. « SLFN5 Influences Proliferation and Apoptosis by Upregulating PTEN Transcription via ZEB1 and Inhibits the Purine Metabolic Pathway in Breast Cancer ». *American Journal of Cancer Research* 10, n° 9 (2020): 2832-50.
- Guérard, Adrien, Victor Laurent, Gaëlle Fromont, David Estève, Julia Gilhodes, Edith Bonnelye, Sophie Le Gonidec, et al. « The Chemokine Receptor CCR3 Is Potentially Involved in the Homing of Prostate Cancer Cells to Bone: Implication of Bone-Marrow Adipocytes ». *International Journal of Molecular Sciences* 22, n° 4 (17 février 2021): 1994. <https://doi.org/10.3390/ijms22041994>.
- Gulley, James L., Michael Borre, Nicholas J. Vogelzang, Siobhan Ng, Neeraj Agarwal, Chris C. Parker, David W. Pook, et al. « Phase III Trial of PROSTVAC in Asymptomatic or Minimally Symptomatic Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 37, n° 13 (1 mai 2019): 1051-61. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02031>.
- Gulley, James L., Ravi A. Madan, Kwong Y. Tsang, Caroline Jochems, Jennifer L. Marté, Benedetto Farsaci, Jo A. Tucker, et al. « Immune Impact Induced by PROSTVAC (PSA-TRICOM), a Therapeutic Vaccine for Prostate Cancer ». *Cancer Immunology Research* 2, n° 2 (février 2014): 133-41. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-13-0108>.
- Guo, Deliang, Felicia Reinitz, Mary Youssef, Cynthia Hong, David Nathanson, David Akhavan, Daisuke Kuga, et al. « An LXR Agonist Promotes Glioblastoma Cell Death through Inhibition of an EGFR/AKT/SREBP-1/LDLR-Dependent Pathway ». *Cancer Discovery* 1, n° 5 (octobre 2011): 442-56. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-11-0102>.
- Guo, Sun-Wei, Yanbo Du, et Xishi Liu. « Platelet-Derived TGF-B1 Mediates the down-Modulation of NKG2D Expression and May Be Responsible for Impaired Natural Killer (NK) Cytotoxicity in Women with Endometriosis ». *Human Reproduction (Oxford, England)* 31, n° 7 (juillet 2016): 1462-74.

- <https://doi.org/10.1093/humrep/dew057>.
- Guo, Wenjun, Zuzana Keckesova, Joana Liu Donaher, Tsukasa Shibue, Verena Tischler, Ferenc Reinhardt, Shalev Itzkovitz, et al. « Slug and Sox9 Cooperatively Determine the Mammary Stem Cell State ». *Cell* 148, n° 5 (2 mars 2012): 1015-28. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.008>.
- Han, Hyeong-Jun, Jee Young Sung, Su-Hyeon Kim, Un-Jung Yun, Hyeryeong Kim, Eun-Ju Jang, Ha-Eun Yoo, et al. « Fibronectin Regulates Anoikis Resistance via Cell Aggregate Formation ». *Cancer Letters* 508 (28 juin 2021): 59-72. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.03.011>.
- Hansen, A. R., C. Massard, P. A. Ott, N. B. Haas, J. S. Lopez, S. Ejadi, J. M. Wallmark, et al. « Pembrolizumab for Advanced Prostate Adenocarcinoma: Findings of the KEYNOTE-028 Study ». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 29, n° 8 (1 août 2018): 1807-13. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy232>.
- Hay, E. D., et J. W. Dodson. « Secretion of Collagen by Corneal Epithelium. I. Morphology of the Collagenous Products Produced by Isolated Epithelia Grown on Frozen-Killed Lens ». *The Journal of Cell Biology* 57, n° 1 (avril 1973): 190-213. <https://doi.org/10.1083/jcb.57.1.190>.
- Hay, E. D., et S. Meier. « Stimulation of Corneal Differentiation by Interaction between Cell Surface and Extracellular Matrix. II. Further Studies on the Nature and Site of Transfilter “Induction” ». *Developmental Biology* 52, n° 1 (août 1976): 141-57. [https://doi.org/10.1016/0012-1606\(76\)90014-2](https://doi.org/10.1016/0012-1606(76)90014-2).
- Hay, E. D., et J. P. Revel. « Autoradiographic Studies of the Origin of the Basement Lamella in Ambystoma ». *Developmental Biology* 6 (mars 1963): 152-68. [https://doi.org/10.1016/0012-1606\(63\)90114-3](https://doi.org/10.1016/0012-1606(63)90114-3).
- Hay, Elizabeth D. « The Mesenchymal Cell, Its Role in the Embryo, and the Remarkable Signaling Mechanisms That Create It ». *Developmental Dynamics* 233, n° 3 (2005): 706-20. <https://doi.org/10.1002/dvdy.20345>.
- He, Taochen, Baorui Tao, Chenhe Yi, Chong Zhang, Peng Zhang, Weiqing Shao, Yitong Li, et al. « 27-Hydroxycholesterol promotes metastasis by SULT2A1-dependent alteration in hepatocellular carcinoma ». *Cancer Science* 113, n° 8 (août 2022): 2575-89. <https://doi.org/10.1111/cas.15435>.
- Higano, Celestia S., Paul F. Schellhammer, Eric J. Small, Patrick A. Burch, John Nemunaitis, Lianng Yuh, Nicole Provost, et Mark W. Frohlich. « Integrated Data from 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trials of Active Cellular Immunotherapy with Sipuleucel-T in Advanced Prostate Cancer ». *Cancer* 115, n° 16 (15 août 2009): 3670-79. <https://doi.org/10.1002/cncr.24429>.
- Hirayama, Takeshi, Yuji Mizokami, Akira Honda, Yasuhiko Homma, Tadashi Ikegami, Yoshifumi Saito, Teruo Miyazaki, et Yasushi Matsuzaki. « Serum Concentration of 27-Hydroxycholesterol Predicts the Effects of High-Cholesterol Diet on Plasma LDL Cholesterol Level ». *Hepatology Research: The Official Journal of the Japan Society of Hepatology* 39, n° 2 (février 2009): 149-56. <https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2008.00450.x>.
- Horssen, Remco van, et Timo L.M. ten Hagen. « Crossing Barriers: The New Dimension of 2D Cell Migration Assays ». *Journal of Cellular Physiology* 226, n° 1 (2011): 288-90. <https://doi.org/10.1002/jcp.22330>.
- Huang, H., J. C. Cheville, Y. Pan, P. C. Roche, L. J. Schmidt, et D. J. Tindall. « PTEN Induces Chemosensitivity in PTEN-Mutated Prostate Cancer Cells by Suppression of Bcl-2 Expression ». *The Journal of Biological Chemistry* 276, n° 42 (19 octobre 2001): 38830-36. <https://doi.org/10.1074/jbc.M103632200>.
- Huang, Jian, Biyun Lin, et Benyi Li. « Anti-Androgen Receptor Therapies in Prostate Cancer:

- A Brief Update and Perspective ». *Frontiers in Oncology* 12 (10 mars 2022): 865350. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.865350>.
- Hutchinson, Samantha A., Alex Websdale, Giorgia Cioccoloni, Hanne Røberg-Larsen, Priscilia Lianto, Baek Kim, Ailsa Rose, et al. « Liver x Receptor Alpha Drives Chemoresistance in Response to Side-Chain Hydroxycholesterols in Triple Negative Breast Cancer ». *Oncogene* 40, n° 16 (avril 2021): 2872-83. <https://doi.org/10.1038/s41388-021-01720-w>.
- . « Liver x Receptor Alpha Drives Chemoresistance in Response to Side-Chain Hydroxycholesterols in Triple Negative Breast Cancer ». *Oncogene* 40, n° 16 (avril 2021): 2872-83. <https://doi.org/10.1038/s41388-021-01720-w>.
- Hwang, Sewon, Tae Young Na, Hyelin Na, Minho Lee, et Mi-Ock Lee. « Abstract 1637: 22(S)-Hydroxycholesterol, an antagonist of LXR, inhibits breast cancer cell migration ». *Cancer Research* 76, n° 14_Supplement (15 juillet 2016): 1637. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2016-1637>.
- Isaacsson Velho, Pedro, Wei Fu, Hao Wang, Nooshin Mirkheshti, Fahad Qazi, Fabiola A. S. Lima, Farah Shaukat, et al. « Wnt-Pathway Activating Mutations Are Associated with Resistance to First-Line Abiraterone and Enzalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer ». *European Urology* 77, n° 1 (janvier 2020): 14-21. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.05.032>.
- Ishikawa, H., R. Bischoff, et H. Holtzer. « Formation of Arrowhead Complexes with Heavy Meromyosin in a Variety of Cell Types ». *The Journal of Cell Biology* 43, n° 2 (novembre 1969): 312-28.
- Ishikawa, Nobuhisa, Yataro Daigo, Atsushi Takano, Masaya Taniwaki, Tatsuya Kato, Satoshi Hayama, Haruyasu Murakami, et al. « Increases of Amphiregulin and Transforming Growth Factor-Alpha in Serum as Predictors of Poor Response to Gefitinib among Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancers ». *Cancer Research* 65, n° 20 (15 octobre 2005): 9176-84. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-1556>.
- . « Increases of Amphiregulin and Transforming Growth Factor-Alpha in Serum as Predictors of Poor Response to Gefitinib among Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancers ». *Cancer Research* 65, n° 20 (15 octobre 2005): 9176-84. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-1556>.
- Islam, Md Shariful, Md Reaz Morshed, Golap Babu, et Md Asaduzzaman Khan. « The role of inflammations and EMT in carcinogenesis ». *Advances in Cancer Biology - Metastasis* 5 (1 octobre 2022): 100055. <https://doi.org/10.1016/j.adcanc.2022.100055>.
- Jamaspishvili, Tamara, David M. Berman, Ashley E. Ross, Howard I. Scher, Angelo M. De Marzo, Jeremy A. Squire, et Tamara L. Lotan. « Clinical implications of PTEN loss in prostate cancer ». *Nature reviews. Urology* 15, n° 4 (avril 2018): 222-34. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2018.9>.
- . « Clinical implications of PTEN loss in prostate cancer ». *Nature reviews. Urology* 15, n° 4 (avril 2018): 222-34. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2018.9>.
- Jennbacken, Karin, Tajana Tesan, Wanzhong Wang, Hélène Gustavsson, Jan-Erik Damber, et Karin Welén. « N-Cadherin Increases after Androgen Deprivation and Is Associated with Metastasis in Prostate Cancer ». *Endocrine-Related Cancer* 17, n° 2 (juin 2010): 469-79. <https://doi.org/10.1677/ERC-10-0015>.
- Ji, Rui-Ru, Scott D. Chasalow, Lisu Wang, Omid Hamid, Henrik Schmidt, John Cogswell, Suresh Alaparthi, et al. « An Immune-Active Tumor Microenvironment Favors Clinical Response to Ipilimumab ». *Cancer Immunology, Immunotherapy* 61, n° 7 (1 juillet 2012): 1019-31. <https://doi.org/10.1007/s00262-011-1172-6>.
- Jin, Hongyan, Yinhua Yu, Tao Zhang, Xianrong Zhou, Jiayi Zhou, Luoqi Jia, Yadi Wu, Binhua P. Zhou, et Youji Feng. « Snail Is Critical for Tumor Growth and Metastasis of Ovarian

- Carcinoma ». *International Journal of Cancer* 126, n° 9 (2010): 2102-11. <https://doi.org/10.1002/ijc.24901>.
- Jiu, Yaming, Johan Peränen, Niccole Schaible, Fang Cheng, John E. Eriksson, Ramaswamy Krishnan, et Pekka Lappalainen. « Vimentin intermediate filaments control actin stress fiber assembly through GEF-H1 and RhoA ». *Journal of Cell Science* 130, n° 5 (1 mars 2017): 892-902. <https://doi.org/10.1242/jcs.196881>.
- Johns, L. E., et R. S. Houlston. « A Systematic Review and Meta-Analysis of Familial Prostate Cancer Risk ». *BJU International* 91, n° 9 (juin 2003): 789-94. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2003.04232.x>.
- Jolly, Mohit Kumar, Jason A. Somarelli, Maya Sheth, Adrian Biddle, Satyendra C. Tripathi, Andrew J. Armstrong, Samir M. Hanash, Sharmila A. Bapat, Annapoorni Rangarajan, et Herbert Levine. « Hybrid Epithelial/Mesenchymal Phenotypes Promote Metastasis and Therapy Resistance across Carcinomas ». *Pharmacology & Therapeutics* 194 (février 2019): 161-84. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.09.007>.
- Joseph, Chitra, Mansour Alsaleem, Nnamdi Orah, Pavan L. Narasimha, Islam M. Miligy, Sasagu Kurozumi, Ian O. Ellis, Nigel P. Mongan, Andrew R. Green, et Emad A. Rakha. « Elevated MMP9 Expression in Breast Cancer Is a Predictor of Shorter Patient Survival ». *Breast Cancer Research and Treatment* 182, n° 2 (1 juillet 2020): 267-82. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05670-x>.
- Joseph, Sean B., Antonio Castrillo, Bryan A. Laffitte, David J. Mangelsdorf, et Peter Tontonoz. « Reciprocal Regulation of Inflammation and Lipid Metabolism by Liver X Receptors ». *Nature Medicine* 9, n° 2 (février 2003): 213-19. <https://doi.org/10.1038/nm820>.
- Kaplan, P. J., S. Mohan, P. Cohen, B. A. Foster, et N. M. Greenberg. « The Insulin-like Growth Factor Axis and Prostate Cancer: Lessons from the Transgenic Adenocarcinoma of Mouse Prostate (TRAMP) Model ». *Cancer Research* 59, n° 9 (1 mai 1999): 2203-9.
- . « The Insulin-like Growth Factor Axis and Prostate Cancer: Lessons from the Transgenic Adenocarcinoma of Mouse Prostate (TRAMP) Model ». *Cancer Research* 59, n° 9 (1 mai 1999): 2203-9.
- Karlsson, Questa, Mark N. Brook, Tokhir Dadaev, Sarah Wakerell, Edward J. Saunders, Kenneth Muir, David E. Neal, et al. « Rare Germline Variants in ATM Predispose to Prostate Cancer: A PRACTICAL Consortium Study ». *European Urology Oncology* 4, n° 4 (août 2021): 570-79. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2020.12.001>.
- Kennedy-Crispin, Milène, Erika Billick, Hiroshi Mitsui, Nicholas Gulati, Hideki Fujita, Patricia Gilleaudeau, Mary Sullivan-Whalen, Leanne M. Johnson-Huang, Mayte Suárez-Fariñas, et James G. Krueger. « Human Keratinocytes' Response to Injury Upregulates CCL20 and Other Genes Linking Innate and Adaptive Immunity ». *The Journal of Investigative Dermatology* 132, n° 1 (janvier 2012): 105-13. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.262>.
- Khan, Hiba M., et Heather H. Cheng. « Germline Genetics of Prostate Cancer ». *The Prostate* 82 Suppl 1, n° Suppl 1 (août 2022): S3-12. <https://doi.org/10.1002/pros.24340>.
- Khan, Nabeela A., Konrad H. Stopsack, Emma H. Allott, Travis Gerke, Edward L. Giovannucci, Lorelei A. Mucci, et Philip W. Kantoff. « Intratumoral Sterol-27-Hydroxylase (CYP27A1) Expression in Relation to Cholesterol Synthesis and Vitamin D Signaling and Its Association with Lethal Prostate Cancer ». *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 28, n° 6 (3 juin 2019): 1052-58. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-18-1083>.
- Kim, Do Hyung, Tiaosi Xing, Zhibin Yang, Ronald Dudek, Qun Lu, et Yan-Hua Chen. « Epithelial Mesenchymal Transition in Embryonic Development, Tissue Repair and Cancer: A Comprehensive Overview ». *Journal of Clinical Medicine* 7, n° 1 (22

- décembre 2017): 1. <https://doi.org/10.3390/jcm7010001>.
- Kim, Hyun-Jin, Leif C. Andersson, Didier Bouton, Margaret Warner, et Jan-Ake Gustafsson. « Stromal Growth and Epithelial Cell Proliferation in Ventral Prostates of Liver X Receptor Knockout Mice ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106, n° 2 (13 janvier 2009): 558-63. <https://doi.org/10.1073/pnas.0811295106>.
- Kim, Ji-Won, Debora K. Kim, Ahrum Min, Kyung-Hun Lee, Hyun-Jin Nam, Jee Hyun Kim, Jin-Soo Kim, Tae-Yong Kim, Seock-Ah Im, et In Ae Park. « Amphiregulin Confers Trastuzumab Resistance via AKT and ERK Activation in HER2-Positive Breast Cancer ». *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 142, n° 1 (janvier 2016): 157-65. <https://doi.org/10.1007/s00432-015-2012-4>.
- Kimbung, Siker, Maria Inasu, Tor Stålhammar, Björn Nodin, Karin Elebro, Helga Tryggvadottir, Maria Ygland Rödström, et al. « CYP27A1 Expression Is Associated with Risk of Late Lethal Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer in Postmenopausal Patients ». *Breast Cancer Research: BCR* 22, n° 1 (11 novembre 2020): 123. <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01347-x>.
- Kimura, Takahiro, et Shin Egawa. « Epidemiology of Prostate Cancer in Asian Countries ». *International Journal of Urology: Official Journal of the Japanese Urological Association* 25, n° 6 (juin 2018): 524-31. <https://doi.org/10.1111/iju.13593>.
- Kimura, Tomomi. « East meets West: ethnic differences in prostate cancer epidemiology between East Asians and Caucasians ». *Chinese Journal of Cancer* 31, n° 9 (septembre 2012): 421-29. <https://doi.org/10.5732/cjc.011.10324>.
- Klusa, Daria, Fabian Lohaus, Giulia Furesi, Martina Rauner, Martina Benešová, Mechthild Krause, Ina Kurth, et Claudia Peitzsch. « Metastatic Spread in Prostate Cancer Patients Influencing Radiotherapy Response ». *Frontiers in Oncology* 10 (4 mars 2021): 627379. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.627379>.
- Kobayashi, Tetsu, HuiJung Kim, Xiangde Liu, Hisatoshi Sugiura, Tadashi Kohyama, Qihong Fang, Fu-Qiang Wen, et al. « Matrix metalloproteinase-9 activates TGF- β and stimulates fibroblast contraction of collagen gels ». *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology* 306, n° 11 (1 juin 2014): L1006-15. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00015.2014>.
- Kogan-Sakin, I., Y. Tabach, Y. Buganim, A. Molchadsky, H. Solomon, S. Madar, I. Kamer, et al. « Mutant P53(R175H) Upregulates Twist1 Expression and Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition in Immortalized Prostate Cells ». *Cell Death and Differentiation* 18, n° 2 (février 2011): 271-81. <https://doi.org/10.1038/cdd.2010.94>.
- Kohli, Manish, Ligu Wang, Scott Dehm, David W. Hillman, Hugues Sicotte, Michael Gormley, Vipul Bhargava, et al. « Association of Wnt pathway activation with prechemotherapy abiraterone acetate resistance in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) by genome-wide analysis of metastases. » *Journal of Clinical Oncology* 35, n° 6_suppl (20 février 2017): 175-175. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.6_suppl.175.
- Komati, Rajesh, Dominick Spadoni, Shilong Zheng, Jayalakshmi Sridhar, Kevin E. Riley, et Guangdi Wang. « Ligands of Therapeutic Utility for the Liver X Receptors ». *Molecules : A Journal of Synthetic Chemistry and Natural Product Chemistry* 22, n° 1 (5 janvier 2017): 88. <https://doi.org/10.3390/molecules22010088>.
- Koning, Harry J. de, Michael K. Liem, Caroline A. Baan, Rob Boer, Fritz H. Schröder, et Freda E. Alexander on behalf of ECRPC. « Prostate Cancer Mortality Reduction by Screening: Power and Time Frame with Complete Enrollment in the European Randomised Screening for Prostate Cancer (ERSPC) Trial ». *International Journal of Cancer* 98, n° 2 (2002): 268-73. <https://doi.org/10.1002/ijc.10188>.

- Koupparis, A., et M.E. Gleave. « Multimodal approaches to high-risk prostate cancer ». *Current Oncology* 17, n° Suppl 2 (septembre 2010): S33-37.
- Krishnamoorthy, Mithunah, Lara Gerhardt, et Saman Maleki Vareki. « Immunosuppressive Effects of Myeloid-Derived Suppressor Cells in Cancer and Immunotherapy ». *Cells* 10, n° 5 (11 mai 2021): 1170. <https://doi.org/10.3390/cells10051170>.
- Kumar, V. L., et P. K. Majumder. « Prostate Gland: Structure, Functions and Regulation ». *International Urology and Nephrology* 27, n° 3 (1 mai 1995): 231-43. <https://doi.org/10.1007/BF02564756>.
- Kuonen, François, Isabelle Surbeck, Kavita Y. Sarin, Monique Dontenwill, Curzio Rüegg, Michel Gilliet, Anthony E. Oro, et Olivier Gaide. « TGF β , Fibronectin and Integrin A5 β 1 Promote Invasion in Basal Cell Carcinoma ». *Journal of Investigative Dermatology* 138, n° 11 (1 novembre 2018): 2432-42. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.04.029>.
- Kurahashi, Norie, Manami Inoue, Motoki Iwasaki, Shizuka Sasazuki, And Shoichiro Tsugane, et Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. « Dairy Product, Saturated Fatty Acid, and Calcium Intake and Prostate Cancer in a Prospective Cohort of Japanese Men ». *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 17, n° 4 (avril 2008): 930-37. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-2681>.
- Kurrey, Nawneet K., Swati P. Jalgaonkar, Alok V. Joglekar, Avinash D. Ghanate, Prasad D. Chaskar, Rahul Y. Doiphode, et Sharmila A. Bapat. « Snail and Slug Mediate Radioresistance and Chemoresistance by Antagonizing P53-Mediated Apoptosis and Acquiring a Stem-like Phenotype in Ovarian Cancer Cells ». *Stem Cells (Dayton, Ohio)* 27, n° 9 (septembre 2009): 2059-68. <https://doi.org/10.1002/stem.154>.
- . « Snail and Slug Mediate Radioresistance and Chemoresistance by Antagonizing p53-Mediated Apoptosis and Acquiring a Stem-Like Phenotype in Ovarian Cancer Cells ». *Stem Cells* 27, n° 9 (1 septembre 2009): 2059-68. <https://doi.org/10.1002/stem.154>.
- Lachat, Camille, Paul Peixoto, et Eric Hervouet. « Epithelial to Mesenchymal Transition History: From Embryonic Development to Cancers ». *Biomolecules* 11, n° 6 (22 mai 2021): 782. <https://doi.org/10.3390/biom11060782>.
- « Lack of liver X receptors leads to cell proliferation in a model of mouse dorsal prostate epithelial cell - PubMed », 3 octobre 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23554947/>.
- Laffitte, Bryan A., Lily C. Chao, Jing Li, Robert Walczak, Sarah Hummasti, Sean B. Joseph, Antonio Castrillo, et al. « Activation of liver X receptor improves glucose tolerance through coordinate regulation of glucose metabolism in liver and adipose tissue ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100, n° 9 (29 avril 2003): 5419-24. <https://doi.org/10.1073/pnas.0830671100>.
- Laiho, Marikki, James A. DeCaprio, John W. Ludlow, David M. Livingston, et Joan Massague. « Growth Inhibition by TGF- β Linked to Suppression of Retinoblastoma Protein Phosphorylation ». *Cell* 62, n° 1 (13 juillet 1990): 175-85. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(90\)90251-9](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90251-9).
- Landström, Maréne, Nils-Erik Heldin, Shizhong Bu, Annika Hermansson, Susumu Itoh, Peter ten Dijke, et Carl-Henrik Heldin. « Smad7 Mediates Apoptosis Induced by Transforming Growth Factor β in Prostatic Carcinoma Cells ». *Current Biology* 10, n° 9 (1 mai 2000): 535-38. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(00\)00470-X](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(00)00470-X).
- Lang, Shona H., Catherine Hyde, Ian N. Reid, Ian S. Hitchcock, Claire A. Hart, A. A. Gordon Bryden, Jean-Marie Villette, Michael J. Stower, et Norman J. Maitland. « Enhanced Expression of Vimentin in Motile Prostate Cell Lines and in Poorly Differentiated and

- Metastatic Prostate Carcinoma ». *The Prostate* 52, n° 4 (1 septembre 2002): 253-63. <https://doi.org/10.1002/pros.10088>.
- Lázaro, Sara, Corina Lorz, Ana Belén Enguita, Iván Seller, Jesús M. Paramio, et Mirentxu Santos. « Pten and p53 Loss in the Mouse Lung Causes Adenocarcinoma and Sarcomatoid Carcinoma ». *Cancers* 14, n° 15 (28 juillet 2022): 3671. <https://doi.org/10.3390/cancers14153671>.
- Lee, Hsiang Ying, Hsiao-Ling Chen, Jeremy Yuen-Chun Teoh, Tun-Chieh Chen, Shao-Yuan Hao, Hsin-Yi Tsai, Wei-Hsuan Huang, Yung-Shun Juan, Hao-Min Cheng, et Hsiu-Mei Chang. « Abiraterone and Enzalutamide Had Different Adverse Effects on the Cardiovascular System: A Systematic Review with Pairwise and Network Meta-Analyses ». *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 24, n° 1 (mars 2021): 244-52. <https://doi.org/10.1038/s41391-020-00275-3>.
- Lee, Jee Hoon, Sang Myun Park, Ohn Soon Kim, Chang Seok Lee, Joo Hong Woo, Soo Jung Park, Eun-hye Joe, et Ilo Jou. « Differential SUMOylation of LXRalpha and LXRbeta Mediates Transrepression of STAT1 Inflammatory Signaling in IFN-Gamma-Stimulated Brain Astrocytes ». *Molecular Cell* 35, n° 6 (24 septembre 2009): 806-17. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2009.07.021>.
- Lee, Mary P., et Katherine E. Yutzey. « Twist1 Directly Regulates Genes That Promote Cell Proliferation and Migration in Developing Heart Valves ». *PLoS One* 6, n° 12 (2011): e29758. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029758>.
- Li, Chongyang, Francis P. McManus, Cédric Plutoni, Cristina Mirela Pascariu, Trent Nelson, Lara Elis Alberici Delsin, Gregory Emery, et Pierre Thibault. « Quantitative SUMO Proteomics Identifies PIAS1 Substrates Involved in Cell Migration and Motility ». *Nature Communications* 11, n° 1 (11 février 2020): 834. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14581-w>.
- . « Quantitative SUMO Proteomics Identifies PIAS1 Substrates Involved in Cell Migration and Motility ». *Nature Communications* 11, n° 1 (11 février 2020): 834. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14581-w>.
- Li, Kai, Houhui Shi, Benxia Zhang, Xuejin Ou, Qizhi Ma, Yue Chen, Pei Shu, Dan Li, et Yongsheng Wang. « Myeloid-derived suppressor cells as immunosuppressive regulators and therapeutic targets in cancer ». *Signal Transduction and Targeted Therapy* 6 (7 octobre 2021): 362. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00670-9>.
- Li, Liang-Yun, Jun-Fa Yang, Fan Rong, Zhi-Pan Luo, Shuang Hu, Hui Fang, Ying Wu, et al. « ZEB1 Serves an Oncogenic Role in the Tumorigenesis of HCC by Promoting Cell Proliferation, Migration, and Inhibiting Apoptosis via Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway ». *Acta Pharmacologica Sinica* 42, n° 10 (octobre 2021): 1676-89. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-00575-3>.
- Li, Ming-Zhe, Jing-Jing Wang, Shi-Bin Yang, Wen-Feng Li, Long-Bin Xiao, Yu-Long He, et Xin-Ming Song. « ZEB2 promotes tumor metastasis and correlates with poor prognosis of human colorectal cancer ». *American Journal of Translational Research* 9, n° 6 (15 juin 2017): 2838-51.
- Li, Xiaoling, Songwen Zhang, Gil Blander, Jeanette G. Tse, Monty Krieger, et Leonard Guarente. « SIRT1 Deacetylates and Positively Regulates the Nuclear Receptor LXR ». *Molecular Cell* 28, n° 1 (12 octobre 2007): 91-106. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2007.07.032>.
- Li, Xuefei, Yingxi Xu, Yanan Chen, Si Chen, Xianpei Jia, Tongchao Sun, Yanhua Liu, Xiru Li, Rong Xiang, et Na Li. « SOX2 Promotes Tumor Metastasis by Stimulating Epithelial-to-Mesenchymal Transition via Regulation of WNT/ β -Catenin Signal Network ». *Cancer Letters* 336, n° 2 (19 août 2013): 379-89. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.03.027>.

- Liao, Tsai-Tsen, et Muh-Hwa Yang. « Hybrid Epithelial/Mesenchymal State in Cancer Metastasis: Clinical Significance and Regulatory Mechanisms ». *Cells* 9, n° 3 (4 mars 2020). <https://doi.org/10.3390/cells9030623>.
- Liebig, Catherine, Gustavo Ayala, Jonathan A. Wilks, David H. Berger, et Daniel Albo. « Perineural Invasion in Cancer: A Review of the Literature ». *Cancer* 115, n° 15 (1 août 2009): 3379-91. <https://doi.org/10.1002/cncr.24396>.
- Liu, Yongqing, Laura Siles, Xiaoqin Lu, Kevin C. Dean, Miriam Cuatrecasas, Antonio Postigo, et Douglas C. Dean. « Mitotic Polarization of Transcription Factors during Asymmetric Division Establishes Fate of Forming Cancer Cells ». *Nature Communications* 9, n° 1 (21 juin 2018): 2424. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04663-1>.
- Lo, Hui-Wen, Sheng-Chieh Hsu, Weiya Xia, Xinyu Cao, Jin-Yuan Shih, Yongkun Wei, James L. Abbruzzese, Gabriel N. Hortobagyi, et Mien-Chie Hung. « Epidermal Growth Factor Receptor Cooperates with Signal Transducer and Activator of Transcription 3 to Induce Epithelial-Mesenchymal Transition in Cancer Cells via up-Regulation of TWIST Gene Expression ». *Cancer Research* 67, n° 19 (1 octobre 2007): 9066-76. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-0575>.
- Loh, Chin-Yap, Jian Yi Chai, Ting Fang Tang, Won Fen Wong, Gautam Sethi, Muthu Kumaraswamy Shanmugam, Pei Pei Chong, et Chung Yeng Looi. « The E-Cadherin and N-Cadherin Switch in Epithelial-to-Mesenchymal Transition: Signaling, Therapeutic Implications, and Challenges ». *Cells* 8, n° 10 (20 septembre 2019): 1118. <https://doi.org/10.3390/cells8101118>.
- Lozano, Rebeca, Elena Castro, Isabel M. Aragón, Ylenia Cendón, Carlo Cattrini, Pedro P. López-Casas, et David Olmos. « Genetic Aberrations in DNA Repair Pathways: A Cornerstone of Precision Oncology in Prostate Cancer ». *British Journal of Cancer* 124, n° 3 (février 2021): 552-63. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01114-x>.
- Luo, Jun, Dan Wang, Xuechao Wan, Yangguang Xu, Yali Lu, Zhe Kong, Dujian Li, et al. « <p>Crosstalk Between AR and Wnt Signaling Promotes Castration-Resistant Prostate Cancer Growth</P> ». *OncoTargets and Therapy* 13 (18 septembre 2020): 9257-67. <https://doi.org/10.2147/OTT.S245861>.
- Ma, Liqian, Lawrence Wang, Adam T. Nelson, Chaeyeon Han, Sisi He, Madeline A. Henn, Karan Menon, et al. « 27-Hydroxycholesterol acts on myeloid immune cells to induce T cell dysfunction, promoting breast cancer progression. » *Cancer letters* 493 (28 novembre 2020): 266-83. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.08.020>.
- Magnon, Claire, Simon J. Hall, Juan Lin, Xiaonan Xue, Leah Gerber, Stephen J. Freedland, et Paul S. Frenette. « Autonomic Nerve Development Contributes to Prostate Cancer Progression ». *Science (New York, N.Y.)* 341, n° 6142 (12 juillet 2013): 1236361. <https://doi.org/10.1126/science.1236361>.
- Marín-Aguilera, Mercedes, Jordi Codony-Servat, Òscar Reig, Juan José Lozano, Pedro Luis Fernández, María Verónica Pereira, Natalia Jiménez, et al. « Epithelial-to-Mesenchymal Transition Mediates Docetaxel Resistance and High Risk of Relapse in Prostate Cancer ». *Molecular Cancer Therapeutics* 13, n° 5 (1 mai 2014): 1270-84. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-13-0775>.
- . « Epithelial-to-Mesenchymal Transition Mediates Docetaxel Resistance and High Risk of Relapse in Prostate Cancer ». *Molecular Cancer Therapeutics* 13, n° 5 (1 mai 2014): 1270-84. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-13-0775>.
- . « Epithelial-to-Mesenchymal Transition Mediates Docetaxel Resistance and High Risk of Relapse in Prostate Cancer ». *Molecular Cancer Therapeutics* 13, n° 5 (1 mai 2014): 1270-84. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-13-0775>.
- Martin, Neil E., et Anthony V. D'Amico. « Progress and Controversies: Radiation Therapy for Prostate Cancer ». *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 64, n° 6 (2014): 389-407.

- <https://doi.org/10.3322/caac.21250>.
- Martínez-Estrada, Ofelia M., Albert Cullerés, Francesc X. Soriano, Hector Peinado, Victoria Bolós, Fernando O. Martínez, Manuel Reina, Amparo Cano, Myriam Fabre, et Senén Vilaró. « The transcription factors Slug and Snail act as repressors of Claudin-1 expression in epithelial cells1 ». *Biochemical Journal* 394, n° Pt 2 (1 mars 2006): 449-57. <https://doi.org/10.1042/BJ20050591>.
- Marwarha, Gurdeep, Shaneabbas Raza, Kimberly Hammer, et Othman Ghribi. « 27-Hydroxycholesterol: A Novel Player in Molecular Carcinogenesis of Breast and Prostate Cancer ». *Chemistry and Physics of Lipids* 207, n° Pt B (octobre 2017): 108-26. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2017.05.012>.
- Mazars, Anne, François Lallemand, Celine Prunier, Jacqueline Marais, Nathalie Ferrand, Marcia Pessah, Gisèle Cherqui, et Azeddine Atfi. « Evidence for a Role of the JNK Cascade in Smad7-Mediated Apoptosis* ». *Journal of Biological Chemistry* 276, n° 39 (28 septembre 2001): 36797-803. <https://doi.org/10.1074/jbc.M101672200>.
- McAllister, Bría J. « The Association between Ethnic Background and Prostate Cancer ». *British Journal of Nursing (Mark Allen Publishing)* 28, n° 18 (10 octobre 2019): S4-10. <https://doi.org/10.12968/bjon.2019.28.18.S4>.
- McKenna, Neil J., Austin J. Cooney, Francesco J. DeMayo, Michael Downes, Christopher K. Glass, Rainer B. Lanz, Mitchell A. Lazar, et al. « Minireview: Evolution of NURSA, the Nuclear Receptor Signaling Atlas ». *Molecular Endocrinology* 23, n° 6 (juin 2009): 740-46. <https://doi.org/10.1210/me.2009-0135>.
- McNeel, Douglas G., Jens C. Eickhoff, Ellen Wargowski, Laura E. Johnson, Christos E. Kyriakopoulos, Hamid Enamekhoo, Joshua M. Lang, Mary Jane Brennan, et Glenn Liu. « Phase 2 Trial of T-Cell Activation Using MVI-816 and Pembrolizumab in Patients with Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) ». *Journal for Immunotherapy of Cancer* 10, n° 3 (mars 2022): e004198. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-004198>.
- McNeel, Douglas G., Heath A. Smith, Jens C. Eickhoff, Joshua M. Lang, Mary Jane Staab, George Wilding, et Glenn Liu. « Phase I Trial of Tremelimumab in Combination with Short-Term Androgen Deprivation in Patients with PSA-Recurrent Prostate Cancer ». *Cancer Immunology, Immunotherapy: CII* 61, n° 7 (juillet 2012): 1137-47. <https://doi.org/10.1007/s00262-011-1193-1>.
- Melissaridou, Styliani, Emilia Wiechec, Mustafa Magan, Mayur Vilas Jain, Man Ki Chung, Lovisa Farnebo, et Karin Roberg. « The effect of 2D and 3D cell cultures on treatment response, EMT profile and stem cell features in head and neck cancer ». *Cancer Cell International* 19 (14 janvier 2019): 16. <https://doi.org/10.1186/s12935-019-0733-1>.
- Michalski, Jeff M., Jennifer Moughan, James Purdy, Walter Bosch, Deborah W. Bruner, Jean-Paul Bahary, Harold Lau, et al. « Effect of Standard vs Dose-Escalated Radiation Therapy for Patients With Intermediate-Risk Prostate Cancer: The NRG Oncology RTOG 0126 Randomized Clinical Trial ». *JAMA Oncology* 4, n° 6 (14 juin 2018): e180039. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0039>.
- Mikheeva, Svetlana A., Andrei M. Mikheev, Audrey Petit, Richard Beyer, Robert G. Oxford, Leila Khorasani, John-Patrick Maxwell, et al. « TWIST1 promotes invasion through mesenchymal change in human glioblastoma ». *Molecular Cancer* 9, n° 1 (20 juillet 2010): 194. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-9-194>.
- Mirone, Vincenzo, Ciro Imbimbo, Alessandro Palmieri, Nicola Longo, et Ferdinando Fusco. « Erectile Dysfunction after Surgical Treatment ». *International Journal of Andrology* 26, n° 3 (juin 2003): 137-40. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2605.2003.00384.x>.
- Mock, Kerstin, Bogdan-Tiberius Preca, Tilman Brummer, Simone Brabletz, Marc P. Stemmler, et Thomas Brabletz. « The EMT-Activator ZEB1 Induces Bone Metastasis Associated

- Genes Including BMP-Inhibitors ». *Oncotarget* 6, n° 16 (5 mai 2015): 14399-412. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3882>.
- Morén, Anita, Claudia Bellomo, Yutaro Tsubakihara, Dimitris Kardassis, Wolfgang Mikulits, Carl-Henrik Heldin, et Aristidis Moustakas. « LXR α Limits TGF β -Dependent Hepatocellular Carcinoma Associated Fibroblast Differentiation ». *Oncogenesis* 8, n° 6 (16 mai 2019): 36. <https://doi.org/10.1038/s41389-019-0140-4>.
- Mouzat, Kevin, Magali Prod'Homme, David H. Volle, Benoît Sion, Pierre Déchelotte, Karine Gauthier, Jean-Marc Vanacker, et Jean-Marc A. Lobaccaro. « Oxysterol Nuclear Receptor LXRbeta Regulates Cholesterol Homeostasis and Contractile Function in Mouse Uterus ». *The Journal of Biological Chemistry* 282, n° 7 (16 février 2007): 4693-4701. <https://doi.org/10.1074/jbc.M606718200>.
- « Multistep Nature of Metastatic Inefficiency - PMC », 7 août 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1853000/>.
- Munari, Enrico, Francesca R. Mariotti, Linda Quatrini, Pietro Bertoglio, Nicola Tumino, Paola Vacca, Albino Eccher, et al. « PD-1/PD-L1 in Cancer: Pathophysiological, Diagnostic and Therapeutic Aspects ». *International Journal of Molecular Sciences* 22, n° 10 (12 mai 2021): 5123. <https://doi.org/10.3390/ijms22105123>.
- Na, Rong, S. Lilly Zheng, Misop Han, Hongjie Yu, Deke Jiang, Sameep Shah, Charles M. Ewing, et al. « Germline Mutations in ATM and BRCA1/2 Distinguish Risk for Lethal and Indolent Prostate Cancer and Are Associated with Early Age at Death ». *European Urology* 71, n° 5 (mai 2017): 740-47. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.11.033>.
- Nájera, Guillermo Serrano, et Cornelis J. Weijer. « The evolution of gastrulation morphologies ». *Development* 150, n° 7 (17 avril 2023): dev200885. <https://doi.org/10.1242/dev.200885>.
- Nakamura, Ryosuke, Hiroki Ishii, Kaori Endo, Asami Hotta, Eiji Fujii, Keiji Miyazawa, et Masao Saitoh. « Reciprocal expression of Slug and Snail in human oral cancer cells ». *PLoS ONE* 13, n° 7 (3 juillet 2018): e0199442. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199442>.
- Nakaya, Yukiko, et Guojun Sheng. « Epithelial to Mesenchymal Transition during Gastrulation: An Embryological View ». *Development, Growth & Differentiation* 50, n° 9 (2008): 755-66. <https://doi.org/10.1111/j.1440-169X.2008.01070.x>.
- Nelson, Erik R., Suzanne E. Wardell, Jeff S. Jasper, Sunghae Park, Sunil Suchindran, Matthew K. Howe, Nicole J. Carver, et al. « 27-Hydroxycholesterol Links Hypercholesterolemia and Breast Cancer Pathophysiology ». *Science (New York, N.Y.)* 342, n° 6162 (29 novembre 2013): 1094-98. <https://doi.org/10.1126/science.1241908>.
- . « 27-Hydroxycholesterol Links Hypercholesterolemia and Breast Cancer Pathophysiology ». *Science (New York, N.Y.)* 342, n° 6162 (29 novembre 2013): 1094-98. <https://doi.org/10.1126/science.1241908>.
- Newton, Alexandra C., et Lloyd C. Trotman. « Turning off AKT: PHLPP as a Drug Target ». *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 54 (2014): 537-58. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-011112-140338>.
- Nieszporek, Artur, Klaudia Skrzypek, Grazyna Adamek, et Marcin Majka. « Molecular Mechanisms of Epithelial to Mesenchymal Transition in Tumor Metastasis ». *Acta Biochimica Polonica* 66, n° 4 (28 décembre 2019): 509-20. https://doi.org/10.18388/abp.2019_2899.
- Nishimura, Stephen L. « Integrin-Mediated Transforming Growth Factor- β Activation, a Potential Therapeutic Target in Fibrogenic Disorders ». *The American Journal of Pathology* 175, n° 4 (octobre 2009): 1362-70. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.090393>.
- Noguchi, Masanori, Kiyohide Fujimoto, Gaku Arai, Hiroji Uemura, Katsuyoshi Hashine,

- Hiroaki Matsumoto, Satoshi Fukasawa, et al. « A Randomized Phase III Trial of Personalized Peptide Vaccination for Castration-resistant Prostate Cancer Progressing after Docetaxel ». *Oncology Reports* 45, n° 1 (janvier 2021): 159-68. <https://doi.org/10.3892/or.2020.7847>.
- Nombela, Paz, Rebeca Lozano, Alvaro Aytes, Joaquin Mateo, David Olmos, et Elena Castro. « BRCA2 and Other DDR Genes in Prostate Cancer ». *Cancers* 11, n° 3 (12 mars 2019): 352. <https://doi.org/10.3390/cancers11030352>.
- Nordstrand, Annika, Sofia Halin Bergström, Elin Thysell, Erik Bovinder-Ylitalo, Ulf H. Lerner, Anders Widmark, Anders Bergh, et Pernilla Wikström. « Inhibition of the Insulin-like Growth Factor-1 Receptor Potentiates Acute Effects of Castration in a Rat Model for Prostate Cancer Growth in Bone ». *Clinical & Experimental Metastasis* 34, n° 3-4 (avril 2017): 261-71. <https://doi.org/10.1007/s10585-017-9848-8>.
- Ocaña, Oscar H., Rebeca Córcoles, Angels Fabra, Gema Moreno-Bueno, Hervé Acloque, Sonia Vega, Alejandro Barrallo-Gimeno, Amparo Cano, et M. Angela Nieto. « Metastatic Colonization Requires the Repression of the Epithelial-Mesenchymal Transition Inducer Prrx1 ». *Cancer Cell* 22, n° 6 (11 décembre 2012): 709-24. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.10.012>.
- Ogawa, Sumito, Jean Lozach, Chris Benner, Gabriel Pascual, Rajendra K. Tangirala, Stefan Westin, Alexander Hoffmann, et al. « Molecular Determinants of Crosstalk between Nuclear Receptors and Toll-like Receptors ». *Cell* 122, n° 5 (9 septembre 2005): 707-21. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.06.029>.
- Olsson, Mats, Ove Gustafsson, Cristine Skogastierna, Anna Tolf, Barbara Du Rietz, Robert Morfin, Anders Rane, et Lena Ekström. « Regulation and Expression of Human CYP7B1 in Prostate: Overexpression of CYP7B1 during Progression of Prostatic Adenocarcinoma ». *The Prostate* 67, n° 13 (2007): 1439-46. <https://doi.org/10.1002/pros.20630>.
- Orellana-Serradell, Octavio, Daniela Herrera, Enrique A Castellon, et Hector R Contreras. « The transcription factor ZEB1 promotes an aggressive phenotype in prostate cancer cell lines ». *Asian Journal of Andrology* 20, n° 3 (2018): 294-99. https://doi.org/10.4103/aja.aja_61_17.
- P., Bainbridge. « Wound healing and the role of fibroblasts ». *Journal of Wound Care* 22, n° 8 (août 2013): 407-12. <https://doi.org/10.12968/jowc.2013.22.8.407>.
- Pachynski, Russell K., Chihiro Morishima, Russell Szmulewitz, Lauren Harshman, Leonard Appleman, Paul Monk, Rhonda L. Bitting, et al. « IL-7 Expands Lymphocyte Populations and Enhances Immune Responses to Sipuleucel-T in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) ». *Journal for Immunotherapy of Cancer* 9, n° 8 (août 2021): e002903. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002903>.
- Palisaar, R.-J., et J. Noldus. « [The role of surgery in locally advanced prostate cancer] ». *Der Urologe. Ausg. A* 47, n° 11 (novembre 2008): 1417-23. <https://doi.org/10.1007/s00120-008-1721-6>.
- Palumbo, Joseph S., Kathryn E. Talmage, Jessica V. Massari, Christine M. La Jeunesse, Matthew J. Flick, Keith W. Kombrinck, Markéta Jirousková, et Jay L. Degen. « Platelets and Fibrin(Ogen) Increase Metastatic Potential by Impeding Natural Killer Cell-Mediated Elimination of Tumor Cells ». *Blood* 105, n° 1 (1 janvier 2005): 178-85. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-06-2272>.
- Pan, Hailing, Yue Zheng, Qi Pan, Honglei Chen, Fuchun Chen, Jie Wu, et Dingxin Di. « Expression of LXR-β, ABCA1 and ABCG1 in human triple-negative breast cancer tissues ». *Oncology Reports* 42, n° 5 (1 novembre 2019): 1869-77. <https://doi.org/10.3892/or.2019.7279>.

- Pang, Kyoungwha, Jinah Park, Sung Gwe Ahn, Jihee Lee, Yuna Park, Akira Ooshima, Seiya Mizuno, et al. « RNF208, an Estrogen-Inducible E3 Ligase, Targets Soluble Vimentin to Suppress Metastasis in Triple-Negative Breast Cancers ». *Nature Communications* 10, n° 1 (20 décembre 2019): 5805. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13852-5>.
- Pantel, Klaus, Claudia Hille, et Howard I. Scher. « Circulating Tumor Cells in Prostate Cancer: From Discovery to Clinical Utility ». *Clinical Chemistry* 65, n° 1 (janvier 2019): 87-99. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.287102>.
- Panupinthu, N., S. Yu, D. Zhang, F. Zhang, M. Gagea, Y. Lu, J. R. Grandis, S. E. Dunn, H. Y. Lee, et G. B. Mills. « Self-Reinforcing Loop of Amphiregulin and Y-Box Binding Protein-1 Contributes to Poor Outcomes in Ovarian Cancer ». *Oncogene* 33, n° 22 (29 mai 2014): 2846-56. <https://doi.org/10.1038/onc.2013.259>.
- Pardali, Katerina, et Aristidis Moustakas. « Actions of TGF- β as Tumor Suppressor and pro-Metastatic Factor in Human Cancer ». *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer* 1775, n° 1 (1 janvier 2007): 21-62. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2006.06.004>.
- . « Actions of TGF- β as Tumor Suppressor and pro-Metastatic Factor in Human Cancer ». *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer* 1775, n° 1 (1 janvier 2007): 21-62. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2006.06.004>.
- Park, Ji-Hye, Jae-Kyung Myung, Sun-Joo Lee, Hyewon Kim, Soyeon Kim, Seung-Bum Lee, Hyosun Jang, et al. « ABCA1-Mediated EMT Promotes Papillary Thyroid Cancer Malignancy through the ERK/Fra-1/ZEB1 Pathway ». *Cells* 12, n° 2 (janvier 2023): 274. <https://doi.org/10.3390/cells12020274>.
- Park, Mineon, Yong Jin Cho, Bora Kim, Young Jong Ko, Yuria Jang, Yeon Hee Moon, Hoon Hyun, et Wonbong Lim. « RANKL immunisation inhibits prostate cancer metastasis by modulating EMT through a RANKL-dependent pathway ». *Scientific Reports* 11 (9 juin 2021): 12186. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91721-2>.
- Park, Song-Yi, Suzanne P. Murphy, Lynne R. Wilkens, Daniel O. Stram, Brian E. Henderson, et Laurence N. Kolonel. « Calcium, Vitamin D, and Dairy Product Intake and Prostate Cancer Risk: The Multiethnic Cohort Study ». *American Journal of Epidemiology* 166, n° 11 (1 décembre 2007): 1259-69. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm269>.
- Partin, A. W., S. R. Criley, E. N. Subong, H. Zincke, P. C. Walsh, et J. E. Oesterling. « Standard versus Age-Specific Prostate Specific Antigen Reference Ranges among Men with Clinically Localized Prostate Cancer: A Pathological Analysis ». *The Journal of Urology* 155, n° 4 (avril 1996): 1336-39.
- Pattabiraman, Diwakar R., Brian Bierie, Katharina Isabelle Kober, Prathapan Thiru, Jordan A. Krall, Christina Zill, Ferenc Reinhardt, Wai Leong Tam, et Robert A. Weinberg. « Activation of PKA Leads to Mesenchymal-to-Epithelial Transition and Loss of Tumor-Initiating Ability ». *Science (New York, N.Y.)* 351, n° 6277 (4 mars 2016): aad3680. <https://doi.org/10.1126/science.aad3680>.
- Perdana, Noor Riza, Chaidir A. Mochtar, Rainy Umbas, et Agus Rizal Ah Hamid. « The Risk Factors of Prostate Cancer and Its Prevention: A Literature Review ». *Acta Medica Indonesiana* 48, n° 3 (juillet 2016): 228-38.
- Petrylak, Daniel P., Raffaele Ratta, Rustem Gafanov, Gaetano Facchini, Josep M. Piulats, Gero Kramer, Thomas W. Flaig, et al. « KEYNOTE-921: Phase III Study of Pembrolizumab plus Docetaxel for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer ». *Future Oncology (London, England)* 17, n° 25 (septembre 2021): 3291-99. <https://doi.org/10.2217/fon-2020-1133>.
- Picard, Jonathan C., Ali-Reza Golshayan, David T. Marshall, Krisha J. Opfermann, et Thomas E. Keane. « The Multi-Disciplinary Management of High-Risk Prostate Cancer ». *Urologic Oncology* 30, n° 1 (2012): 3-15.

- <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2009.09.002>.
- Pollak, Michael N., Eva S. Schernhammer, et Susan E. Hankinson. « Insulin-like Growth Factors and Neoplasia ». *Nature Reviews. Cancer* 4, n° 7 (juillet 2004): 505-18. <https://doi.org/10.1038/nrc1387>.
- Pommier, A. J. C., G. Alves, E. Viennois, S. Bernard, Y. Communal, B. Sion, G. Marceau, et al. « Liver X Receptor Activation Downregulates AKT Survival Signaling in Lipid Rafts and Induces Apoptosis of Prostate Cancer Cells ». *Oncogene* 29, n° 18 (6 mai 2010): 2712-23. <https://doi.org/10.1038/onc.2010.30>.
- . « Liver X Receptor Activation Downregulates AKT Survival Signaling in Lipid Rafts and Induces Apoptosis of Prostate Cancer Cells ». *Oncogene* 29, n° 18 (6 mai 2010): 2712-23. <https://doi.org/10.1038/onc.2010.30>.
- Pouyanfar, Negar, Ahmad Monabbati, Alireza Amin Sharifi, et Mehdi Dianatpour. « Expression Levels of MMP9 and PIWIL2 in Prostate Cancer: A Case-Control Study ». *Clinical Laboratory* 62, n° 4 (2016): 651-57. <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2015.150817>.
- Preble, Isabella, Zhenzhen Zhang, Ryan Kopp, Mark Garzotto, Gerd Bobe, Jackilen Shannon, et Yumie Takata. « Dairy Product Consumption and Prostate Cancer Risk in the United States ». *Nutrients* 11, n° 7 (16 juillet 2019): 1615. <https://doi.org/10.3390/nu11071615>.
- Pritchard, Colin C., Joaquin Mateo, Michael F. Walsh, Navonil De Sarkar, Wassim Abida, Himisha Beltran, Andrea Garofalo, et al. « Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer ». *The New England Journal of Medicine* 375, n° 5 (4 août 2016): 443-53. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603144>.
- Qi, Jianfei, Ning Chen, Junfu Wang, et Chi-Hung Siu. « Transendothelial Migration of Melanoma Cells Involves N-Cadherin-Mediated Adhesion and Activation of the Beta-Catenin Signaling Pathway ». *Molecular Biology of the Cell* 16, n° 9 (septembre 2005): 4386-97. <https://doi.org/10.1091/mbc.e05-03-0186>.
- Ralli, Massimo, Andrea Botticelli, Irene Claudia Visconti, Diletta Angeletti, Marco Fiore, Paolo Marchetti, Alessandro Lambiase, Marco de Vincentiis, et Antonio Greco. « Immunotherapy in the Treatment of Metastatic Melanoma: Current Knowledge and Future Directions ». *Journal of Immunology Research* 2020 (2020): 9235638. <https://doi.org/10.1155/2020/9235638>.
- Rawla, Prashanth. « Epidemiology of Prostate Cancer ». *World Journal of Oncology* 10, n° 2 (avril 2019): 63-89. <https://doi.org/10.14740/wjon1191>.
- Raza, Shaneabbas, Megan Meyer, Jared Schommer, Kimberly D. P. Hammer, Bin Guo, et Othman Ghribi. « 27-Hydroxycholesterol Stimulates Cell Proliferation and Resistance to Docetaxel-Induced Apoptosis in Prostate Epithelial Cells ». *Medical Oncology (Northwood, London, England)* 33, n° 2 (février 2016): 12. <https://doi.org/10.1007/s12032-015-0725-5>.
- Ren, Jin, Yitian Chen, Haizhu Song, Longbang Chen, et Rui Wang. « Inhibition of ZEB1 Reverses EMT and Chemoresistance in Docetaxel-Resistant Human Lung Adenocarcinoma Cell Line ». *Journal of Cellular Biochemistry* 114, n° 6 (juin 2013): 1395-1403. <https://doi.org/10.1002/jcb.24481>.
- Repa, J. J., G. Liang, J. Ou, Y. Bashmakov, J. M. Lobaccaro, I. Shimomura, B. Shan, M. S. Brown, J. L. Goldstein, et D. J. Mangelsdorf. « Regulation of Mouse Sterol Regulatory Element-Binding Protein-1c Gene (SREBP-1c) by Oxysterol Receptors, LXRA and LXRbeta ». *Genes & Development* 14, n° 22 (15 novembre 2000): 2819-30. <https://doi.org/10.1101/gad.844900>.
- Rho, Seung Bae, Hyun-Jung Byun, Boh-Ram Kim, et Chang Hoon Lee. « Snail Promotes Cancer Cell Proliferation via Its Interaction with the BIRC3 ». *Biomolecules & Therapeutics* 30, n° 4 (1 juillet 2022): 380-88.

- <https://doi.org/10.4062/biomolther.2022.063>.
- Riahi, Reza, Yongliang Yang, Donna D. Zhang, et Pak Kin Wong. « Advances in Wound-Healing Assays for Probing Collective Cell Migration ». *SLAS Technology* 17, n° 1 (1 février 2012): 59-65. <https://doi.org/10.1177/2211068211426550>.
- Robinson, Dan, Eliezer M. Van Allen, Yi-Mi Wu, Nikolaus Schultz, Robert J. Lonigro, Juan-Miguel Mosquera, Bruce Montgomery, et al. « Integrative Clinical Genomics of Advanced Prostate Cancer ». *Cell* 161, n° 5 (21 mai 2015): 1215-28. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.05.001>.
- . « Integrative Clinical Genomics of Advanced Prostate Cancer ». *Cell* 161, n° 5 (21 mai 2015): 1215-28. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.05.001>.
- Rosen, Ryan D., et Amit Sapra. « TNM Classification ». In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553187/>.
- Roy, F. van, et G. Berx. « The Cell-Cell Adhesion Molecule E-Cadherin ». *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS* 65, n° 23 (novembre 2008): 3756-88. <https://doi.org/10.1007/s00018-008-8281-1>.
- Ruoslahti, E. « Fibronectin in Cell Adhesion and Invasion ». *Cancer Metastasis Reviews* 3, n° 1 (1984): 43-51. <https://doi.org/10.1007/BF00047692>.
- Rusak, Bogna, Wojciech Kluźniak, Dominika Wokołorczyk, Klaudia Stempa, Aniruddh Kashyap, Jacek Gronwald, Tomasz Huzarski, et al. « Inherited NBN Mutations and Prostate Cancer Risk and Survival ». *Cancer Research and Treatment : Official Journal of Korean Cancer Association* 51, n° 3 (juillet 2019): 1180-87. <https://doi.org/10.4143/crt.2018.532>.
- Saez, Fabrice, Eléonore Chabory, Rémi Cadet, Patrick Vernet, Silvère Baron, Jean-Marc A. Lobaccaro, et Joël R. Drevet. « Liver X Receptors and Epididymal Epithelium Physiology ». *Asian Journal of Andrology* 9, n° 4 (juillet 2007): 574-82. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7262.2007.00301.x>.
- Satelli, Arun, et Shulin Li. « Vimentin in Cancer and Its Potential as a Molecular Target for Cancer Therapy ». *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS* 68, n° 18 (septembre 2011): 3033-46. <https://doi.org/10.1007/s00018-011-0735-1>.
- Schaks, Matthias, Grégory Giannone, et Klemens Rottner. « Actin dynamics in cell migration ». *Essays in Biochemistry* 63, n° 5 (octobre 2019): 483-95. <https://doi.org/10.1042/EBC20190015>.
- Schmitz, Martine, Gérard Grignard, Christiane Margue, Walter Dippel, Catherine Capesius, Joël Mossong, Michel Nathan, Sandro Giacchi, René Scheiden, et Nelly Kieffer. « Complete Loss of PTEN Expression as a Possible Early Prognostic Marker for Prostate Cancer Metastasis ». *International Journal of Cancer* 120, n° 6 (15 mars 2007): 1284-92. <https://doi.org/10.1002/ijc.22359>.
- Schneider, Abraham, Linda M. Kalikin, Ana C. Mattos, Evan T. Keller, Matthew J. Allen, Kenneth J. Pienta, et Laurie K. McCauley. « Bone Turnover Mediates Preferential Localization of Prostate Cancer in the Skeleton ». *Endocrinology* 146, n° 4 (avril 2005): 1727-36. <https://doi.org/10.1210/en.2004-1211>.
- Scholz, Mark, Sabrina Yep, Micah Chancey, Colleen Kelly, Ken Chau, Jeffrey Turner, Richard Lam, et Charles G. Drake. « Phase I Clinical Trial of Sipuleucel-T Combined with Escalating Doses of Ipilimumab in Progressive Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer ». *ImmunoTargets and Therapy* 6 (2017): 11-16. <https://doi.org/10.2147/ITT.S122497>.
- Schuger, L., G. R. Johnson, K. Gilbride, G. D. Plowman, et R. Mandel. « Amphiregulin in Lung Branching Morphogenesis: Interaction with Heparan Sulfate Proteoglycan Modulates Cell Proliferation ». *Development (Cambridge, England)* 122, n° 6 (juin 1996): 1759-67. <https://doi.org/10.1242/dev.122.6.1759>.

- Schwartz, G. G., M. H. Wang, M. Zang, R. K. Singh, et G. P. Siegal. « 1 Alpha,25-Dihydroxyvitamin D (Calcitriol) Inhibits the Invasiveness of Human Prostate Cancer Cells ». *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 6, n° 9 (septembre 1997): 727-32.
- « Scopus preview - Scopus - Document details », 1 juin 2021. <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-27644449666&origin=inward&txGid=a422d8dcc5f191170b48a6bef547881d>.
- SEER. « Cancer Statistics Review, 1975-2015 - Previous Version - SEER Cancer Statistics Review », 5 août 2023. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2015/index.html.
- Serra, V., M. Scaltriti, L. Prudkin, P. J. A. Eichhorn, Y. H. Ibrahim, S. Chandarlapaty, B. Markman, et al. « PI3K Inhibition Results in Enhanced HER Signaling and Acquired ERK Dependency in HER2-Overexpressing Breast Cancer ». *Oncogene* 30, n° 22 (2 juin 2011): 2547-57. <https://doi.org/10.1038/onc.2010.626>.
- Shah, Rajal B., Debashis Ghosh, et James T. Elder. « Epidermal Growth Factor Receptor (ErbB1) Expression in Prostate Cancer Progression: Correlation with Androgen Independence ». *The Prostate* 66, n° 13 (15 septembre 2006): 1437-44. <https://doi.org/10.1002/pros.20460>.
- Shah, Sidrah, Rachele Rachmat, Synthia Enyima, Aruni Ghose, Antonios Revythis, et Stergios Boussios. « BRCA Mutations in Prostate Cancer: Assessment, Implications and Treatment Considerations ». *International Journal of Molecular Sciences* 22, n° 23 (23 novembre 2021): 12628. <https://doi.org/10.3390/ijms222312628>.
- Shibue, Tsukasa, et Robert A. Weinberg. « EMT, CSCs, and Drug Resistance: The Mechanistic Link and Clinical Implications ». *Nature Reviews. Clinical Oncology* 14, n° 10 (octobre 2017): 611-29. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.44>.
- Shichino, Shigeyuki, Satoshi Ueha, Shinichi Hashimoto, Mikiya Otsuji, Jun Abe, Tatsuya Tsukui, Shungo Deshimaru, et al. « Transcriptome Network Analysis Identifies Protective Role of the LXR/SREBP-1c Axis in Murine Pulmonary Fibrosis ». *JCI Insight* 4, n° 1 (10 janvier 2019). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.122163>.
- Shultz, L. D., P. A. Schweitzer, S. W. Christianson, B. Gott, I. B. Schweitzer, B. Tennent, S. McKenna, L. Mobraaten, T. V. Rajan, et D. L. Greiner. « Multiple Defects in Innate and Adaptive Immunologic Function in NOD/LtSz-Scid Mice ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 154, n° 1 (1 janvier 1995): 180-91.
- Singh, Deepak K., Vaibhav G. Patel, William K. Oh, et Julio A. Aguirre-Ghiso. « Prostate Cancer Dormancy and Reactivation in Bone Marrow ». *Journal of Clinical Medicine* 10, n° 12 (16 juin 2021): 2648. <https://doi.org/10.3390/jcm10122648>.
- . « Prostate Cancer Dormancy and Reactivation in Bone Marrow ». *Journal of Clinical Medicine* 10, n° 12 (16 juin 2021): 2648. <https://doi.org/10.3390/jcm10122648>.
- Singh, Shailesh, Udai P. Singh, William E. Grizzle, et James W. Lillard. « CXCL12–CXCR4 Interactions Modulate Prostate Cancer Cell Migration, Metalloproteinase Expression and Invasion ». *Laboratory Investigation* 84, n° 12 (décembre 2004): 1666-76. <https://doi.org/10.1038/labinvest.3700181>.
- Skiriutė, Daina, Paulina Vaitkienė, Virginija Ašmonienė, Giedrius Steponaitis, Vytenis Pranas Deltuva, et Arimantas Tamašauskas. « Promoter Methylation of AREG, HOXA11, hMLH1, NDRG2, NPTX2 and Tes Genes in Glioblastoma ». *Journal of Neuro-Oncology* 113, n° 3 (juillet 2013): 441-49. <https://doi.org/10.1007/s11060-013-1133-3>.
- Sökeland, Greta, et Udo Schumacher. « The Functional Role of Integrins during Intra- and Extravasation within the Metastatic Cascade ». *Molecular Cancer* 18, n° 1 (18 janvier 2019): 12. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0937-3>.
- Song, C., J. M. Kokontis, R. A. Hiipakka, et S. Liao. « Ubiquitous Receptor: A Receptor That

- Modulates Gene Activation by Retinoic Acid and Thyroid Hormone Receptors ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 91, n° 23 (8 novembre 1994): 10809-13. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.23.10809>.
- Sorrentino, Simona, Jan-Dirk Studt, Ohad Medalia, et K. Tanuj Sapra. « Roll, Adhere, Spread and Contract: Structural Mechanics of Platelet Function ». *European Journal of Cell Biology* 94, n° 3-4 (2015): 129-38. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2015.01.001>.
- Stamenkovic, Ivan. « Extracellular Matrix Remodelling: The Role of Matrix Metalloproteinases ». *The Journal of Pathology* 200, n° 4 (2003): 448-64. <https://doi.org/10.1002/path.1400>.
- Steinberg, G. D., B. S. Carter, T. H. Beaty, B. Childs, et P. C. Walsh. « Family History and the Risk of Prostate Cancer ». *The Prostate* 17, n° 4 (1990): 337-47. <https://doi.org/10.1002/pros.2990170409>.
- « Stimulation of Cholesterol Efflux by LXR Agonists in Cholesterol-Loaded Human Macrophages Is ABCA1-Dependent but ABCG1-Independent | Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology », 15 septembre 2023. <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/ATVBAHA.109.194548>.
- Sumanasuriya, Semini, et Johann De Bono. « Treatment of Advanced Prostate Cancer—A Review of Current Therapies and Future Promise ». *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 8, n° 6 (juin 2018): a030635. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030635>.
- Sun, Xiaohong, et Yu Liu. « Activation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway may contribute to cervical cancer pathogenesis via upregulation of Twist ». *Oncology Letters* 14, n° 4 (octobre 2017): 4841-44. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6754>.
- Sunassee, Ashwyna, Ghadah Al Sannaa, et Jae Y. Ro. « Intraductal Carcinoma of Prostate (IDC-P), Grade Group, and Molecular Pathology: Recent Advances and Practical Implication ». *Annals of Urologic Oncology*, 15 mars 2019, 1-10. <https://doi.org/10.32948/auo.2019.03.11>.
- Sung, Hyuna, Jacques Ferlay, Rebecca L. Siegel, Mathieu Laversanne, Isabelle Soerjomataram, Ahmedin Jemal, et Freddie Bray. « Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries ». *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 71, n° 3 (mai 2021): 209-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Szarvas, T., A. Csizmarik, M. Váradi, T. Fazekas, A. Hüttl, P. Nyirády, B. Hadaschik, et al. « The Prognostic Value of Serum MMP-7 Levels in Prostate Cancer Patients Who Received Docetaxel, Abiraterone, or Enzalutamide Therapy ». *Urologic Oncology* 39, n° 5 (mai 2021): 296.e11-296.e19. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.09.005>.
- Taitt, Harold Evelyn. « Global Trends and Prostate Cancer: A Review of Incidence, Detection, and Mortality as Influenced by Race, Ethnicity, and Geographic Location ». *American Journal of Men's Health* 12, n° 6 (novembre 2018): 1807-23. <https://doi.org/10.1177/1557988318798279>.
- Taki, Mana, Kaoru Abiko, Tsukasa Baba, Junzo Hamanishi, Ken Yamaguchi, Ryusuke Murakami, Koji Yamanoi, et al. « Snail Promotes Ovarian Cancer Progression by Recruiting Myeloid-Derived Suppressor Cells via CXCR2 Ligand Upregulation ». *Nature Communications* 9, n° 1 (27 avril 2018): 1685. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03966-7>.
- Tamehiro, Norimasa, Yoji Sato, Takuo Suzuki, Toshihiro Hashimoto, Yoshinori Asakawa, Shinji Yokoyama, Tohru Kawanishi, et al. « Riccardin C: A Natural Product That Functions as a Liver X Receptor (LXR) Alpha Agonist and an LXRbeta Antagonist ». *FEBS Letters* 579, n° 24 (10 octobre 2005): 5299-5304. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.08.054>.
- Tamura, Kenji, Mutsuo Furihata, Tatsuhiko Tsunoda, Shingo Ashida, Ryo Takata, Wataru

- Obara, Hiroki Yoshioka, et al. « Molecular Features of Hormone-Refractory Prostate Cancer Cells by Genome-Wide Gene Expression Profiles ». *Cancer Research* 67, n° 11 (1 juin 2007): 5117-25. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-4040>.
- Tavazoie, Masoud F., Ilana Pollack, Raissa Tanquedo, Benjamin N. Ostendorf, Bernardo S. Reis, Foster C. Gonsalves, Isabel Kurth, et al. « LXR/ApoE Activation Restricts Innate Immune Suppression in Cancer ». *Cell* 172, n° 4 (8 février 2018): 825-840.e18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.12.026>.
- . « LXR/ApoE activation restricts innate immune suppression in cancer ». *Cell* 172, n° 4 (8 février 2018): 825-840.e18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.12.026>.
- Taylor, A. C. « Microtubules in the Microspikes and Cortical Cytoplasm of Isolated Cells ». *The Journal of Cell Biology* 28, n° 2 (février 1966): 155-68. <https://doi.org/10.1083/jcb.28.2.155>.
- Theodoropoulos, Panayiotis A., Hara Polioudaki, Sofia Agelaki, Galatea Kallergi, Zacharenia Saridaki, Dimitris Mavroudis, et Vassilis Georgoulas. « Circulating Tumor Cells with a Putative Stem Cell Phenotype in Peripheral Blood of Patients with Breast Cancer ». *Cancer Letters* 288, n° 1 (1 février 2010): 99-106. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2009.06.027>.
- Thomas, Dori A., et Joan Massagué. « TGF-Beta Directly Targets Cytotoxic T Cell Functions during Tumor Evasion of Immune Surveillance ». *Cancer Cell* 8, n° 5 (novembre 2005): 369-80. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2005.10.012>.
- Thompson, Ian M., Catherine M. Tangen, Jorge Paradelo, M. Scott Lucia, Gary Miller, Dean Troyer, Edward Messing, et al. « Adjuvant Radiotherapy for Pathological T3N0M0 Prostate Cancer Significantly Reduces Risk of Metastases and Improves Survival: Long-Term Followup of a Randomized Clinical Trial ». *The Journal of Urology* 181, n° 3 (mars 2009): 956-62. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.11.032>.
- . « Adjuvant Radiotherapy for Pathologically Advanced Prostate Cancer: A Randomized Clinical Trial ». *JAMA* 296, n° 19 (15 novembre 2006): 2329-35. <https://doi.org/10.1001/jama.296.19.2329>.
- Tørring, Niels, Frederik Dagnaes Hansen, Boe Sandahl Sørensen, Torben F. Ørntoft, et Ebba Nexø. « Increase in Amphiregulin and Epiregulin in Prostate Cancer Xenograft after Androgen Deprivation-Impact of Specific HER1 Inhibition ». *The Prostate* 64, n° 1 (15 juin 2005): 1-8. <https://doi.org/10.1002/pros.20214>.
- . « Increase in Amphiregulin and Epiregulin in Prostate Cancer Xenograft after Androgen Deprivation-Impact of Specific HER1 Inhibition ». *The Prostate* 64, n° 1 (15 juin 2005): 1-8. <https://doi.org/10.1002/pros.20214>.
- Tsivian, Matvey, et Thomas J. Polascik. « Focal Cryotherapy for Prostate Cancer ». *Current Urology Reports* 11, n° 3 (mai 2010): 147-51. <https://doi.org/10.1007/s11934-010-0100-1>.
- Tsujimura, K, M Ogawara, Y Takeuchi, S Imajoh-Ohmi, M H Ha, et M Inagaki. « Visualization and function of vimentin phosphorylation by cdc2 kinase during mitosis. » *Journal of Biological Chemistry* 269, n° 49 (9 décembre 1994): 31097-106. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)47395-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)47395-4).
- Tu, Shuo, Wei Huang, Chunhong Huang, Zhijun Luo, et Xiaohua Yan. « Contextual Regulation of TGF-β Signaling in Liver Cancer ». *Cells* 8, n° 10 (octobre 2019): 1235. <https://doi.org/10.3390/cells8101235>.
- Turnham, Daniel J., Nicholas Bullock, Manisha S. Dass, John N. Staffurth, et Helen B. Pearson. « The PTEN Conundrum: How to Target PTEN-Deficient Prostate Cancer ». *Cells* 9, n° 11 (22 octobre 2020): 2342. <https://doi.org/10.3390/cells9112342>.
- « TWIST modulates prostate cancer cell-mediated bone cell activity and is upregulated by osteogenic induction | Carcinogenesis | Oxford Academic », 31 août 2023.

- <https://academic.oup.com/carcin/article/29/8/1509/2476670>.
- Tzavlaki, Kalliopi, et Aristidis Moustakas. « TGF- β Signaling ». *Biomolecules* 10, n° 3 (23 mars 2020): 487. <https://doi.org/10.3390/biom10030487>.
- Umetani, Michihisa, Hideharu Domoto, Andrew K. Gormley, Ivan S. Yuhanna, Carolyn L. Cummins, Norman B. Javitt, Kenneth S. Korach, Philip W. Shaul, et David J. Mangelsdorf. « 27-Hydroxycholesterol Is an Endogenous SERM That Inhibits the Cardiovascular Effects of Estrogen ». *Nature Medicine* 13, n° 10 (octobre 2007): 1185-92. <https://doi.org/10.1038/nm1641>.
- Uppal, Hirdesh, Simrat P. S. Saini, Antonio Moschetta, Ying Mu, Jie Zhou, Haibiao Gong, Yonggong Zhai, et al. « Activation of LXRs Prevents Bile Acid Toxicity and Cholestasis in Female Mice ». *Hepatology (Baltimore, Md.)* 45, n° 2 (février 2007): 422-32. <https://doi.org/10.1002/hep.21494>.
- Uygur, Berna, Katrina Abramo, Evgenia Leikina, Calvin Vary, Lucy Liaw, et Wen-Shu Wu. « SLUG Is a Direct Transcriptional Repressor of PTEN Tumor Suppressor ». *The Prostate* 75, n° 9 (15 juin 2015): 907-16. <https://doi.org/10.1002/pros.22974>.
- Uygur, Berna, et Wen-Shu Wu. « SLUG promotes prostate cancer cell migration and invasion via CXCR4/CXCL12 axis ». *Molecular Cancer* 10, n° 1 (10 novembre 2011): 139. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-10-139>.
- Vandamme, Niels, Geertrui Denecker, Kenneth Bruneel, Gillian Blancke, Özden Akay, Joachim Taminiau, Jordy De Coninck, et al. « The EMT Transcription Factor ZEB2 Promotes Proliferation of Primary and Metastatic Melanoma While Suppressing an Invasive, Mesenchymal-Like Phenotype ». *Cancer Research* 80, n° 14 (15 juillet 2020): 2983-95. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-2373>.
- Vedin, Lise-Lotte, Jan-Åke Gustafsson, et Knut R. Steffensen. « The Oxysterol Receptors Lxr α and Lxr β Suppress Proliferation in the Colon ». *Molecular Carcinogenesis* 52, n° 11 (2013): 835-44. <https://doi.org/10.1002/mc.21924>.
- Velho, Pedro Isaacsson, Wei Fu, Hao Wang, Nooshin Mirkheshti, Fahad Qazi, Fabiola A. S. Lima, Farah Shaukat, et al. « Wnt-Pathway Activating Mutations Are Associated with Resistance to First-Line Abiraterone and Enzalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer ». *European Urology* 77, n° 1 (1 janvier 2020): 14-21. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.05.032>.
- Verghese, Eldo T, Ruth Drury, Caroline A Green, Deborah L Holliday, Xiaomei Lu, Claire Nash, Valerie Speirs, et al. « MiR-26b Is down-Regulated in Carcinoma-Associated Fibroblasts from ER-Positive Breast Cancers Leading to Enhanced Cell Migration and Invasion ». *The Journal of Pathology* 231, n° 3 (2013): 388-99. <https://doi.org/10.1002/path.4248>.
- Verze, Paolo, Tommaso Cai, et Stefano Lorenzetti. « The Role of the Prostate in Male Fertility, Health and Disease ». *Nature Reviews. Urology* 13, n° 7 (juillet 2016): 379-86. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2016.89>.
- Vetsika, Eleni-Kyriaki, Filippas Koinis, Marianthi Gioulbasani, Despoina Aggouraki, Anna Koutoulaki, Eirini Skalidaki, Dimitris Mavroudis, Vassilis Georgoulis, et Athanasios Kotsakis. « A Circulating Subpopulation of Monocytic Myeloid-Derived Suppressor Cells as an Independent Prognostic/Predictive Factor in Untreated Non-Small Lung Cancer Patients ». *Journal of Immunology Research* 2014 (2014): 659294. <https://doi.org/10.1155/2014/659294>.
- Viennois, Emilie, Aurélien J. C. Pommier, Kévin Mouzat, Abdelkader Oumeddour, Fatim-Zohra El Hajjaji, Julie Dufour, Françoise Caira, David H. Volle, Silvere Baron, et Jean-Marc A. Lobaccaro. « Targeting Liver X Receptors in Human Health: Deadlock or Promising Trail? » *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 15, n° 2 (février 2011): 219-32. <https://doi.org/10.1517/14728222.2011.547853>.

- Villablanca, Eduardo J., Laura Raccosta, Dan Zhou, Raffaella Fontana, Daniela Maggioni, Aurora Negro, Francesca Sanvito, et al. « Tumor-Mediated Liver X Receptor-Alpha Activation Inhibits CC Chemokine Receptor-7 Expression on Dendritic Cells and Dampens Antitumor Responses ». *Nature Medicine* 16, n° 1 (janvier 2010): 98-105. <https://doi.org/10.1038/nm.2074>.
- Vogelzang, Nicholas J., Tomasz M. Beer, Winald Gerritsen, Stéphane Oudard, Pawel Wiechno, Bozena Kukielka-Budny, Vladimir Samal, et al. « Efficacy and Safety of Autologous Dendritic Cell-Based Immunotherapy, Docetaxel, and Prednisone vs Placebo in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The VIABLE Phase 3 Randomized Clinical Trial ». *JAMA Oncology* 8, n° 4 (1 avril 2022): 546-52. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.7298>.
- Volle, David H., Kévin Mouzat, Rajesha Duggavathi, Bénazir Siddeek, Pierre Déchelotte, Benoît Sion, Georges Veyssière, Mohamed Benahmed, et Jean-Marc A. Lobaccaro. « Multiple Roles of the Nuclear Receptors for Oxysterols Liver X Receptor to Maintain Male Fertility ». *Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.)* 21, n° 5 (mai 2007): 1014-27. <https://doi.org/10.1210/me.2006-0277>.
- Von Moos, Roger, et Ian Haynes. « Where Do Bone-Targeted Agents RANK in Breast Cancer Treatment? ». *Journal of Clinical Medicine* 2, n° 3 (septembre 2013): 89-102. <https://doi.org/10.3390/jcm2030089>.
- Wang, Chen, Haowei He, et Wennian Fang. « Oncogenic roles of the cholesterol metabolite 25-hydroxycholesterol in bladder cancer ». *Oncology Letters* 19, n° 6 (juin 2020): 3671-76. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11475>.
- Wang, Chunyang, Qi Chen, et Huachao Xu. « Wnt/ β -catenin signal transduction pathway in prostate cancer and associated drug resistance ». *Discover. Oncology* 12 (10 octobre 2021): 40. <https://doi.org/10.1007/s12672-021-00433-6>.
- Wang, Dawei, Guoliang Lu, Yuan Shao, et Da Xu. « MiR-182 Promotes Prostate Cancer Progression through Activating Wnt/ β -Catenin Signal Pathway ». *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie* 99 (mars 2018): 334-39. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.01.082>.
- Wang, Lei, Yonghua Lei, Yanyao Gao, Dong Cui, Qisheng Tang, Ruixiao Li, Dong Wang, Yu Chen, Bo Zhang, et He Wang. « Association of Finasteride with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Medicine* 99, n° 15 (avril 2020): e19486. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019486>.
- Wang, Li, Lili Wang, Hui Zhang, Junliang Lu, Zhiwen Zhang, Huanwen Wu, et Zhiyong Liang. « AREG mediates the epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer cells via the EGFR/ERK/NF- κ B signalling pathway ». *Oncology Reports* 43, n° 5 (mai 2020): 1558-68. <https://doi.org/10.3892/or.2020.7523>.
- . « AREG Mediates the Epithelial-mesenchymal Transition in Pancreatic Cancer Cells via the EGFR/ERK/NF- κ B Signalling Pathway ». *Oncology Reports* 43, n° 5 (mai 2020): 1558-68. <https://doi.org/10.3892/or.2020.7523>.
- Wang, Li, Huanwen Wu, Lili Wang, Junliang Lu, Huanli Duan, Xuguang Liu, et Zhiyong Liang. « Expression of Amphiregulin Predicts Poor Outcome in Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma ». *Diagnostic Pathology* 11, n° 1 (8 juillet 2016): 60. <https://doi.org/10.1186/s13000-016-0512-4>.
- Wang, Yongjun, Pamela M. Rogers, Chen Su, Gabor Varga, Keith R. Stayrook, et Thomas P. Burris. « Regulation of Cholesterologenesis by the Oxysterol Receptor, LXR α ». *The Journal of Biological Chemistry* 283, n° 39 (26 septembre 2008): 26332-39. <https://doi.org/10.1074/jbc.M804808200>.
- Wei, Juncheng, Gang Xu, Mingfu Wu, Yongtao Zhang, Qiong Li, Ping Liu, Tao Zhu, et al. « Overexpression of Vimentin Contributes to Prostate Cancer Invasion and Metastasis

- via Src Regulation ». *Anticancer Research* 28, n° 1A (2008): 327-34.
- Wilczak, Waldemar, Corinna Wittmer, Till Clauditz, Sarah Minner, Stefan Steurer, Franziska Büschek, Till Krech, et al. « Marked Prognostic Impact of Minimal Lymphatic Tumor Spread in Prostate Cancer ». *European Urology* 74, n° 3 (septembre 2018): 376-86. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.05.034>.
- Wilt, T. J., et M. K. Brawer. « The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial: A Randomized Trial Comparing Radical Prostatectomy versus Expectant Management for the Treatment of Clinically Localized Prostate Cancer ». *The Journal of Urology* 152, n° 5 Pt 2 (novembre 1994): 1910-14. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)32413-8](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)32413-8).
- Wise, Helen M., Miguel A. Hermida, et Nicholas R. Leslie. « Prostate Cancer, PI3K, PTEN and Prognosis ». *Clinical Science (London, England: 1979)* 131, n° 3 (1 février 2017): 197-210. <https://doi.org/10.1042/CS20160026>.
- Wit, Ronald de, Johann de Bono, Cora N. Sternberg, Karim Fizazi, Bertrand Tombal, Christian Wülfing, Gero Kramer, et al. « Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer ». *The New England Journal of Medicine* 381, n° 26 (26 décembre 2019): 2506-18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911206>.
- Witz, Isaac P. « The Involvement of Selectins and Their Ligands in Tumor-Progression ». *Immunology Letters* 104, n° 1-2 (15 avril 2006): 89-93. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2005.11.008>.
- Wolff, Robert F., Steve Ryder, Alberto Bossi, Alberto Briganti, Juanita Crook, Ann Henry, Jeffrey Karnes, et al. « A Systematic Review of Randomised Controlled Trials of Radiotherapy for Localised Prostate Cancer ». *European Journal of Cancer* 51, n° 16 (1 novembre 2015): 2345-67. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.019>.
- Wolk, Alicja. « Diet, Lifestyle and Risk of Prostate Cancer ». *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)* 44, n° 3 (2005): 277-81. <https://doi.org/10.1080/02841860510029572>.
- Wu, Hong Min, Tae Hyun Kim, Ayoung Kim, Ja Hyun Koo, Min Sung Joo, et Sang Geon Kim. « Liver X Receptor α -Induced Cannabinoid Receptor 2 Inhibits Ubiquitin-Specific Peptidase 4 Through miR-27b, Protecting Hepatocytes From TGF- β ». *Hepatology Communications* 3, n° 10 (2019): 1373-87. <https://doi.org/10.1002/hep4.1415>.
- Xiang, Lisha, et Daniele M. Gilkes. « The Contribution of the Immune System in Bone Metastasis Pathogenesis ». *International Journal of Molecular Sciences* 20, n° 4 (25 février 2019): 999. <https://doi.org/10.3390/ijms20040999>.
- Xu, Junjun, Michael Goodman, Ahemdin Jemal, et Stacey A. Fedewa. « Prostate Cancer Prognostic Factors Among Asian Patients Born in the US Compared to Those Born Abroad ». *Journal of Immigrant and Minority Health* 17, n° 3 (juin 2015): 625-31. <https://doi.org/10.1007/s10903-014-0023-x>.
- Xu, Qin, Mingang Ying, Guilin Chen, Ang Lin, Yunqing Xie, Noriyuki Ohara, et Dongmei Zhou. « ADAM17 Is Associated with EMMPRIN and Predicts Poor Prognosis in Patients with Uterine Cervical Carcinoma ». *Tumour Biology: The Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine* 35, n° 8 (août 2014): 7575-86. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-1990-1>.
- Xu, Qixia, Qilai Long, Dexiang Zhu, Da Fu, Boyi Zhang, Liu Han, Min Qian, et al. « Targeting Amphiregulin (AREG) Derived from Senescent Stromal Cells Diminishes Cancer Resistance and Averts Programmed Cell Death 1 Ligand (PD-L1)-Mediated Immunosuppression ». *Aging Cell* 18, n° 6 (décembre 2019): e13027. <https://doi.org/10.1111/accel.13027>.
- Yadavalli, S., S. Jayaram, S. S. Manda, A. K. Madugundu, D. S. Nayakanti, T. Z. Tan, R. Bhat, et al. « Data-Driven Discovery of Extravasation Pathway in Circulating Tumor Cells ». *Scientific Reports* 7 (6 mars 2017): 43710. <https://doi.org/10.1038/srep43710>.
- Yamaguchi, Tomoya, Hidemasa Goto, Tomoya Yokoyama, Herman Silljé, Anja Hanisch,

- Andreas Uldschmid, Yasushi Takai, Takashi Oguri, Erich A. Nigg, et Masaki Inagaki. « Phosphorylation by Cdk1 induces Plk1-mediated vimentin phosphorylation during mitosis ». *Journal of Cell Biology* 171, n° 3 (31 octobre 2005): 431-36. <https://doi.org/10.1083/jcb.200504091>.
- Yamamoto, Takashi, Hitoshi Shimano, Noriyuki Inoue, Yoshimi Nakagawa, Takashi Matsuzaka, Akimitsu Takahashi, Naoya Yahagi, et al. « Protein Kinase A Suppresses Sterol Regulatory Element-Binding Protein-1C Expression via Phosphorylation of Liver X Receptor in the Liver ». *The Journal of Biological Chemistry* 282, n° 16 (20 avril 2007): 11687-95. <https://doi.org/10.1074/jbc.M611911200>.
- Yee, David S., Yaxiong Tang, Xuesen Li, Zhongbo Liu, Yi Guo, Samia Ghaffar, Peter McQueen, et al. « The Wnt Inhibitory Factor 1 Restoration in Prostate Cancer Cells Was Associated with Reduced Tumor Growth, Decreased Capacity of Cell Migration and Invasion and a Reversal of Epithelial to Mesenchymal Transition ». *Molecular Cancer* 9 (23 juin 2010): 162. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-9-162>.
- Yeewa, Ranchana, Aya Naiki-Ito, Taku Naiki, Hiroyuki Kato, Shugo Suzuki, Teera Chewonarin, et Satoru Takahashi. « Hexane Insoluble Fraction from Purple Rice Extract Retards Carcinogenesis and Castration-Resistant Cancer Growth of Prostate Through Suppression of Androgen Receptor Mediated Cell Proliferation and Metabolism ». *Nutrients* 12, n° 2 (20 février 2020): 558. <https://doi.org/10.3390/nu12020558>.
- Yokoyama, Kazuhiro, Nobuyuki Kamata, Ryoichi Fujimoto, Satoshi Tsutsumi, Mayumi Tomonari, Masayuki Taki, Hiroyoshi Hosokawa, et Masaru Nagayama. « Increased Invasion and Matrix Metalloproteinase-2 Expression by Snail-Induced Mesenchymal Transition in Squamous Cell Carcinomas ». *International Journal of Oncology* 22, n° 4 (avril 2003): 891-98.
- Yu, Evan Y., Michael P. Kolinsky, William R. Berry, Margitta Retz, Loic Mourey, Josep M. Piulats, Leonard J. Appleman, et al. « Pembrolizumab Plus Docetaxel and Prednisone in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Long-Term Results from the Phase 1b/2 KEYNOTE-365 Cohort B Study ». *European Urology* 82, n° 1 (juillet 2022): 22-30. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.02.023>.
- Zaorsky, Nicholas G., Brian J. Davis, Paul L. Nguyen, Timothy N. Showalter, Peter J. Hoskin, Yasuo Yoshioka, Gerard C. Morton, et Eric M. Horwitz. « The Evolution of Brachytherapy for Prostate Cancer ». *Nature Reviews. Urology* 14, n° 7 (30 juin 2017): 415-39. <https://doi.org/10.1038/nrur.2017.76>.
- « ZEB1 enhances transendothelial migration and represses the epithelial phenotype of prostate cancer cells - PubMed », 11 septembre 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19225155/>.
- Zelcer, Noam, Cynthia Hong, Rima Boyadjian, et Peter Tontonoz. « LXR Regulates Cholesterol Uptake through Idol-Dependent Ubiquitination of the LDL Receptor ». *Science (New York, N.Y.)* 325, n° 5936 (3 juillet 2009): 100-104. <https://doi.org/10.1126/science.1168974>.
- Zhang, H., C. Yu, J. Dai, JM. Keller, A. Hua, JL. Sottnik, G. Shelley, et al. « Parathyroid hormone-related protein inhibits DKK1 expression through c-Jun-mediated inhibition of β -Catenin activation of the DKK1 promoter in prostate cancer ». *Oncogene* 33, n° 19 (8 mai 2014): 2464-77. <https://doi.org/10.1038/onc.2013.203>.
- Zhang, Lin, Jing Sun, Bin Wang, Ji-Chen Ren, Wei Su, et Tian Zhang. « MicroRNA-10b Triggers the Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) of Laryngeal Carcinoma Hep-2 Cells by Directly Targeting the E-Cadherin ». *Applied Biochemistry and Biotechnology* 176, n° 1 (mai 2015): 33-44. <https://doi.org/10.1007/s12010-015-1505-6>.

- Zhang, Pu, Changjin Huang, Changliang Fu, Yang Tian, Yijuan Hu, Bochu Wang, Amy Strasner, Yang Song, et Erqun Song. « Cordycepin (3'-deoxyadenosine) suppressed HMGA2, Twist1 and ZEB1-dependent melanoma invasion and metastasis by targeting miR-33b ». *Oncotarget* 6, n° 12 (13 mars 2015): 9834-53.
- Zhang, Rong-Hua, Jin-Ping Huang, Jing-Wu Li, Ya-Qi Li, Xiao-Yan Cui, Ya-Nan Xiong, Yan-Kun Liu, et Guang-Ling Zhang. « [ZEB2 Regulates the Migration and Invasion of PANC-1 Pancreatic Cancer Cells: An Experimental Study] ». *Sichuan Da Xue Xue Bao. Yi Xue Ban = Journal of Sichuan University. Medical Science Edition* 54, n° 3 (mai 2023): 558-64. <https://doi.org/10.12182/20230560503>.
- Zhang, Xiaoyan, Jia Liu, Wen Su, Jing Wu, Chunjong Wang, Xiaomu Kong, Jan-Åke Gustafsson, Jie Ding, Xiaosong Ma, et Youfei Guan. « Liver X Receptor Activation Increases Hepatic Fatty Acid Desaturation by the Induction of SCD1 Expression through an LXR α -SREBP1c-Dependent Mechanism ». *Journal of Diabetes* 6, n° 3 (mai 2014): 212-20. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12081>.
- Zhang, Zhuangzhuang, Lijun Cheng, Jie Li, Elia Farah, Nadia M. Atallah, Pete E. Pascuzzi, Sanjay Gupta, et Xiaoqi Liu. « Inhibition of the Wnt/ β -Catenin Pathway Overcomes Resistance to Enzalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer ». *Cancer Research* 78, n° 12 (15 juin 2018): 3147-62. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-3006>.
- Zhao, Jia-Hui, Yong Luo, Yong-Guang Jiang, Da-Lin He, et Chun-Ting Wu. « Knockdown of β -Catenin through shRNA Cause a Reversal of EMT and Metastatic Phenotypes Induced by HIF-1 α ». *Cancer Investigation* 29, n° 6 (juillet 2011): 377-82. <https://doi.org/10.3109/07357907.2010.512595>.
- Zhao, Lei, Xin Li, Na Song, Aodi Li, Kezuo Hou, Xiujuan Qu, Xiaofang Che, et Yunpeng Liu. « Src Promotes EGF-Induced Epithelial-to-Mesenchymal Transition and Migration in Gastric Cancer Cells by Upregulating ZEB1 and ZEB2 through AKT ». *Cell Biology International* 42, n° 3 (mars 2018): 294-302. <https://doi.org/10.1002/cbin.10894>.
- Zhao, Yuanyuan, Jing Ma, Yanling Fan, Zhiyong Wang, Ran Tian, Wei Ji, Fei Zhang, et Ruifang Niu. « TGF- β Transactivates EGFR and Facilitates Breast Cancer Migration and Invasion through Canonical Smad3 and ERK/Sp1 Signaling Pathways ». *Molecular Oncology* 12, n° 3 (mars 2018): 305-21. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12162>.
- Zheng, Yu, Hong Zhou, Colette Fong-Yee, James R. K. Modzelewski, Markus J. Seibel, et Colin R. Dunstan. « Bone Resorption Increases Tumour Growth in a Mouse Model of Osteosclerotic Breast Cancer Metastasis ». *Clinical & Experimental Metastasis* 25, n° 5 (2008): 559-67. <https://doi.org/10.1007/s10585-008-9172-4>.
- Zhu, Hanneng, Michal Mazor, Yoshiaki Kawano, Marjorie M. Walker, Hing Y. Leung, Kelly Armstrong, Jonathan Waxman, et Robert M. Kypka. « Analysis of Wnt Gene Expression in Prostate Cancer: Mutual Inhibition by WNT11 and the Androgen Receptor ». *Cancer Research* 64, n° 21 (1 novembre 2004): 7918-26. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-2704>.
- Zwarts, Irene, Tim van Zutphen, Janine K. Kruit, Weilin Liu, Maaïke H. Oosterveer, Henkjan J. Verkade, N. Henriette Uhlenhaut, et Johan W. Jonker. « Identification of the Fructose Transporter GLUT5 (SLC2A5) as a Novel Target of Nuclear Receptor LXR ». *Scientific Reports* 9, n° 1 (26 juin 2019): 9299. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45803-x>.

