

[Role of PPARgamma in the control of prostate cancer growth: a new approach for therapy]

Jean-Sébastien Annicotte, Stéphane Culine, Lluís Fajas

► **To cite this version:**

Jean-Sébastien Annicotte, Stéphane Culine, Lluís Fajas. [Role of PPARgamma in the control of prostate cancer growth: a new approach for therapy]. Bulletin du Cancer, John Libbey Eurotext, 2007, 94 (2), pp.135-7. inserm-00145713

HAL Id: inserm-00145713

<https://www.hal.inserm.fr/inserm-00145713>

Submitted on 1 Feb 2008

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Rôle de PPAR γ dans la croissance du cancer de la prostate :
de nouvelles pistes thérapeutiques.**

Jean-Sébastien Annicotte, Stéphane Culine, et Lluís Fajas

**Role of PPAR γ in the control of prostate cancer growth. A
new approach for therapy.**

Inserm, U834, Laboratoire de Métabolisme et Cancer, F-34298 Montpellier, France ; Centre Hospitalier Universitaire , F-34000 Montpellier, France ; CRCM, CRLC Val d'Aurelle, F-34298 Montpellier, France

Running title : PPAR γ et cancer de la prostate

Mots clé: PPAR γ , récepteur nucléaire, cancer, prostate

Keywords: PPAR γ , nuclear receptor, cancer, prostate

Correspondence :

Lluís Fajas

CRCM-CRLC Val d'Aurelle. Parc Euromedecine

34298 Montpellier cedex 05. France

l.fajas@valdorel.fnclcc.fr

Résumé

Des nouvelles stratégies thérapeutiques pour traiter le cancer de la prostate résistant à la thérapie hormonale sont nécessaires. PPAR γ est membre de la famille des récepteurs nucléaires. Il exerce un rôle primordial dans la régulation du métabolisme, la prolifération, la différenciation, et l'apoptose. Le traitement des cellules dérivées de cancers de la prostate avec des agonistes PPAR γ entraîne un arrêt de la croissance cellulaire. Chez l'homme, des essais thérapeutiques ont été réalisés sur des patients atteints de cancer de la prostate. Ces résultats montrent qu'aucune amélioration n'est observée chez ces patients traités par des agonistes PPAR γ . Il paraît donc que l'activation de PPAR γ par ses ligands n'est pas suffisante pour contrôler la croissance tumorale. Nous avons récemment montré que les inhibiteurs des HDAC activent PPAR γ en synergie avec ses agonistes. L'ensemble de ces résultats laisse penser que PPAR γ est inactivé par des HDAC "en amont" de sa régulation par des ligands dans le cancer de la prostate. Une combinaison des traitements avec des inhibiteurs des HDAC, et des agonistes PPAR γ , est efficace dans l'inhibition de la croissance tumorale chez la souris. De plus, ce traitement entraîne une diminution de la capacité invasive des cellules cancéreuses, par une augmentation de l'expression du gène de l'E-cadherine.

Summary

In several cases of prostate cancer, resistance to hormonal therapies is observed. Alternative therapeutic strategies for the treatment of prostate cancer are of great interest. Participation of the nuclear receptor PPAR γ in the physiopathology of the prostate, in particular in prostate cancer has been recently studied. PPAR γ is a member of the hormone nuclear receptor superfamily. As for most members of the family, its activity is regulated by ligands. PPAR γ has been shown to be

over-expressed in several cancers, including prostate cancer. *In vitro* and *in vivo* studies have demonstrated anti-proliferative and pro-apoptotic actions of the PPAR γ agonists thiazolidinediones, suggesting that PPAR γ could be a promising therapeutic target for the treatment of cancer. No effects of PPAR γ agonists have been observed, however, in a large randomized clinical trial in the “rising PSA” group of prostate cancer patients. This suggests that PPAR γ activity is controlled by other factors, in addition to its ligands, in prostate cancer. We have shown that PPAR γ activity is repressed by HDACs. Moreover, PPAR γ activity is enhanced in the presence of HDAC inhibitors. A combination treatment using HDAC inhibitors and PPAR γ agonists results in growth arrest of prostate tumors in mice. Furthermore, the combination therapy inhibits invasion of prostate cancer cells *in vivo*, through upregulation of the expression of the E-cadherin gene.

Excepté la chirurgie, la thérapie la plus couramment utilisée pour traiter le cancer de la prostate est basée sur l'inactivation du récepteur aux androgènes. En effet, la croissance des tumeurs est, à l'origine, dépendante des androgènes. Ces hormones exercent leur effet *via* l'activation du récepteur aux androgènes (AR), un membre de la famille des récepteurs nucléaires hormonaux. En effet, dans la prostate adulte, AR régule l'expression de gènes impliqués dans la division et la prolifération des cellules épithéliales [1]. Les androgènes participent également à d'autres aspects du métabolisme cellulaire de la prostate, comme par exemple la biosynthèse des lipides. Ils contrôlent également la production de protéines sécrétées dont l'expression est spécifique de la prostate, comme l'antigène spécifique de la prostate (PSA) [1]. Si le cancer de la prostate est hormono-dépendant, une thérapie anti-androgène se traduit par une régression de la tumeur, probablement en inhibant la transcription des gènes cibles d'AR. Cependant, cette réponse n'est que temporaire et beaucoup de patients développent à nouveau un cancer de la prostate dit androgéno-indépendant, dont le pronostic vital reste faible (pour revue, voir [2]). C'est pourquoi le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques pour traiter le cancer de la prostate s'avère nécessaire.

Un autre membre de la famille de récepteurs nucléaires est PPAR γ . Les PPARs (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*) sont des facteurs de transcription activés par des dérivés d'acides gras. Ils exercent un rôle primordial dans la régulation du métabolisme lipidique, mais interviennent également dans les processus de prolifération, de différenciation et de mort cellulaire [3]. Nos recherches se focalisent essentiellement sur PPAR γ , un membre de la famille des PPARs. PPAR γ est activé par les dérivés de la prostaglandine J2 qui constituent des ligands naturels, mais aussi par des ligands synthétiques comme les thiazolidinediones anti-diabétiques

telle que la rosiglitazone. Les PPARs activés forment des hétérodimères avec les récepteurs de l'acide 9-cis rétinoïque (RXR) et se fixent sur des éléments de réponse spécifiques de l'ADN, consistant en des répétitions directes du motif hexamérique de reconnaissance des récepteurs nucléaires espacées par 1 nucléotide, et conduisant ainsi à une modification spécifique de l'expression de leurs gènes cibles. Par cette régulation génique, PPAR γ joue un rôle primordial au cours de différents processus physiologiques:

i) PPAR γ est un des acteurs centraux de la différenciation adipocytaire *via* le contrôle qu'il exerce sur l'expression de nombreux gènes adipocytaires tels que LPL (Lipoprotéine Lipase), ACS (Acetyl-CoA Synthase), FAS (Fatty Acid Synthase). La stimulation de son activité transcriptionnelle par des ligands synthétiques ou naturels facilite l'adipogénèse.

ii) Le fait que certains agents anti-diabétiques soient aussi des activateurs de PPAR γ suggère que ce récepteur joue également un rôle dans l'homéostasie du glucose. De ce fait, l'activation de PPAR γ se traduit par une diminution de la production de TNF α par les adipocytes et une redistribution de certains acides gras libres au niveau adipocytaire et musculaire, deux évènements ayant une influence directe sur la réponse insulino-dépendante de l'organisme.

iii) PPAR γ pourrait aussi être impliqué dans la modulation de la réponse inflammatoire médiée par les macrophages. En effet, la stimulation de l'activité de PPAR γ dans ces cellules provoque une inhibition de la synthèse de nombreuses cytokines et de facteurs de transcription comme AP1, STAT, et NF κ b. Les mécanismes moléculaires sous-tendants ces effets de PPAR γ ne sont pas encore élucidés. L'expression de PPAR γ est également fortement augmentée lors de la différenciation des macrophages.

iv) Il a été montré que l'activation de PPAR γ pouvait conduire le processus de différenciation des adipocytes et des cellules du côlon jusqu'à un point terminal de différenciation et induire

l'apoptose. Il est d'ailleurs intéressant de noter que le traitement de lignées cellulaires dérivées de cancers de la prostate avec des agonistes de PPAR γ , entraîne un arrêt de la croissance cellulaire. De plus, PPAR γ est fortement exprimé dans les tumeurs de la prostate. Chez l'homme, des études cliniques avec des agonistes PPAR γ ont été réalisées sur de patients atteints d'un cancer de la prostate. Dans une première étude, sur un nombre réduit des patients, une diminution des taux de PSA (prostate specific antigen) de plus de 50% a été observée chez l'un de ces patients alors que chez les autres, une stabilisation de ces taux mais également de la progression de la maladie a été obtenue [4]. Par contre, dans une étude à plus grande échelle, aucune amélioration n'est observée chez ces patients traités par des agonistes PPAR γ [5]. Cependant, la validité de cette dernière étude est mise en question puisqu'un taux de réponse de 40% a été observé chez des patients traités avec du placebo. L'ensemble de ces résultats laisse penser, néanmoins, que l'activation de PPAR γ par ses ligands n'est pas suffisante pour contrôler voire inhiber la croissance tumorale. Une hypothèse intéressante serait que PPAR γ est inactivé "en amont" de ses agonistes. En effet, nos études montrent que l'activité PPAR γ est contrôlée par les histone deacétylases (HDAC), même en la présence de ligands PPAR γ [6, 7]. Nous avons démontré au laboratoire que PPAR γ est complexé avec les HDAC, réprimant ainsi son activité transcriptionnelle. Pour aboutir à une pleine activation de PPAR γ , nous avons montré qu'il est nécessaire d'inhiber l'activité des HDAC. De plus, nous avons observé que les effets de PPAR γ dans le contrôle de la prolifération des cellules tumorales étaient fortement augmentés en présence d'inhibiteurs des HDAC, et cela dans des lignées cellulaires et dans des modèles animaux de cancer de la prostate [8]. De façon intéressante, nous avons mis en évidence une augmentation de l'expression d'un certain nombre des gènes ayant un rôle protecteur contre le cancer. L'un de ces gènes, la E-cadherine voit son expression fortement augmentée dans les tumeurs traitées avec l'agoniste PPAR γ (pioglitazone,

Pio) et l'inhibiteur de HDAC (acide valproïque, Val). De plus, nous montrons que la E-cadherine est un gène cible direct de PPAR γ [8]. Mais, contrairement à d'autres gènes cibles de PPAR γ , comme la protéine de transport des acides gras aP2, la E-cadhérine est stimulée par PPAR γ seulement en la présence des inhibiteurs des HDAC. Cette spécificité de régulation est probablement la conséquence d'une composition différentielle de cofacteurs associés à PPAR γ sur cette classe particulière de gènes cibles (figure 1). En cohérence avec l'augmentation de l'expression de la E-cadherine, nous avons observé que la capacité d'invasion osseuse des cellules de cancer de la prostate est diminuée dans les souris traitées avec Pio et Val [8].

D'autres voies de signalisation pourraient aussi interférer avec l'activation de PPAR γ . C'est le cas pour la voie des EGFR. En effet, les inhibiteurs de la voie des EGFR ont aussi un effet positif sur l'activation de PPAR γ [9, 10]. On peut donc envisager une combinaison de traitements associant des inhibiteurs des HDAC, des agonistes PPAR γ et des inhibiteurs des EGFR. Avec ce traitement, nous pourrions obtenir une inhibition de la croissance tumorale, non seulement suite à une super activation de PPAR γ , mais aussi grâce aux effets propres des inhibiteurs des HDAC et des EGFR. Ces études sont actuellement en cours.

Bibliographie

1. Nelson PS, Clegg N, Arnold H, Ferguson C, Bonham M, White J, Hood L, Lin B: The program of androgen-responsive genes in neoplastic prostate epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(18):11890-11895.
2. Feldman BJ, Feldman D: The development of androgen-independent prostate cancer. *Nat Rev Cancer* 2001; 1(1):34-45.

3. Fajas L, Debril MB, Auwerx J: Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma: from adipogenesis to carcinogenesis. *J Mol Endocrinol* 2001; 27(1):1-9.
4. Mueller E, Smith M, Sarraf P, Kroll T, Aiyer A, Kaufman DS, Oh W, Demetri G, Figg WD, Zhou XP *et al*: Effects of ligand activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in human prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97(20):10990-10995.
5. Smith MR, Manola J, Kaufman DS, George D, Oh WK, Mueller E, Slovin S, Spiegelman B, Small E, Kantoff PW: Rosiglitazone versus placebo for men with prostate carcinoma and a rising serum prostate-specific antigen level after radical prostatectomy and/or radiation therapy. *Cancer* 2004; 101(7):1569-1574.
6. Fajas L, Egler V, Reiter R, Hansen J, Kristiansen K, Miard S, Auwerx J: The retinoblastoma-histone deacetylase 3 complex inhibits the peroxisome proliferator-activated receptor gamma and adipocyte differentiation. *Developmental Cell* 2002; 3:903-910.
7. Fajas L, Egler V, Reiter R, Miard S, Lefebvre AM, Auwerx J: PPARgamma controls cell proliferation and apoptosis in an RB-dependent manner. *Oncogene* 2003; 22(27):4186-4193.
8. Annicotte JS, Iankova I, Miard S, Fritz V, Sarruf D, Abella A, Berthe ML, Noel D, Pillon A, Iborra F *et al*: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma regulates E-cadherin expression and inhibits growth and invasion of prostate cancer. *Mol Cell Biol* 2006; 26(20):7561-7574.
9. Yang Z, Bagheri-Yarmand R, Balasenthil S, Hortobagyi G, Sahin AA, Barnes CJ, Kumar R: HER2 regulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma)

expression and sensitivity of breast cancer cells to PPARgamma ligand therapy. *Clin Cancer Res* 2003; 9(8):3198-3203.

10. Hedvat M, Jain A, Carson DA, Leoni LM, Huang G, Holden S, Lu D, Corr M, Fox W, Agus DB: Inhibition of HER-kinase activation prevents ERK-mediated degradation of PPARgamma. *Cancer Cell* 2004; 5(6):565-574.

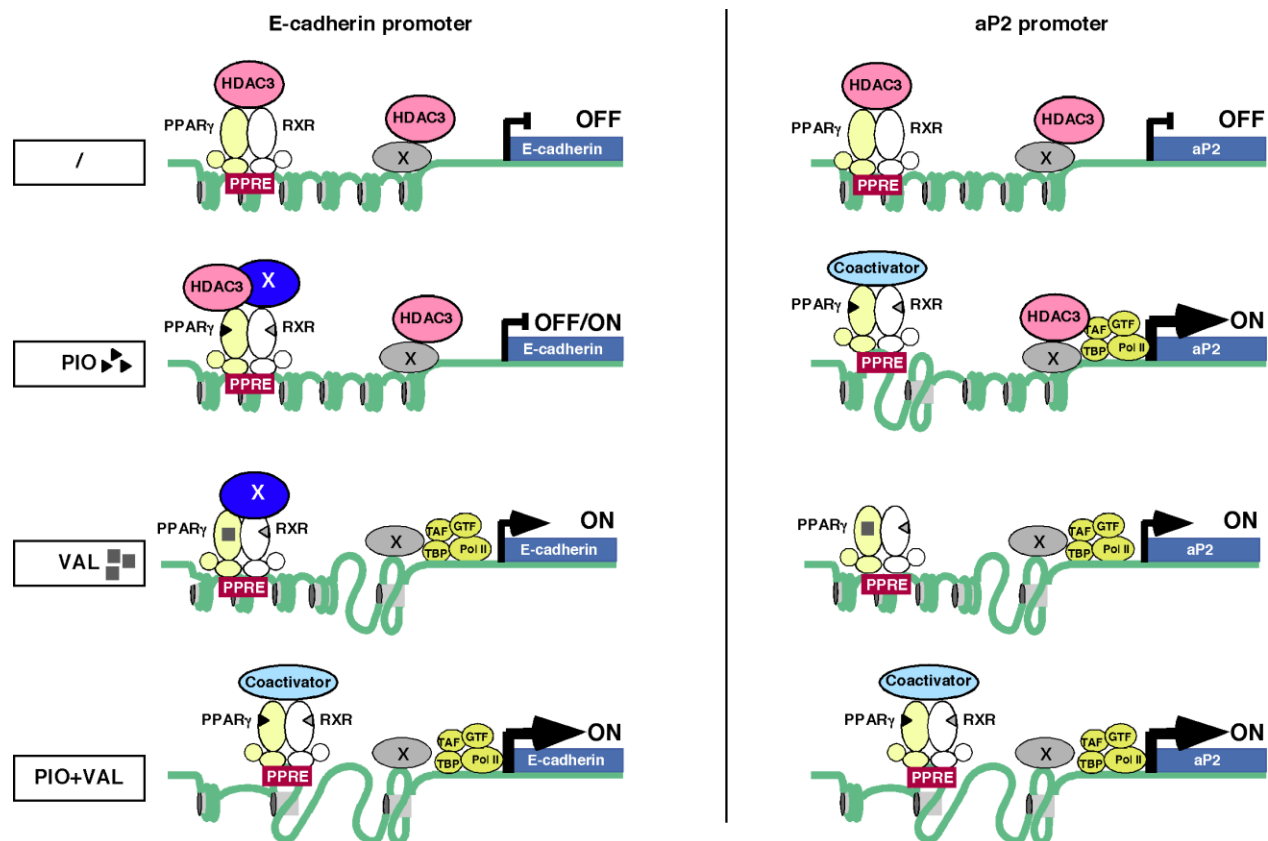


Figure 1. Modèle de régulation différentielle de deux classes des gènes cibles de PPAR γ . Dans le promoteur de la E-cadherine, en présence de Pio, PPAR γ recrute les HDACs associés à un cofacteur X. Alors que dans le cas du promoteur aP2, PPAR γ recrute des coactivateurs qui facilitent la transcription du gène aP2. C'est seulement en la présence de Pio et Val que des coactivateurs sont recrutés sur le promoteur de la E-cadherine. PPRE (*Peroxisome Proliferator Response Element*) est la séquence du promoteur spécifique à la fixation du couple PPAR-RXR. TAF, GTF, TBP et Pol II forment le complexe protéique nécessaire à l'activité polymérase.