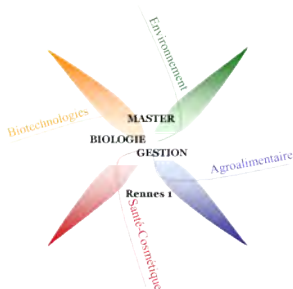


Synthèse bibliographique : Les effets de la génistéine sur le cancer de la prostate

Auteur : Laetitia Kerjean

Tuteur : Pr Josiane Cillard
Laboratoires de Biologie Cellulaires et Végétales
EA 1274 « Mouvements, Sports et Santé »
Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques



Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mon tuteur, le Pr Josiane CILLARD, pour son encadrement et sa disponibilité tout au long de ce travail de synthèse bibliographique.

Je souhaite également remercier Monsieur Théo EFSTATHIOU pour avoir accepté de me rencontrer et m'éclairer sur certains points de mon sujet.

Enfin, je remercie le Pr Marie-Andrée ESNAULT pour ses conseils concernant la recherche bibliographique et la rédaction de ce rapport.

Les effets de la génistéine sur le cancer de la prostate

L. Kerjean

Master de Biologie-Gestion, Université Rennes 1, avenue du Général Leclerc, 35700 Rennes.

Résumé

Plusieurs études épidémiologiques ont prouvé que certains facteurs diététiques peuvent réguler le processus de la carcinogénèse. La génistéine, ou 4',5,7-trihydroxyisoflavone est une molécule naturellement très présente dans les produits à base de soja. L'intérêt de la génistéine s'est développé suite à des études épidémiologiques qui ont liées sa consommation à une incidence diminuée du cancer de la prostate.

De nombreuses études in vitro ont mis en évidence des mécanismes qui pourraient exister chez l'homme. Cependant, elles ne prennent pas en compte les interactions entre les cellules et le métabolisme de la génistéine. Cette synthèse se concentre donc sur les effets et mécanismes observés in vivo.

A des doses équivalentes à une consommation de 25 à 50 mg/jour chez l'homme, la génistéine diminue la prolifération cellulaire et les métastases et stimule l'apoptose. Il faut noter que la génistéine ne semblerait pas prévenir l'initiation de la carcinogénèse mais retarderait le développement des cancers faiblement différenciés.

Ces effets sont liés à de nombreux mécanismes : diminution de l'expression des récepteurs aux oestrogènes, aux androgènes et aux facteurs de croissance EGF et IGF. La génistéine favorise également l'adhésion cellulaire, module la voie NFkB et inhibe la voie de survie cellulaire Akt via l'activation de PTEN.

Peu ou pas d'effets secondaires de nature oestrogéniques ont été observés chez l'homme suite à la supplémentation en génistéine. Cependant, des études récentes montrent que lorsque le cancer de la prostate est déclaré, la génistéine aurait un effet biphasique. Aux plus faibles doses, elle stimulerait la croissance des cellules via l'activation indirecte de la télomérase et induirait une progression agressive du cancer de la prostate en agissant sur l'ostéopontine. Ainsi, au lieu d'avoir des effets bénéfiques, certaines concentrations en génistéine pourraient avoir des effets délétères chez les personnes atteintes du cancer de la prostate.

Sommaire

Introduction.....	5
1. Présentation de la génistéine.....	6
2. Les effets de la génistéine observés in vivo sur le cancer de la prostate.....	9
3. Les mécanismes d'action.....	17
a. Effets sur les hormones stéroïdes et leurs récepteurs	17
b. Effets sur les voies de signalisation des facteurs de croissance	19
c. Action sur l'apoptose : voie PTEN/PI3K/Akt.....	21
d. Action sur l'adhésion cellulaire	22
e. Modulation de la voie NFkB.....	24
f. Interactions entre les différentes voies.....	24
4. Les risques d'effets secondaires de la génistéine.....	25
a. Effets secondaires oestrogéniques chez l'homme.....	25
b. Effets biphasiques de la génistéine	26
Conclusion	28

Table des illustrations

Figure 1 : Structure moléculaire de la génistéine.....	6
Figure 2 : Structure moléculaire du 17 β -oestradiol.....	7
Figure 3 : Structure moléculaire de la génistine.....	7
Figure 4 : Métabolisme de la génistéine.....	8
Tableau 1 : Caractéristiques principales des études réalisées sur les modèles animaux	15
Figure 5 : Action de la génistéine sur la voie PTEN/PI3K/Akt.....	22
Figure 6 : Mécanismes d'action de la génistéine sur l'inhibition du détachement cellulaire	23
Figure 7 : Interactions entre les voies NF κ B et PTEN/PI3K/Akt.....	25

Introduction

Le cancer de la prostate est la deuxième cause de mortalité par cancer chez l'homme, causant plus de 9200 décès par an en France (AFSSA, 2008). Des études épidémiologiques ont prouvé que certains facteurs diététiques peuvent réguler les processus de la carcinogénèse comme l'initiation, la promotion et la progression de nombreux types de cancers chez l'homme (Kelloff et al., 1994 dans Sarkar et Li, 2002). La consommation d'isoflavones de soja a notamment été mise en relation avec un risque plus faible de développer le cancer de la prostate (Kurahashi et al., 2008).

La génistéine, ou 4',5,7-trihydroxyisoflavone est une petite molécule, naturellement très présente dans les produits à base de soja (Messina et al., 2006 dans Pavese et al., 2010). Les personnes ayant un régime à base de soja ont des concentrations plasmatiques plus élevées en génistéine que ceux qui ont un régime à base de viande rouge. L'intérêt de la génistéine s'est développé suite à des études épidémiologiques qui lient la consommation de génistéine à une incidence plus faible de plusieurs types de cancers, en particulier le cancer de la prostate (Adlercreutz et al., 1993 dans Bektic et al., 2005).

De nombreuses études ont analysé les effets de la génistéine sur les cellules cancéreuses prostatiques *in vitro*. Ces études sont des modèles importants qui permettent d'envisager des mécanismes d'actions qui existeraient chez l'homme. Cependant, ces études ne prennent pas en compte le métabolisme intestinal et hépatique de la génistéine ainsi que les interactions intercellulaires.

Cette synthèse se concentrera donc sur les effets et les mécanismes de la génistéine sur le cancer de la prostate observés *in vivo*, avec les modèles animaux et humains.

Cette synthèse présente tout d'abord les principales caractéristiques de la génistéine ayant une influence sur ses effets, et notamment ses caractéristiques structurelles et métaboliques. Une seconde partie analysera les effets de la génistéine observés dans les études *in vivo* avant de développer les différents mécanismes à l'origine de son action biologique. Enfin, nous étudierons les effets secondaires éventuels et les risques que la consommation de génistéine peut entraîner chez les hommes présentant un cancer de la prostate.

I. Présentation de la génistéine

A. La génistéine et ses principales sources

La génistéine a été isolée par Perkin et Newbury en 1899 du Genêt des Teinturiers (*Genista tinctoria* L.) (Perkin et al., 1899 dans Pavese et al., 2010). Ce composé naturel est un membre de la branche des isoflavones de la famille des flavonoïdes (Andersen et al., 2006 dans Pavese et al., 2010).

Les isoflavones sont principalement limitées à la sous-famille des Papilionoideae des Leguminosae (Dixon et Ferreira, 2002). Le soja est une source riche en isoflavones et contient approximativement 2g d'isoflavones par kg de poids frais (Reinli et al., 1996 dans Bektic et al., 2005).

Un nombre important d'isoflavones a été identifié des plantes, mais leurs principaux représentants sont la daidzéine et la génistéine (Bektic et al., 2005). 1 gramme de protéines de soja contient environ 150 µg de daidzéine et 250 µg de génistéine. Les produits à base de soja hautement transformés comme le miso et la sauce soja contiennent de plus faible quantité de génistéine que le tofu, la principale source d'isoflavones dans le régime asiatique (Dixon et Ferreira, 2002). La génistéine est donc dérivée principalement du soja mais aussi d'autres légumes comme les pois, lentilles ou haricot (Perabo et al., 2002).

B. Structure moléculaire de la génistéine

La génistéine, 4', 5, 7-trihydroxyisoflavone ($C_{15}H_{10}O_5$) est une molécule plane (Dalu et al., 1998) avec la structure de base d'un composé isoflavone : un noyau flavone composé de 2 cercles benzène A et B reliés par un hétérocycle pyrane (figure 1)(Dixon et Ferreira, 2002).

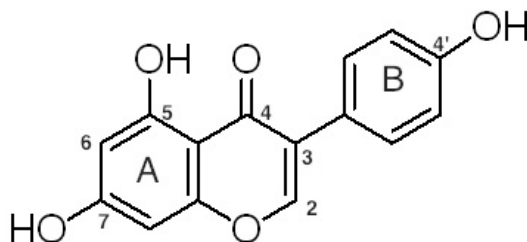


Figure 1 : Structure moléculaire de la génistéine

La génistéine appartient à la famille des polyphénols car elle possède de nombreux groupes hydroxyles, ce qui lui confère une activité antioxydante significative (Pavese et al., 2010). La génistéine protège les cellules contre les espèces activées de l'oxygène (ROS) en éliminant les radicaux libres et en réduisant l'expression des gènes liés à la réponse au stress (Ruiz-Larrea et al., 1997 dans Sarkar et Li, 2002).

Ses caractéristiques structurales lui confèrent la capacité d'agir comme un faible mimétique oestrogénique, ce qui a abouti à sa classification comme phyto-oestrogènes (Matsumura et al., 2005 dans Pavese et al., 2010). En effet, la génistéine possède un poids moléculaire quasiment similaire au 17-β-oestradiol (270.24 vs. 272.38 g.mol⁻¹). De plus, la distance (environ 11.5 Å)

entre les groupes phénoliques C7 et C4' permet une liaison optimale de la génistéine aux récepteurs à oestrogènes, puisqu'ils ont une position très similaire sur le noyau oestradiol (figure 2) (Dixon et Ferreira, 2002). La génistéine imite donc le noyau A du 17- β -oestradiol et le groupe hydroxyle C7 lui permet de se lier aux récepteurs à oestrogènes (Pike et al., 1999 dans Pavese et al., 2010).

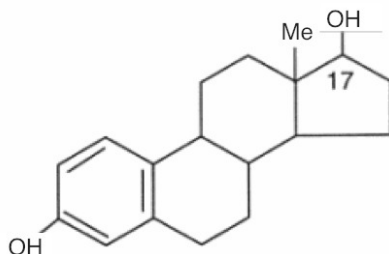


Figure 2 : Structure moléculaire du 17 β -oestradiol

La génistéine possède *in vitro* une activité agoniste pour les 2 sous-types de récepteurs à oestrogènes, ER α et ER β , mais son affinité pour ER β est considérablement plus grande que pour ER α , avec des affinités de liaison de 8,4 nmol/l et 145 nmol/l respectivement (Kuiper et al., 1998 dans Steiner et al., 2005).

C. Consommation de génistéine

Dans les pays asiatiques, la consommation d'isoflavones est de 25 à 50 mg/jour avec un maximum de 100 mg/jour pour les hommes âgés japonais. Les américains et les européens en consomment seulement quelques mg par jour (Messina et al., 2006 dans Steiner et al., 2008).

Une étude sur l'administration à long terme de trèfle rouge à des doses correspondant à environ 80 mg d'isoflavones par jour ont suggéré qu'une seule administration par jour est suffisante pour fournir des concentrations de génistéine correspondant à celles retrouvées chez les personnes avec un régime riche en isoflavones (Howes et al., 2002 dans de Souza, 2010)

D. Métabolisme et biodisponibilité de la génistéine

La génistéine se trouve dans les plantes sous la forme inactive β -glycosilée en C7, la génistine (figure 3) (Fukutake et al., 1996 dans Pavese et al., 2010). Cette forme est stable à la chaleur et survit donc à la cuisson (Coward et al., 1998 dans Bektic et al., 2005).

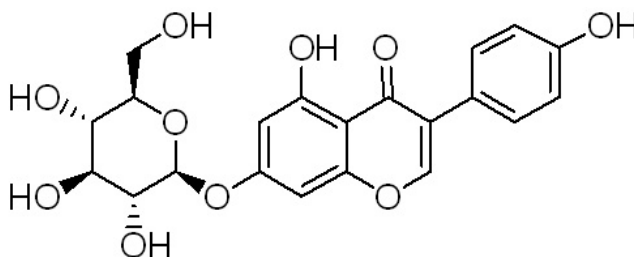


Figure 3 : Structure moléculaire de la génistine

Synthèse Bibliographique : Les effets de la génistéine sur le cancer de la prostate

Dans l'intestin, la génistéine est métabolisée par des enzymes de la microflore, les β -glycosidases et la forme aglycone correspondante, la génistéine, est libérée (Day et al., 1998 dans Bektic et al., 2005 ; Hur et al., 2000 dans Bektic et al., 2005). L'hydrolyse du résidu sucre est nécessaire à l'absorption des isoflavones par les entérocytes donc seule la génistéine aglycone pourra traverser la barrière intestinale (Setchell et al., 2002 dans Bektic et al., 2005). Les formes glycosides et formes aglycones de la génistéine ingérées avec la nourriture sont largement métabolisées dans les intestins et le foie. Dans les intestins, une partie de la génistéine aglycone est métabolisée en acide 2-(4-hydroxyphényl) propanoïque et en 1,3,5 trihydroxybenzène (figure 4) (Setchell et al., 2002 dans Bektic et al., 2005).

90% de la génistéine totale dans le sang a subi un métabolisme important dans le foie et existe dans la forme glucuronide ou sulfatée (Adlercreutz et al., 1993 dans Pavese et al., 2010), alors que seulement 10% existe dans la forme libre c'est-à-dire non conjuguée. Or la génistéine métabolisée n'a pas l'activité biologique de la génistéine aglycone (Murata et al., 2004 dans Pavese et al., 2010 ; Pugazhendhi et al., 2008 dans Pavese et al., 2010).

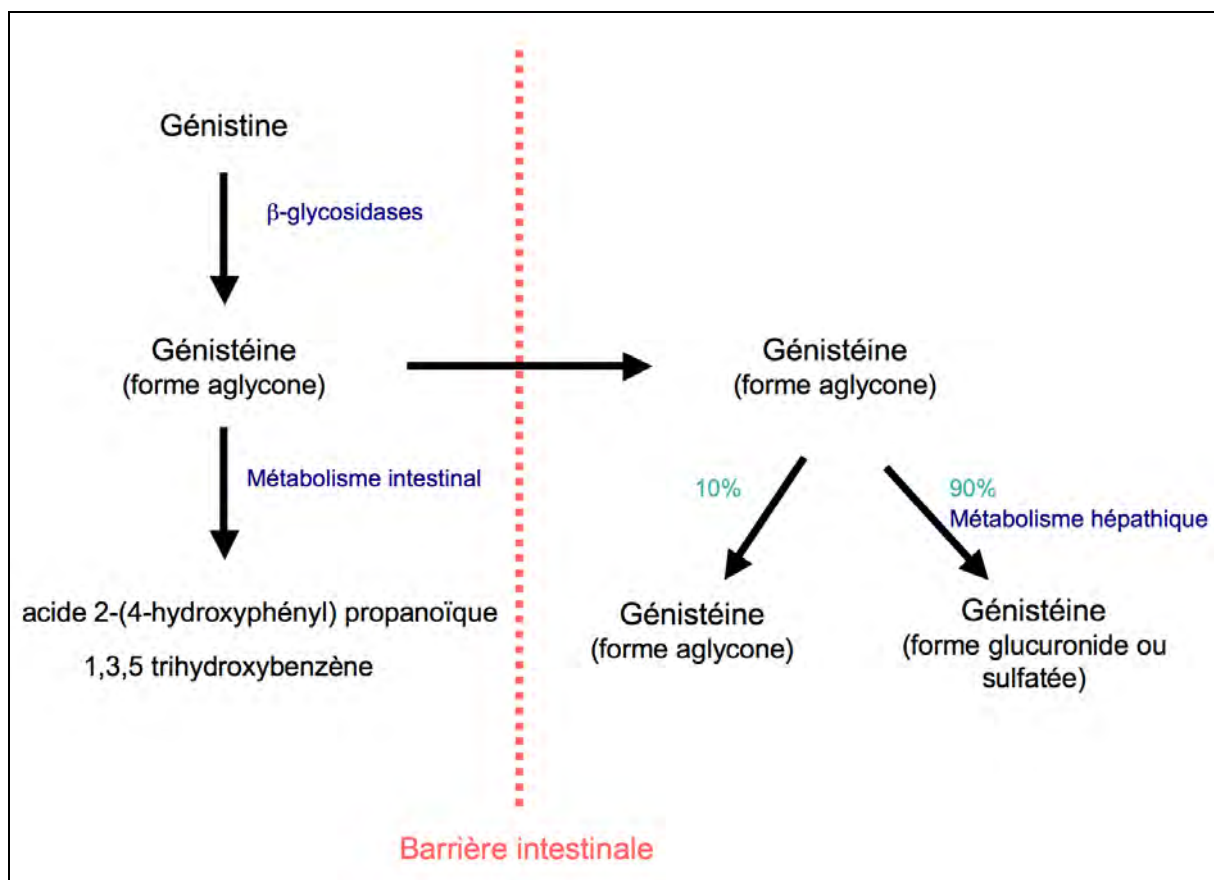


Figure 4 : Métabolisme de la génistéine

D'autre part, les β -glycosidases sont présentes non seulement dans l'intestin mais aussi dans la nourriture. Les isoflavones aglycones dans les nourriture fermentées comme le miso ou natto pourraient donc être plus biodisponibles que leur glucosides (Kurzer et al., 1997 dans Kurahashi et al., 2008).

La biodisponibilité de ces composants diététiques dépend donc du taux relatif de consommation des formes conjuguées et libres, de l'hydrolyse des glycosides par les enzymes

de l'intestin, du métabolisme dans le foie et de l'excrétion par la rate (Dixon et Ferreira, 2002).

Les isoflavones sont généralement absorbés rapidement par les intestins et les formes aglycones apparaissent dans la bile et le plasma en 2 heures. Pour la génistéine, le pic de concentration maximum (C_{max}) est observé à 5.5 heures. Les paramètres pharmacocinétiques n'étant pas linéaires lorsque de plus fortes doses sont administrées, cela suggère que la consommation était saturable. De plus, la génistéine a un volume moyen de distribution corrigé pour la biodisponibilité de 258.76 L, un taux de clairance de 21.85 L/h et une demi-vie de 7.77 heures (Setchell et al, 2003 dans de Souza et al, 2010).

Le taux plasmatique de génistéine chez les gens qui ont un régime riche en soja est de 1000 à 5000 nmol/ml après métabolisme et excrétion (Adlercreutz et al., 1993 dans Banerjee et al., 2008). Chez les personnes avec un régime pauvre en soja, ces concentrations sont 100 à 1000 fois plus faible (Adlercreutz et al., 1993 dans Pavese et al., 2010).

De plus, une étude clinique récente a montré que la biodisponibilité de la génistéine est significativement plus faible chez les caucasiens que chez les hommes asiatiques après 1 ou 10 jours de supplémentation en isoflavones (Vergne et al, 2007 dans Steiner et al, 2008). Il serait donc extrêmement utile de mesurer avec précision l'exposition réelle individuelle aux isoflavones plutôt que seulement la consommation d'isoflavones dans les études.

II. Les effets de la génistéine observés in vivo sur le cancer de la prostate

A. Le cancer de la prostate

1. Caractéristiques

Le cancer de la prostate se développe à partir des tissus de la prostate, une glande de l'appareil reproducteur masculin, quand les cellules y mutent pour se multiplier de façon incontrôlée.

Il se développe souvent très lentement et, dans un premier temps reste localisé et ne dépasse pas la capsule qui entoure la prostate. Le développement de néoplasies prostatiques intraépithéliales est suivi d'adénocarcinomes invasifs qui se transforment en carcinomes faiblement différencié. Puis le cancer de la prostate forment des métastases aux ganglions lymphatiques, poumons et os (Greenberg et al., 1995 dans El Touny et Banerjee, 2007).

Le cancer de la prostate peut se développer vers une forme indépendante des androgènes suite à l'échec d'un traitement associant le tarissement de la sécrétion androgénique à l'interférence avec le signal androgénique (Séronie-Vivien et Rambeaud, 2006).

2. Epidémiologie

Les cancers représentaient la première cause de mortalité en France en 2004, à l'origine de 30% des décès. Le cancer de la prostate est la deuxième cause de mortalité par cancer chez l'homme, causant plus de 9200 décès par an en France. La mortalité liée au cancer de la prostate diminue actuellement de 7% par an. En 2006, le taux de survie globale était estimé à 77% à 5 ans (AFSSA, 2008).

En termes de prévalence en 2006, 250 000 personnes ont été prises en charge en affection longue durée pour un cancer de la prostate, soit 17% des personnes en affections longue durée pour un cancer (AFSSA, 2008).

Les habitudes diététiques et l'incidence du cancer de la prostate sont très différentes dans de nombreuses parties du monde. Par exemple, l'incidence du cancer de la prostate est très faible dans la population asiatique (1 pour 100 000 hommes). Ce phénomène serait dû à une faible consommation de graisse animale ainsi qu'à un régime riche en fibre et en soja dans les pays asiatiques (Sonn et al., 2005 dans Perabo et al., 2007). Au contraire, dans les pays de l'ouest, il y a une plus forte incidence : jusqu'à plus de 100 pour 100 000 hommes (Montinori et al., 2003 dans Perabo et al., 2007 ; Ferlay et al., 2001 dans Perabo et al., 2007).

Environ 1 homme sur 6 se verra diagnostiquer un cancer de la prostate, mais seulement 1 homme sur 35 y succombera, soit 9% des décès chez l'homme reliés au cancer (Makarov et al., 2009 dans El Touny et Banerjee, 2009).

3. Etiologie

L'étiologie du cancer de la prostate n'est pas encore résolue. Le cancer de la prostate pourrait avoir pour origine des mutations conséquences de l'instabilité génétique, des infections virales, des dommages oxydatifs de l'ADN, la perte de la régulation des oncogènes/gènes suppresseurs ou contrôle de la promotion/progression des mécanismes de la carcinogénèse (Wang et al., 2004).

L'incidence du cancer de la prostate est plus élevée en Europe et aux Etats-unis qu'en Asie. Cependant, la fréquence du cancer de la prostate latent n'est pas significativement différente entre ces pays (Yatani et al., 1989 dans Kurahashi et al., 2008). Ces résultats suggèrent que l'étiologie du cancer de la prostate pourrait impliquer des facteurs diététiques, le mode de vie et l'environnement (Kurahashi et al., 2008).

4. Symptomatology et diagnostic

Le diagnostic du cancer de la prostate est porté sur l'examen anatomopathologique. La biopsie est réalisée lorsqu'une anomalie est constatée au toucher rectal et/ou une élévation du PSA sérique total.

PSA, antigène prostatique spécifique, est une protéine fabriquée uniquement par la prostate et est régulée par les androgènes. Il sert à liquéfier le sperme pour faciliter le déplacement des spermatozoïdes. PSA est normalement présent dans le sang à un taux infime et les taux élevés de PSA sont associés à l'hypertrophie bénigne et au cancer de la prostate (AFSSA, 2008).

PSA est donc un paramètre clinique indispensable utilisé dans le diagnostic ainsi que pour contrôler la réponse au traitement et la progression de la maladie chez les patients atteints du cancer de la prostate (Bektic et al., 2005).

La classification de Gleason permet de classer la tumeur selon son degré de différenciation. Plus le score est faible, plus la tumeur est différenciée et localisée (AFSSA, 2008).

5. Traitement

Le cancer de la prostate est traitable initialement lorsqu'il est localisé. Il est connu pour progresser en un cancer clinique réfractaire aux hormones et une maladie métastatique aux os, poumons et ganglions lymphatiques lorsque aucun traitement efficace n'est disponible (Albertsen et al., 2005 dans Wang et al., 2004).

A titre curatif, plusieurs attitudes thérapeutiques peuvent être proposées :

- la chirurgie avec prostatectomie totale
- la radiothérapie
- l'hormonothérapie par des analogues de la LHRH (+/- antiandrogènes)
- la chimiothérapie peut être indiquée pour les cancers métastatiques hormonorésistants (Wang et al., 2007).

L'« absence-surveillance » peut être proposée chez les patients asymptomatiques. Son principe consiste à différer l'initiation du traitement jusqu'à l'apparition de symptômes ou d'une rapide élévation de PSA.

Les principaux effets indésirables constatés sont des troubles urinaires, sexuels et digestifs plus ou moins réversibles et accessibles à un traitement symptomatique (AFSSA, 2008).

B. Importance des études in vivo

De nombreux effets de la génistéine sur le cancer de la prostate sont observés in vitro sur des lignées cellulaires cancéreuses prostatiques de l'homme tels que l'inhibition de la prolifération cellulaire, l'inhibition du cycle cellulaire ou l'induction de l'apoptose.

Les effets induit par la génistéine dans les modèles pré-cliniques représentent des mécanismes importants qui pourraient exister chez l'homme. Cependant, les études in vitro utilisent souvent des concentrations en génistéine aglycone qui excèdent largement les concentrations usuellement atteintes dans le plasma de l'homme après une consommation de soja (1000 à 5000 nmol/ml)(Steiner et al., 2008).

En effet, une grande partie de la génistéine subit une inactivation métabolique. D'autre part, la nature des métabolites doit également être prise en considération car les propriétés biologiques des métabolites conjugués de la génistéine ont déjà montré qu'ils diffèrent de la forme aglycone. L'affinité de la génistéine glucuronide pour les récepteurs à oestrogènes est 10 à 40 fois plus faible que celle de la forme aglycone (Zhang et al., 1999 dans Steiner et al., 2008). De plus, la sulfatation des isoflavones diminue leur activité anti-oxydante et leurs effets sur l'agrégation plaquettaire, l'inflammation, l'adhésion cellulaire et le chimiotactisme (Turner et al., 2004 dans Steiner et al., 2008 ; Rimbach et al., 2004 dans Steiner et al., 2008).

De plus, les études *in vitro* et *in vivo* avec la génistéine donnent des résultats contradictoires. En effet, *in vitro*, une faible concentration en génistéine (en pmol/ml) stimule la prolifération cellulaire alors que de plus fortes doses (en nmol/ml) l'inhibe (Barnes et Lamartinière, 2003 dans Wang et al., 2009). En outre, les effets nécessitant de fortes concentrations *in vitro* ($\mu\text{mol/ml}$) se produiraient *in vivo* à de plus faibles concentrations (nmol/ml) (Pavese et al., 2010).

Ces différences reposent probablement sur le fait qu'*in vitro*, les cellules ne sont pas régulées par les interactions complexes entre les types cellulaires, les hormones ou le système immunitaire.

C. Résultats observés sur les modèles animaux

Le cancer de la prostate est une maladie chronique, ainsi la chimioprévention est une stratégie attractive pour le contrôle de la maladie. De considérables progrès ont été réalisés dans cette direction ce qui a conduit à l'identification de nouveaux agents chimiopréventifs du cancer et de leurs modes d'action. Idéalement, l'efficacité de tels agents préventifs doit être vérifiée sur des modèles animaux avant de recommander l'usage chez l'homme.

1. Les modèles animaux utilisés

a) Le rat Lobund-Wistar

Le lobe dorsolatéral de la glande prostatique chez le rat est l'homologue embryonnaire de la prostate humaine (Price et al., 1963 dans Dalu et al., 1998).

Les rats Lobund-Wistar sont utilisés car ils développent spontanément une forte incidence (26% en moyenne sur 26,6 mois) d'adénome métastatique de la prostate (Pollard et al., 1973 dans Dalu et al., 1998). Afin de diminuer la période de latence et d'augmenter l'incidence de tumeurs chez les rongeurs, les chercheurs utilisent des produits chimiques carcinogènes comme le N-méthylnitrosourea (NMU). L'incidence de cancers de la prostate augmente ainsi à 40-45% sur 10-12 mois suite aux injections de NMU dans la prostate (Schleicher et al., 1996 dans Wang et al., 2009).

c) Les rats Lobund-Wistar

Le rat Lobund-Wistar développe spontanément des adénocarcinomes de la prostate métastatiques.

b) Les souris TRAMP

L'avantage du modèle TRAMP, Transgenomic Adenocarcinoma of Mice Prostate, est que l'initiation du cancer de la prostate apparaît spontanément. De plus, sur 12 semaines, les souris développent les différentes étapes du cancer de la prostate en passant de la néoplasie prostatique intra-épithéliale à la maladie androgéno-indépendante (Gingrich et al., 1997 dans Wang et al., 2007).

2. Les résultats

Les doses de génistéine utilisées dans les expériences sur les rats et les souris vont de 25 et 1000 mg/kg. Ces doses permettent d'obtenir des concentrations plasmatiques en génistéine de 160 à 9600 nmol/ml respectivement, correspondant à celles retrouvées chez les hommes asiatiques grands consommateurs de soja (1000 à 5000 nmol/ml) (Tableau 1).

a) Effets sur l'évolution du cancer de la prostate

La consommation de génistéine diminue l'incidence du cancer de la prostate faiblement différencié de façon dose dépendante chez les souris TRAMP et les rats Lobund-Wistar et Sprague-Dawley (El Touny et Banerjee, 2007 ; Mentor-Marcel et al., 2001 ; Harper et al, 2009 ; Wang et al., 2002 dans Wang et al., 2009).

El Touny et Banerjee (2007) ont montré que la diminution dose-dépendante des cancers de la prostate faiblement différenciée est parallèle à une augmentation dose-dépendante des néoplasies prostatiques intra-épithéliales. Ceci suggère que la génistéine n'empêche pas l'initiation de la carcinogénèse mais retarde l'apparition des cancers de la prostate faiblement différenciés de façon dose-dépendante.

De plus, chez les souris TRAMP et les rats Lobund-Wistar, la génistéine réduit de 37 à 48 % la prolifération des cellules des tumeurs de la prostate et augmente de 45% les indices apoptotiques des cellules épithéliales dans les tumeurs de la prostate (Wang et al., 2009 ; El Touny et Banerjee, 2007 ; Wang et al., 2004). Ces résultats ont été également retrouvés chez les souris TRAMP ayant développée un cancer de la prostate androgéno-dépendant suite à une castration (Lakschman et al, 2008 ; Wang et al., 2007).

Le ratio prolifération cellulaire/apoptose est très important car il prend en considération la balance entre les cellules qui se répliquent et les cellules en apoptose. Par exemple, un faible index de prolifération pourrait être compensé par un faible index apoptotique et être en fait biologiquement non pertinent. Mais, la génistéine alimentaire réduit le ratio prolifération cellulaire/apoptose de 74% dans les tumeurs de la prostate (Wang et al., 2009).

Ces résultats suggèrent donc que la génistéine ne serait pas capable d'empêcher l'initiation de la carcinogénèse. En revanche, elle retarderait l'apparition des cancers de la prostate faiblement différenciée et agirait également sur les formes de cancer ayant évolué vers l'androgéno-indépendance.

b) Influence du moment d'exposition

Wang et al., 2007 et Wang et al., 2009 ont étudié l'influence du moment d'exposition sur le développement de la pathologie sur les souris TRAMP et les rats Lobund-Wistar.

Dans les 2 études, l'exposition néonatale et prépubertale (jusqu'au jour 35) à la génistéine (250 mg/kg) n'a pas modifié le développement de la pathologie. En revanche, l'exposition à l'âge adulte uniquement (semaines 12 à 28) aboutit à une diminution de lésions cancéreuses faiblement différenciées de 29% et 28.6 % respectivement. L'exposition sur toute la durée de la vie des animaux (Semaines 1 à 28) des animaux à une diminution de 50% et 54% des lésions cancéreuses faiblement différenciées.

Ces données suggèrent donc que l'exposition à la génistéine tout au long de la vie et à l'âge adulte agit sur le développement du cancer de la prostate. Cependant, l'exposition sur toute la durée de la vie aboutit à de bien meilleurs résultats et confère donc une meilleure protection. Il faut noter que l'exposition à la génistéine durant la vie postnatale uniquement ne protège pas de façon permanente contre le cancer de la prostate. Ainsi, la génistéine doit être directement présente pour inhiber le développement du cancer de la prostate.

L'extrapolation des données des modèles animaux doit prendre en compte quelques différences dans la biodisponibilités entre les rongeurs et les humains (Steiner et al., 2008).

D. Résultats observés chez l'homme

Le taux de cancers de la prostate localisés (non-métastatiques) est similaire dans les différentes populations. Cependant, les cancers de la prostate métastatiques sont approximativement 10 fois plus faible chez les asiatiques consommant beaucoup de soja que parmi les faibles consommateurs de soja aux USA et en Europe de l'ouest (Adlercreutz et al., 1990 dans Pavese et al., 2010 ; Severson et al., 1989 dans Pavese et al., 2010 ; Shimizu et al., 1991 dans Pavese et al., 2010). Mais suite à l'émigration vers les Etats-Unis et à l'adoption de leur régime alimentaire, les hommes asiatiques ont risque accru de développer le cancer de la prostate (Shimizu et al., 1991 dans Fritz et al., 2002).

Le style de vie pourrait donc moduler le comportement métastatique du cancer de la prostate et réduire l'incidence des formes les plus agressives.

La consommation de génistéine est inversement associée au risque d'être atteint du cancer de la prostate (P de tendance 0.08 et 0.09) (Park et al., 2009 ; Kurahashi et al., 2009).

Kurahashi et ses collaborateurs (2008) ont réalisé une étude sur 65 657 hommes japonais afin d'analyser les effets de la consommation de génistéine selon le stade du cancer de la prostate. Dans les tumeurs localisées, la génistéine est significativement associée à une diminution dose-dépendante du développement du cancer de la prostate vers des formes plus agressives (P de tendance 0.03). La valeur médiane correspond à une consommation journalière de 28,1mg/jour de génistéine, soit 50 mg de soja fermenté ou 100g de tofu. En revanche, selon cette étude, la génistéine n'a aucun effet sur le cancer de la prostate avancé.

La génistéine pourrait donc prévenir le développement de la maladie dans les premiers stades et ensuite retarder la progression du cancer latent de la prostate vers les formes plus agressives

Tableau 2 : Caractéristiques principales des études réalisées sur les modèles animaux présentés

(N.C = non communiqué)

Référence	Modèle	Moment d'exposition	Dose de génistéine (mg/kg/jour)	Concentration sanguine en génistéine totale (nmol/ml)	Concentration sanguine en génistéine libre (nmol/ml)	Concentrations tissulaires dans la prostate (pmol/g)
Chau et al, 2007	Souris TRAMP/FVB	Semaines 12 à 20	0 250 1000	4 350 3000	N.C	N.C
Dalu et al, 2002	Rats (type non précisé)	Etude sur 2 générations	0 5 100 500	N.C	N.C	N.C
Dalu et al, 1998	Rats Lobund-Wistar	Semaines 6 à 9	0 25 100 250 1000	66.8 +/- 3.3 252.4 +/- 56.9 307.2 +/- 71.6 1094.4 +/- 206.2 2712.1 +/- 322.1	-- -- 0 +/- 0 18.4 +/- 3.8 137.4 +/- 24.7	-- 71.2 +/- 21.4 263.2 +/- 36 621.6 +/- 69.3
El Touny et Banerjee, 2007	Souris TRAMP/FVB	Semaines 4 à 20	0 250 1000	3.962 +/- 1 327.88 +/- 76.96 3237.95 +/- 67.1	N.C.	N.C
El Touny et Banerjee, 2009	Souris TRAMP/FVB	Semaines 12 à 20	0 250 1000	N.C	N.C	N.C
Fritz et al, 2002	Rats Sprague-Dawley	Exposition pré et post-natale : 2 semaines avant jusqu'à jour 70 post-partum Exposition adulte seulement : jours 57 à 70 post-partum	0 25 250 0 250 1000	18 +/- 3 167 +/- 31 1908 +/- 351 28 +/- 8 1785 +/- 218 9640 +/- 798	-- 6 +/- 3 20 +/- 6 6 +/- 0 32 +/- 7 41 +/- 6	N.C
Harper et al, 2009	Rats Sprague-Dawley	Exposition post-natale : Semaines 0 à 12 Tout au long de la vie : Semaines 0 à 30	0 250	5 +/- 3 2160 +/- 97	N.C	N.C

Synthèse Bibliographique : Les effets de la génistéine sur le cancer de la prostate

Référence	Modèle	Moment d'exposition	Dose de génistéine (mg/kg/jour)	Concentration sanguine en génistéine totale (nmol/ml)	Concentration sanguine en génistéine libre (nmol/ml)	Concentrations tissulaires dans la prostate (pmol/g)
Lakshman et al, 2008	Souris avec implantation de cellules cancéreuses prostatiques		0 100 250	-- 290 +/- 72 1307 +/- 507	N.C	N.C
Mentor-Marcel et al, 2001	Souris TRAMP	Semaines 5 à 30	0 100 250 500	-- 52.4 +/- 32.7 138.9 +/- 69.6 397.3 +/- 104.9	N.C	N.C
Wang, 2004	Souris TRAMP	Prépuberté : semaines 5 à 12.	0 250	N.C	N.C	N.C
Wang et al, 2007	Souris TRAMP	Néonatal et Prépubertal : jours 1 à 35 Age adulte uniquement : semaines 12 à 28 Tout au long de la vie : semaines 1 à 28	0 250	N.C	N.C	N.C
Wang et al, 2009	Rats Lobund-Wistar	Néonatal et Prépubertal : jours 1 à 35 Age adulte uniquement : semaines 12 à 28 Tout au long de la vie : semaines 1 à 28	0 250	N.C	N.C	N.C

III. Mécanismes d'actions

A. Effets sur les hormones stéroïdes et leurs récepteurs

Les androgènes et les oestrogènes jouent un rôle dans le développement normal des voies reproductives mâles et sont impliqués dans le cancer de la prostate (Prins et al., 1992 dans Wang et al., 2007 ; Habenicht et al., 1988 dans Wang 2007). Il est donc important d'étudier l'influence de la génistéine sur les androgènes circulants, notamment la testostérone et la dihydrotestostérone (DHT), et sur leurs récepteurs. D'autre part, les caractéristiques structurales de la génistéine lui permettent d'interagir avec les récepteurs aux oestrogènes ER α et ER β , ce qui suggère qu'ils pourraient être aussi des cibles possibles d'action.

1. Action sur la 5 α -réductase et les androgènes circulants

L'âge mis à part, le taux d'androgènes est le plus important facteur de risque (Montgomery et al., 2001 dans Bektic et al., 2005).

La 5 α -réductase catalyse la conversion irréversible de la testostérone en DHT, un androgène puissant et considéré comme un facteur de risque des maladies de la prostate. L'activité excessive de la 5 α -réductase est donc considérée un facteur possible du développement du cancer de la prostate (Ross et al., 1992 dans Hiipakke et al., 2002). In vitro, la génistéine en est l'inhibiteur le plus efficace (Evans et al., 1995 dans Bektic et al., 2005). Un régime contenant des inhibiteurs de la 5 α -réductase pourrait donc contribuer à la prévention de ce type de cancer

Un fort ratio DHT/testostérone, en tant qu'indicateur indirect du taux de conversion de la testostérone en DHT, est impliqué dans l'étiologie du cancer de la prostate chez l'homme. Ce ratio est en effet plus élevé chez les hommes américains que chez les hommes asiatiques (Wu et al., 1995 dans Fritz et al., 2002).

Une hausse de la concentration plasmatique en testostérone a été observée chez les souris TRAMP, les rats Lobund-Wistar et Sprague-Dawley lors de la supplémentation en génistéine. Cependant, la concentration plasmatique en DHT n'augmentait pas sauf dans l'étude de Dalu et ses collaborateurs (2002) (Wang et al., 2004 ; Dalu et al., 2002 ; Fritz et al., 2002 ; Dalu et al., 1998).

Si la consommation de génistéine augmente la concentration en testostérone sans une augmentation parallèle de la concentration en DHT, cela suggère donc que la 5 α -réductase pourrait être inhibée.

3. Action sur les récepteurs aux oestrogènes (ER)

Dans les tissus dépendant des hormones, les oestrogènes régulent de nombreux processus physiologiques comme la croissance cellulaire, la différenciation ou l'apoptose. Mais la stimulation oestrogénique contribue aussi aux processus pathologiques des maladies dépendants des hormones telles que le cancer de la prostate (Habenicht et al., 1988 dans Wang et al., 2004).

Les ER sont trouvés principalement dans le stroma prostatique et dans l'épithélium. Leur action est importante pour la croissance de la prostate (Prins et al., 1997 dans Wang et al., 2004).

L'action biologique des oestrogènes est médiée par la liaison à l'un des 2 récepteurs nucléaires spécifiques, ER α et ER β , qui peuvent induire la transcription de gènes cibles (Pettersson et al., 2001 dans Steiner et al., 2008). Les oestrogènes agissant via ER α exercent une forte stimulation de la prolifération alors que ceux interagissant avec ER β tendent à la réduire. De plus, ER β réprime la transcription contrôlée par ER α (Lindberg et al., 2003 dans Steiner et al., 2008 ; Liu et al., 2002 dans Steiner et al., 2008). La réponse cellulaire dépend donc de la balance entre le niveau d'expression ER α et ER β dans un type donné de cellules. Cette balance est altérée en faveur de ER α durant la progression de la tumeur (Leygue et al., 1998 dans Steiner et al., 2008).

La diminution de l'expression de ER α pourrait donc être une activité chimiopréventive bénéfique et il y aurait un rôle protecteur de ER β .

En raison de sa similarité structurelle avec le 17 β -oestradiol, la génistéine peut entrer en compétition avec lui. Ainsi, par interaction avec ER, la génistéine bloque la liaison avec des oestrogènes plus puissants et affecte le métabolisme des oestrogènes exerçant ainsi un rôle potentiellement favorable dans la prévention avec les cancers liés aux hormones (Pavese et al., 2010). De plus, comparée à l'oestradiol, l'affinité de liaison de la génistéine pour ER α est de 4% et de 87 % pour ER β (Kuiper et al., 1998 dans Banerjee et al., 2008).

Chez les souris TRAMP et les rats Sprague-Dawley, l'exposition à la génistéine diminue la transcription et l'expression de ER α et ER β (Wang et al., 2007 ; Dalu et al., 2002 ; Fritz et al., 2002).

4. Action sur les récepteurs aux androgènes (AR)

Les récepteurs aux androgènes sont impliqués dans la croissance et le développement de la prostate normale mais aussi dans la croissance des cancers de la prostate dépendant des androgènes. Les AR contribuent également au développement vers des formes plus agressives et à sa récurrence chez le patient privé d'androgènes (Séronie-Vivien et Rambeaud, 2006).

Puisque que la voie des AR joue un rôle clé dans le cancer de la prostate, les agents qui minimisent ou éliminent l'activation de AR sont considérés comme des agents utiles pour prévenir et traiter le cancer de la prostate.

Il faut noter que la génistéine n'agit pas comme un ligand d'AR (Bektic et al., 2004 dans Steiner et al., 2008 ; Gao et al., 2004 dans Steiner et al., 2008).

La génistéine diminue l'expression des AR dans la prostate des rats Sprague-Dawley nourris avec 250 à 1000 mg/kg de génistéine (Fritz et al., 2002). Or l'expression de AR est sous le contrôle positif androgénique (Steinsapir et al., 1985 dans Steiner et al., 2008 ; Prins et al., 1993 dans Steiner et al., 2008). Cependant, les résultats observés ne sont pas dus à une diminution des concentrations en androgènes puisque l'exposition à la génistéine résulte en fait à de plus forte concentration en testostérone circulante, suggérant que l'intervention d'autres mécanismes (Wang et al., 2004 ; Dalu et al., 2002 ; Fritz et al., 2002 ; Dalu et al., 1998).

B. Effets sur les voies de signalisation des facteurs de croissance

1. Action sur la voie de signalisation EGF

a) Présentation de la voie de signalisation EGF

La famille ErbB est composée de 4 récepteurs tyrosine kinase situés à la surface des cellules : ErbB1 (ou EGFR), ErbB2, ErbB3 et ErbB4. Ils sont activés par des facteurs de croissance et transmettent le signal à la voie de signalisation intracellulaire (Ullrich et al., 1990 dans Bektic et al., 2005 ; Hunter et al., 1987 dans Bektic et al., 2005 ; Levitzki et al., 1995 dans Bektic et al., 2005). Ils sont particulièrement impliqués dans la croissance cellulaire. Des modifications dans leur expression sont liées à la prolifération cellulaire du cancer de la prostate (Karp et al., 1996 dans Bektic et al., 2005, Bostwick et al., 1994 dans Bektic et al., 2005).

B) Effets de la génistéine sur la voie de signalisation EGF

La génistéine est un important inhibiteur de protéine kinase (Akiyama et al., 1987 dans Pavese et al., 2010). Cette activité serait due au groupe phénolique C4' de la génistéine qui ressemble structurellement au phospho-accepteur de la tyrosine (Pavese et al., 2010).

Chez les rats Lobund-Wistar et les souris TRAMP, les régimes de 250 et 1000 mg/kg de génistéine diminuent l'expression de EGFR de 24 et 54% respectivement, de façon dose-dépendante (Dalu et al., 1998 ; Wang et al., 2004).

EGF et TGF α sont les ligands de EGFR et l'augmentation de leur expression est liée au développement du cancer de la prostate (Harper et al., 1993 dans Wang et al., 2004; Yang et al., 1993 dans Wang et al., 2004). Cependant, la génistéine dans le régime ne modifie pas significativement l'expression de EGF et TGF α chez les souris TRAMP (Wang et al., 2004).

La génistéine agit donc en diminuant l'expression d'EGFR mais n'agit pas sur les ligands, EGF et TGF α .

2. Action sur la voie de signalisation IGF

a) Présentation de la voie de signalisation IGF

La voie de signalisation IGF est associée à la prolifération cellulaire et au cancer de la prostate (Wang et al., 2004).

IGF-1R est un récepteur tyrosine kinase transmembranaire qui possède 2 ligands, IGF1 et IGF2, qui stimule la prolifération cellulaires et protège de l'apoptose (Steiner et al., 1993 dans Wang et al., 2004 ; Jones et al., 1995 dans Wang et al., 2004 ; Grimberg et al., 2000 dans Wang et al., 2004). IGF-1R et IGF-1 sont également impliqués dans le cancer de la prostate (Wang et al., 2004).

a) Effets de la génistéine sur la voie de signalisation IGF

Chez les souris TRAMP, la consommation de 250 mg/kg de génistéine diminue l'expression d'IGF-1R. En revanche, il n'y a pas de modification du niveau de son ligand, IGF-1 (Wang et al., 2004).

La génistéine agit donc en diminuant l'expression d'IGF-1R mais n'agit pas sur le ligand, IGF-1.

3. Action sur les MAPK en aval

a) Présentation des MAPK

Suite à la liaison du ligand sur le récepteur tyrosine kinase, le récepteur subit une dimérisation et autophosphorylation et utilise son activité kinase intrinsèque pour phosphoryler en aval les MAPK, Mitogen-Activated Protein Kinase.

ERK 1 et 2 appartiennent à la famille des MAPK. Elles sont activées par une double phosphorylation tyrosine et thréonine, régulant les facteurs de transformation nucléaires et contrôlant l'expression des gènes. Elles phosphorylent plusieurs substrats cytoplasmiques et nucléaires nécessaires à la transcription de nombreux gènes afin de passer de la phase G1 à la phase S dans le processus de division cellulaire. Une augmentation de ERK 1 et 2 est observée dans les tumeurs de la prostate (Gioeli et al., 1999 dans Wang et al., 2004).

a) Effets de la génistéine sur les MAPK

La consommation de génistéine diminue ERK-1 et ERK-2 de 37 et 46% respectivement chez les souris TRAMP (Wang et al., 2004).

La diminution de l'expression de ERK par la génistéine dans la prostate pourrait être une étape clé dans la régulation de la prolifération cellulaire et dans la chimioprévention du cancer de la prostate.

C. Action sur l'apoptose : voie PTEN/PI3K/Akt

Le déséquilibre entre la prolifération cellulaire et l'apoptose est considéré comme un facteur clé de la carcinogénèse (Wang et al., 2009). En plus d'inhiber la prolifération cellulaire, la génistéine agit aussi sur la mort des cellules cancéreuses. La mort programmée des cellules, ou apoptose, est un processus induit par de nombreux stimulus.

1. Présentation de la voie PTEN/PI3K/Akt

PTEN est un gène suppresseur de tumeur. Il participe à la régulation du cycle de division cellulaire en empêchant les cellules de se diviser trop rapidement et de façon incontrôlée (Wang et al., 2009). La perte ou la diminution de l'expression de PTEN a été reporté dans de nombreux cancers humains dont le cancer de la prostate (Li et al., 1997 dans Wang et al., 2009). En revanche, la surexpression de PTEN induit l'apoptose dans les cellules du cancer de la prostate (Davies et al., 1999 dans Wang et al., 2009).

En effet, PTEN fonctionne comme un régulateur négatif de la voie PI3K/Akt (Vasudevan et al., 2004 dans Steiner et al., 2008). La perte ou la diminution de l'expression de PTEN supprime alors l'inhibition sur PI3K qui va activer PDK qui ira lui-même phosphoryler Akt.

La protéine sérine/thréonine kinase Akt, ou protéine kinase B, joue un rôle critique dans le contrôle de la balance entre survie des cellules et apoptose (Franke et al., 1997 dans Wang et al., 2009). Comme elle est en amont de nombreuses voies impliquées dans la survie des cellules et la prolifération, des dérangements de cette voie sont souvent la cause du développement de nombreux types de cancers. Akt est activée par phosphorylation de la thréonine 308 et sérine 473 par PDK1 et PDK2 respectivement. Akt stimule alors la survie des cellules en inhibant l'apoptose par phosphorylation et inactivation de nombreuses cibles impliquées dans l'apoptose comme les caspases (Datta et al., 1997 dans Wang et al., 2009 ; Brunet et al., 1999 dans Wang et al., 2009 ; Cardone et al., 1998 dans Wang et al., 2009).

De plus, lorsque Akt est active, elle phosphoryle GSK-3 β , la glycogène synthase kinase-3 β , qui perd alors sa capacité à amorcer la dégradation de la cycline D, indispensable pour la progression dans le cycle cellulaire. Ainsi, l'inhibition de GSK-3 β induite par Akt stabilise la cycline D1 alors que l'inhibition d'Akt conduit à une dégradation accélérée de la cycline D1 (Diehl et al., 1998, Alt et al., 2000 dans El Touny et Banerjee, 2007).

2. Action de la génistéine sur la voie PTEN/PI3K/Akt

Chez les rats Lobund-Wistar, 250 mg/kg de génistéine augmentent de 41% l'expression de PTEN dans les tumeurs de la prostate (Wang et al., 2009). Elle diminue jusqu'à 70% la phosphorylation d'Akt chez les souris TRAMP fournissant ainsi un effet préventif contre les cellules défectueuses qui prolifèrent (El Touny et Banerjee, 2007).

Chez la souris TRAMP, la consommation de génistéine diminue jusqu'à 75% le taux de cycline D1 de façon dose-dépendante (El Touny et Banerjee, 2007).

L'action de la génistéine sur PTEN permet donc d'inactiver Akt ce qui aboutit à la stimulation de l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire (figure 5).

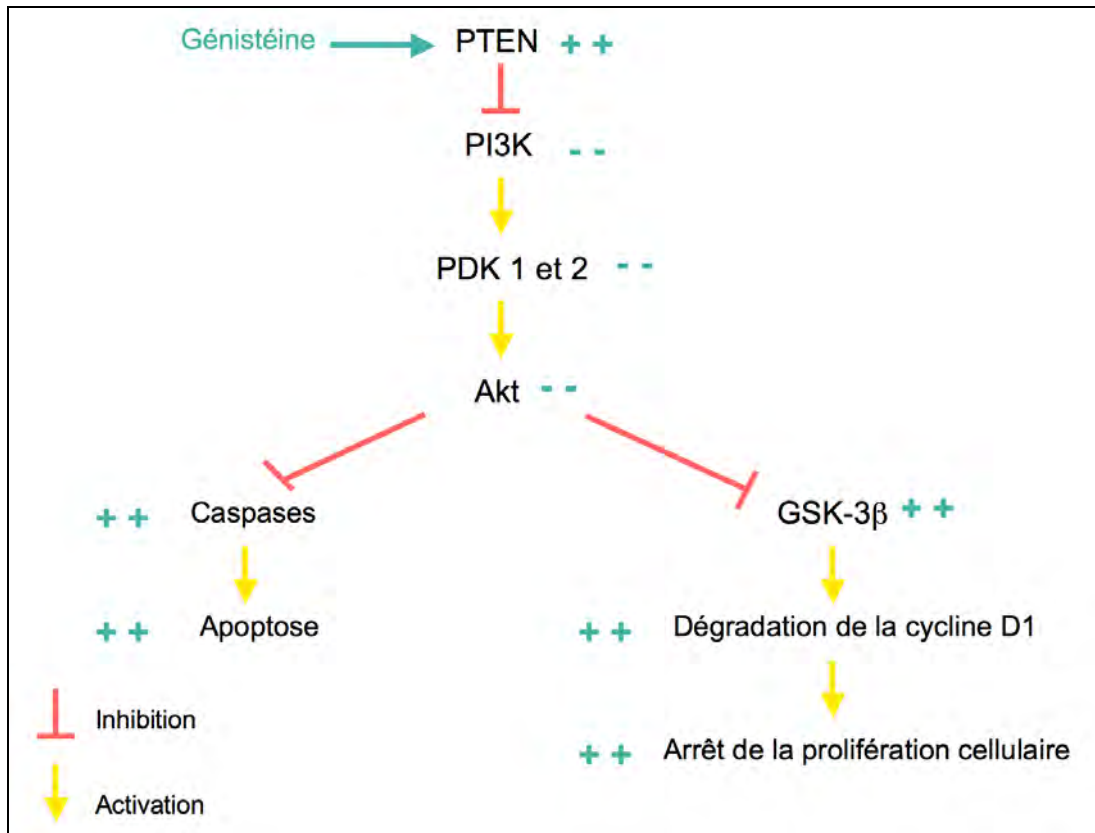


Figure 5 : Action de la génistéine sur la voie PTEN/PI3K/Akt

D. Action sur l'adhésion cellulaire

1. Processus de dégradation de la matrice cellulaire

Le processus d'invasion cellulaire est une combinaison de la migration cellulaire avec la dégradation concurrente de la matrice extracellulaire. La dégradation des protéines de la matrice extracellulaire est dépendante des metalloprotéinases de la matrice (MMPs), des endopeptidases qui clivent les protéines de la MEC (Vihinen et al., 2005 dans Pavese et al., 2010).

Les MMP-2 sont des metalloprotéinases de la famille des gélatinases. Ces protéines dégradent de nombreuses protéines de la matrice extracellulaire, dont le collagène de type IV (Vihinen et al., 2005 dans Pavese et al., 2010). Or la membrane basale contient beaucoup de collagène de type IV (Di Lullo et al., 2002 dans Pavese et al., 2010). Le collagène est le premier à être clivé au cours de l'étape invasive de la progression du cancer. Une expression augmentée de MMP-2 conduit donc à un faible pronostic pour le cancer de la prostate (Vihinen et al., 2005 dans Pavese et al., 2010).

L'augmentation de l'expression de MMP-2 dans le cancer de la prostate est due au facteur de croissance TGFβ qui est produit par les cellules prostatiques. TGFβ active MEK4 qui

phosphoryle la MAPK p38. La protéine MAPK p38 active à son tour d'autres protéines comme HSP27, ce qui conduit à l'augmentation de l'expression de MMP-2 (Xu et al., 2009).

2. Action de la génistéine sur la dégradation de la matrice cellulaire

In vitro, Xu et ses collaborateurs (2009) ont démontré que la génistéine inhibe MEK-4. De plus, chez les souris implantées avec des cellules humaines cancéreuses prostatiques et nourries avec de la génistéine, on observe une augmentation du taux de MAPK p38 et de HSP27, avec une diminution cependant du taux de phosphorylation de ces protéines, ce qui correspond à une diminution de leur activation (Lakshman et al., 2008).

Chez les 24 hommes ayant un cancer de la prostate (score de gleason de 6 à 7, PSA < 20 ng/ml) et traités par 150 mg de génistéine par jour, l'expression génique de MMP-2 diminue de 24% (Xu et al., 2009).

La génistéine inhibe donc MEK-4, ce qui permet de diminuer l'activation des protéines en aval de cette voie, d'où une diminution de l'expression de MMP-2, d'où une augmentation de l'adhésion cellulaire (figure 6).

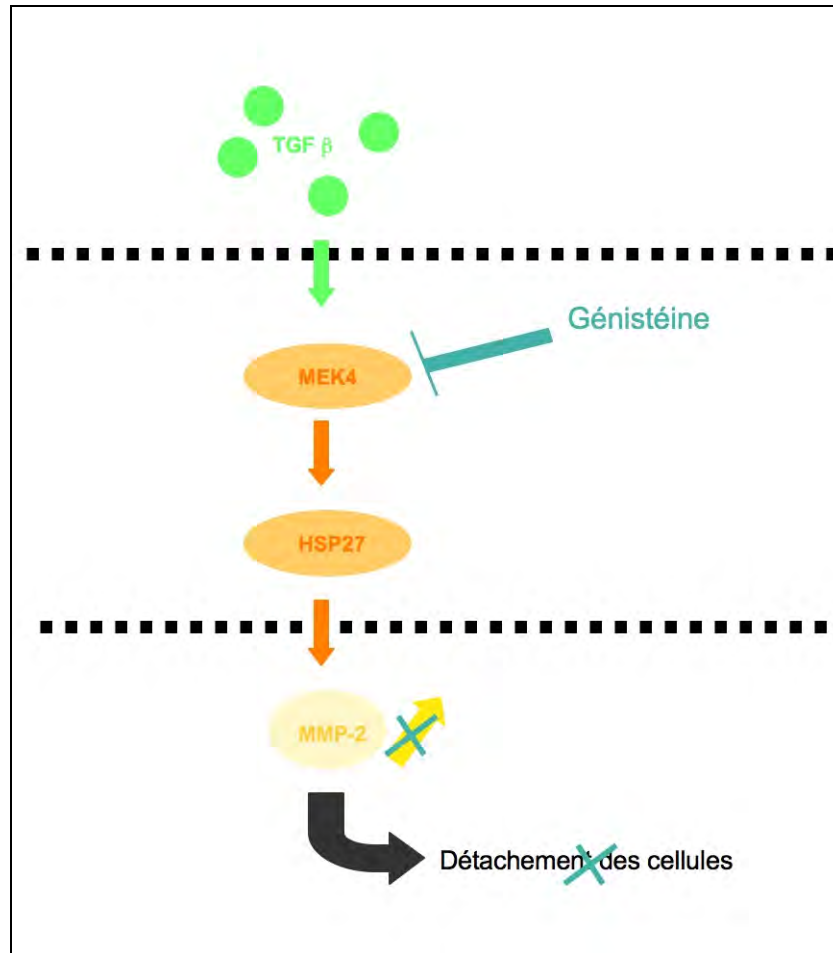


Figure 6 : Mécanismes d'action de la génistéine sur l'inhibition du détachement cellulaire

E. Modulation de la voie NFkB

Le facteur nucléaire NF-kB est impliqué dans le contrôle d'un grand nombre de processus, comme la réponse immune et inflammatoire, les processus de développement et la croissance cellulaire (Verma et al., 1995 dans Bektic et al., 2005). Plusieurs de ses gènes cibles ont des effets anti-apoptotiques, comme Bcl-2, ou régulent le cycle cellulaire, comme Myc et la cycline D1 (Weinberg et al., 2007 dans Pavese et al., 2010).

L'activité de NF-kB est fortement régulée par interaction avec les protéines inhibitrices IκB. NF-kB est présent inactif, lié à IκB dans le cytoplasme des cellules. Quand une cellule reçoit des stimuli pro-apoptotiques, IκB libère NFκB qui entre alors rapidement dans le noyau et active l'expression des gènes (Traenckner et al., 1995 dans Bektic et al., 2005 ; Chen et al., 1996 dans Bektic et al., 2005).

L'inhibition de NF-kB par la génistéine a été observée dans le cancer de la prostate et pourrait ainsi expliquer en partie les effets de la génistéine sur la progression du cycle cellulaire et l'apoptose (Pavese et al., 2010).

F. Interactions entre les différentes voies

Il existe de nombreuses preuves de diaphonie entre les différentes voies de signalisation dans les cellules cancéreuses prostatiques (Lee et al., 2001 dans Steiner et al., 2008).

AR et ER peuvent être activés par des facteurs de croissance ou la voie PI3K/Akt (Ueda et al., 2002 dans Steiner et al., 2008 ; Kato et al., 2000 dans Steiner et al., 2008).

Des interactions bidirectionnelles existent. Par exemple, IGF-1R est directement activé par ER lié à son ligand, le signal IGF active la transcription de ER et IGF-1 et les oestrogènes ont des effets synergétiques sur les cascades de signalisation du cycle cellulaire et la prolifération (Hamelers et al., 2003 ; McCarthy et al., 2004 dans Steiner et al., 2008).

Akt stimule la dégradation de IκB ce qui induit l'activité de NF-kB (Kane et al., 1999 dans Bektic et al., 2005). De plus, l'activation de NF-kB inhibe l'expression du suppresseur de tumeur PTEN qui fonctionne comme un régulateur négatif de la voie PI3K/Akt (Vasudevan et al., 2004 dans Steiner et al., 2008). Ces données suggèrent que la génistéine inhibe l'activation de NF-kB via l'inhibition de la voie de signalisation Akt (figure 7).

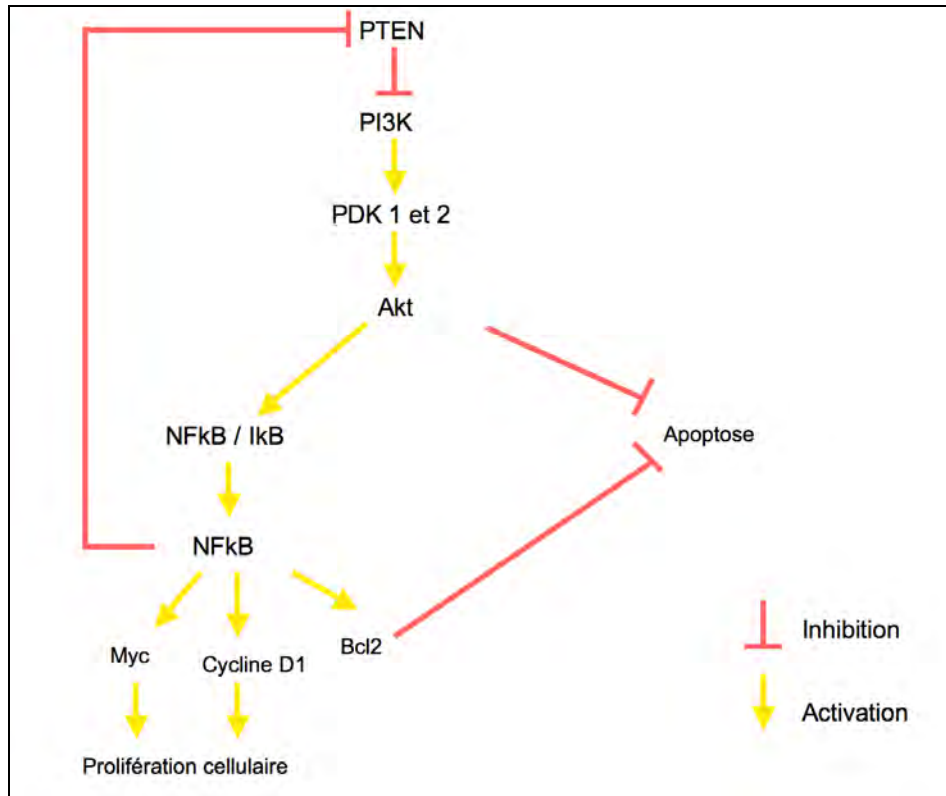


Figure 7 : Interactions entre les voies NFkB et PTEN/PI3K/Akt

IV. Risque d'effets secondaires de la génistéine

A. Effets secondaires oestrogéniques chez l'homme

En raison de ses similarités structurales avec l'oestradiol, la génistéine pourrait être toxique pour l'appareil reproducteur (Colborn et al., 1995 dans Fritz et al., 2002).

La plupart des études cliniques ont examiné des gammes de concentrations similaire à celles consommées dans le régime. Des études cliniques de phases I et II ont été réalisées avec des doses de génistéine choisies pour s'approcher du niveau de consommation de consommateur régulier de soja, soit 25 à 50 mg par jour (soit 0.3 à 1 mg par kg de poids corporel) (Adlercreutz et al., 1991 dans Pavese et al., 2010). Des études de phase I ont été réalisées pour caractériser la toxicité et la pharmacologie de la génistéine.

Takimoto et ses collaborateurs (2003) (Pavese et al., 2010) ont examiné l'effet de doses de 2 à 8 mg de génistéine par kg de poids corporel sur des hommes atteints du cancer de la prostate. La dose de 2mg par kg correspond à une dose de 2 à 7 fois supérieure à la consommation journalière de génistéine, alors que la dose de 8 mg à 27 fois la consommation journalière moyenne. Le but de cette étude était d'évaluer le risque d'effets secondaires dans le cas de forte supplémentation en génistéine. La génistéine était bien tolérée et il n'y a pas eu d'effets secondaires.

Une étude similaire sur des hommes jeunes et en bonne santé n'a pas non plus constaté d'effets secondaires (Busby et al., 2002 dans Pavese et al., 2010).

En revanche, Fisher 2004 a observé chez les hommes ayant un cancer de la prostate que la génistéine, à des doses de 4 à 8 mg/kg, entraînait des effets secondaires relatifs aux oestrogènes, comme des douleurs à la poitrine et flushing (Pavese et al., 2010). Toutefois, les hommes de cette étude étaient également sous thérapie hormonal anti-androgène. Or ces effets secondaires sont fréquemment associés à ce traitement. Ainsi, il n'est pas prouvé que les effets observés étaient effectivement dus à la génistéine, d'autant plus qu'ils n'ont été retrouvés dans aucune autre des études.

L'ensemble de ces études suggère donc que la génistéine n'induirait pas d'effets secondaires oestrogéniques chez l'homme, même à des doses bien supérieures à celles atteintes chez les grands consommateurs de soja.

B. Effet biphasique de la génistéine

1. Activité de la télomérase

a) Présentation de la télomérase

La télomérase est une enzyme ribonucléoprotéique avec une activité reverse transcriptase responsable de l'extension télomérique de l'ADN (Greider et al., 1985 dans Chau et al., 2007 ; Greider et al., 1989 dans Chau et al., 2007). La télomérase est présente dans les cellules de la lignée germinales et les cellules cancéreuses. Elle n'est pas exprimée dans les cellules normales somatiques ce qui résulte à une perte progressive des télomères à chaque division cellulaire (Kim et al., 1994 dans Chau et al., 2007).

L'activité de la télomérase dépend de l'expression de l'ARNm de TERT (telomerase reverse transcriptase) (Ducrest et al., 2002 dans Chau et al., 2007). Or l'expression de TERT est elle-même régulée par STAT3 (Konnikova et al., 2005 dans Chau et al., 2007).

STAT3 est un facteur de transcription impliqué dans la prolifération, la différenciation, l'apoptose, la survie des cellules, l'inflammation et la réponse immune dans les cellules normales (Horvath et al., 1997 dans Chau et al., 2007; Stark et al., 1998 dans Chau et al., 2007). Il est surexprimé dans le cancer de la prostate alors que son inhibition diminue la croissance du cancer de la prostate (Ni et al., 2000 dans Chau et al., 2007 ; Lee et al., 2004 dans Chau et al., 2007).

b) Effets de la génistéine sur l'activité de la télomérase

Chau et ses collaborateurs (2007) ont montré que 250 mg/kg de génistéine stimulent la croissance des cellules prostatiques cancéreuses chez les souris TRAMP en activant STAT3 et en augmentant la liaison de STAT3 à TERT. Ceci n'était pas observé chez les souris contrôles ni chez les souris nourries avec 1000 mg/kg.

2. Effets sur l'ostéopontine (OPN)

a) Présentation de l'ostéopontine

L'ostéopontine (OPN) est une protéine d'adhérence du tissu osseux. La concentration sanguine d'OPN augmente chez les patients avec des cancers métastatiques, faisant de l'OPN un marqueur utile pour la détection des métastases (Ramankulov et al., 2007 dans El Touny et Banerjee, 2009). Une expression augmentée d'OPN est associée à un score de Gleason augmenté (Thalman et al., 1999 dans El Touny et Banerjee, 2009), un poids tumoral augmenté (Hotte et al., 2002 dans El Touny et Banerjee, 2009) et une diminution de la survie des patients (Forootan et al., 2006 dans El Touny et Banerjee, 2009). L'OPN est donc une cible potentielle attractive pour la thérapie du cancer de la prostate.

b) Effets de la génistéine sur l'ostéopontine

El Touny et Banerjee (2009) ont mis en avant un effet biphasique de la génistéine en fonction de l'état de l'avancement du cancer de la prostate. En effet, la consommation de 250 mg/kg de génistéine après l'apparition des néoplasies prostatiques intraépithéliales induit une progression agressive du cancer de la prostate chez les souris TRAMP avec une incidence de 70% de métastases dans les ganglions lymphatiques. En revanche, avec une dose de 1000 mg/kg, l'incidence baisse à 10%.

L'augmentation de l'incidence des métastases était accompagnée par une augmentation du taux d'OPN. Le mécanisme expliquant cette augmentation d'OPN par la génistéine n'est pas connu. Cependant, l'augmentation d'OPN était parallèle à une augmentation de la phosphorylation d'Akt. De plus, la transcription d'OPN est induite par l'oestradiol in vivo (Craig 1991 dans El Touny et Banerjee, 2009). Ainsi l'induction d'OPN dans la prostate des souris TRAMP-FVB pourrait être de nature oestrogénique.

Il existerait donc un effet biphasique de la génistéine. Ces résultats sont alarmants. En effet, au lieu d'avoir des effets bénéfiques, certaines concentrations en génistéine pourraient avoir des effets délétères sur l'homme selon le stade du cancer de la prostate.

Conclusion

Cette synthèse a analysé les différents résultats observés in vivo sur le développement et l'évolution du cancer de la prostate suite à la consommation de génistéine.

A des doses équivalentes à une consommation de 25 à 50 mg/jour chez l'homme, la génistéine diminue la prolifération cellulaire et les métastases et stimule l'apoptose. La génistéine ne semble pas prévenir de l'initiation de la carcinogénèse mais retarderait l'apparition des cancers faiblement différenciés. De plus, une consommation de génistéine tout au long de sa vie semble conférer une meilleure protection contre le cancer de la prostate.

Ces effets sont liés à de nombreux mécanismes : diminution de l'expression des récepteurs aux oestrogènes, aux androgènes et aux facteurs de croissance EGF et IGF. La génistéine favorise également l'adhésion cellulaire, module la voie NFkB et inhibe la voie de survie cellulaire Akt via l'activation de PTEN.

En revanche, 2 études montrent que la génistéine aurait un effet biphasique. En effet, lorsque le cancer de la prostate est déjà déclaré, aux plus faibles doses, elle stimulerait la croissance des cellules cancéreuses et induirait une progression agressive du cancer de la prostate.

Ainsi, au lieu d'avoir des effets bénéfiques, certaines concentrations en génistéine pourraient avoir des effets délétères chez les personnes atteintes du cancer de la prostate.

Il faut noter que le régime alimentaire est un système complexe, avec un grand nombre de combinaisons possibles entre les nutriments et micronutriments. Chaque constituant peut avoir un impact sur différentes voies métaboliques ou de signalisation, et les constituants diététiques peuvent exercer des effets opposés, additionnels ou synergiques (Lila et al., 2005 dans Steiner et al., 2008). Or Le soja contient une large variété d'autres composants dont les saponines, les inhibiteurs de protéases comme les acides phénoliques, l'acide phytique et les lignanes qui peuvent exercer des effets additionnels ou synergiques avec les isoflavones. La prise de suppléments diététiques peut donc aboutir à des effets différents par rapport à l'augmentation de sa consommation de produits à base de soja.

La génistéine fait aujourd'hui l'objet de nombreuses recherches dans le cadre de la thérapie du cancer de la prostate. En effet, elle potentialiserait le traitement par radiations et permettrait également d'en diminuer les effets indésirables (Hillman et al., 2004).

Références Bibliographiques

Support électroniques

- HAS. Guide des affections longue durée, Cancer de la Prostate. Septembre 2008. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_725257/ald-n-30-cancer-de-la-prostate. Consulté le 16.11.10.

Supports Papier

- Banerjee S, Li Y, Wang Z, Sarkar FH. Multi-targeted therapy of cancer by genistein. *Cancer Letters*. 2008. 269 :226-42.
- Bektic J, Guggenberger R, Eder IE, Pelzer AE, Berger AP, Bartsch G, Klocker H. Molecular effects of the isoflavonoid genistein in prostate cancer. *Clinical Prostate Cancer*. 2005. 4 :124-9.
- Chau MN, El Touny LH, Jagadeesh S, Banerjee PP. Physiologically achievable concentrations of genistein enhance telomerase activity in prostate cancer cells via the activation of STAT3. *Carcinogenesis*. 2007. 28 :2282-90.
- Dalu A, Haskell JF, Coward L, Lamartiniere CA. Genistein, a component of soy, inhibits the expression of the EGF and ErbB2/Neu receptors in the rat dorsolateral prostate. *Prostate*. 1998. 37 :36-43.
- Dalu A, Blaydes BS, Bryant CW, Latendresse JR, Weis CC, Barry Delclos K. Estrogen receptor expression in the prostate of rats treated with dietary genistein. *Journal of Chromatography B*. 2002. 777 : 249-60.
- De Souza PL, Russell PJ, Kearsley JH, Howes LG. Clinical pharmacology of isoflavones and its relevance for potential prevention of prostate cancer. *Nutrition Reviews*. 2010. 68 :542-55.
- Dixon RA, Ferreira D. Genistein. *Phytochemistry*. 2002. 60 :205-11.
- El Touny LH, Banerjee PP. Akt GSK-3 pathway as a target in genistein-induced inhibition of TRAMP prostate cancer progression toward a poorly differentiated phenotype. *Carcinogenesis*. 2007. 28 :1710-7.
- El Touny LH, Banerjee PP. Identification of a biphasic role for genistein in the regulation of prostate cancer growth and metastasis. *Cancer Research*. 2009. 69 :3695-703.
- Fritz WA, Wang J, Eltoum IE, Lamartiniere CA. Dietary genistein down-regulates androgen and estrogen receptor expression in the rat prostate. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2002. 186 : 89-99.
- Harper CE, Cook LM, Patel BB, Wang J, Eltoum IA, Arabshahi A, Shirai T, Lamartiniere CA. Genistein and resveratrol, alone and in combination, suppress prostate cancer in SV-40 tag rats. *Prostate*. 2009. 69 : 1668-82.

- Hiipakka RA, Zhang HZ, Dai W, Dai Q, Liao S. Structure-activity relationships for inhibition of human 5 α -reductases by polyphenols. *Biochemical Pharmacology*. 2002. 63 : 1165-76.
- Hillman GG, Wang Y, Kucuk O, Che M, Doerge DR, Yudelev M, Joiner MC, Marples B, Forman JD, Sarkar FH. Genistein potentiates inhibition of tumor growth by radiation in a prostate cancer orthotopic model. *Mol Cancer Ther*. 2004. 3 :1271-9.
- Kurahashi N, Iwasaki M, Inoue M, Sasazuki S, Tsugane S. Plasma isoflavones and subsequent risk of prostate cancer in a nested case-control study: the Japan Public Health Center. *Journal of Clinical Oncology*. 2008. 26 : 5923-9. Epub 2008 Nov 17.
- Lakshman M, Xu L, Ananthanarayanan V, Cooper J, Takimoto CH, Helenowski I, Pelling JC, Bergan RC. Dietary genistein inhibits metastasis of human prostate cancer in mice. *Cancer Research*. 2008. 68 : 2024-32.
- Mentor-Marcel R, Lamartiniere CA, Eltoum IE, Greenberg NM, Elgavish A. Genistein in the diet reduces the incidence of poorly differentiated prostatic adenocarcinoma in transgenic mice (TRAMP). *Cancer Research*. 2001. 61 : 6777-82.
- Park SY, Wilkens LR, Franke AA, Le Marchand L, Kakazu KK, Goodman MT, Murphy SP, Henderson BE, Kolonel LN. Urinary phytoestrogen excretion and prostate cancer risk: a nested case-control study in the Multiethnic Cohort. *British Journal of Cancer*. 2009. 101 : 185-91.
- Pavese JM, Farmer RL, Bergan RC. Inhibition of cancer cell invasion and metastasis by genistein. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2010. 29 : 465-82.
- Perabo FG, Von Löw EC, Ellinger J, von Rücker A, Müller SC, Bastian PJ. Soy isoflavone genistein in prevention and treatment of prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2008. 11 : 6-12.
- Sarkar FH, Li Y. Mechanisms of cancer chemoprevention by soy isoflavone genistein. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2002. 21 : 265-80.
- Séronie-Vivien S, Rambeaud JJ. Biologie de la transition des cancers de la prostate vers l'hormono-résistance : mécanismes et implications thérapeutiques. *Progrès en urologie*. 2006. 16 : 675-680.
- Steiner C, Arnould S, Scalbert A, Manach C. Isoflavones and the prevention of breast and prostate cancer: new perspectives opened by nutrigenomics. *British Journal of Nutrition*. 2008. 99 E Suppl 1:ES78-108.
- Wang J, Eltoum IE, Lamartiniere CA. Genistein alters growth factor signaling in transgenic prostate model (TRAMP). *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2004. 219 :171-80.
- Wang J, Eltoum IE, Lamartiniere CA. Genistein chemoprevention of prostate cancer in TRAMP mice. *Journal of Carcinogenesis*. 2007. 16 : 6-3.

- Wang J, Eltoum IE, Carpenter M, Lamartiniere CA. Genistein mechanisms and timing of prostate cancer chemoprevention in lobund-wistar rats. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2009. 10 : 143-50.
- Xu L, Ding Y, Catalona WJ, Yang XJ, Anderson WF, Jovanovic B, Wellman K, Killmer J, Huang X, Scheidt KA, Montgomery RB, Bergan RC. MEK4 function, genistein treatment, and invasion of human prostate cancer cells. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009. 101 : 1141-55.