

Développement de nouveaux composés antiandrogéniques dans une visée thérapeutique contre le cancer de la prostate

Alexis Paquin¹, Yassine Oufqir², Irina Sevrioukova³, Carlos Reyes-Moreno², Gervais Bérubé^{1*}



Université du Québec
à Trois-Rivières

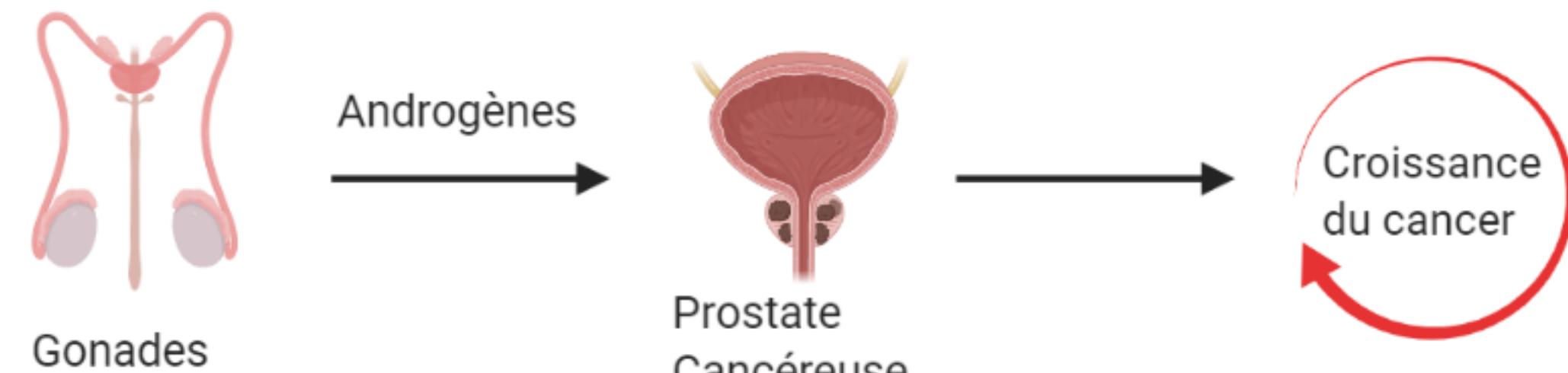
¹Département de chimie, biochimie et physique, Université du Québec, Trois-Rivières, Canada

²Département de biologie médicale, Université du Québec, Trois-Rivières, Canada

³Département de biologie moléculaire et de biochimie, Université de la Californie, Irvine, États-Unis d'Amérique

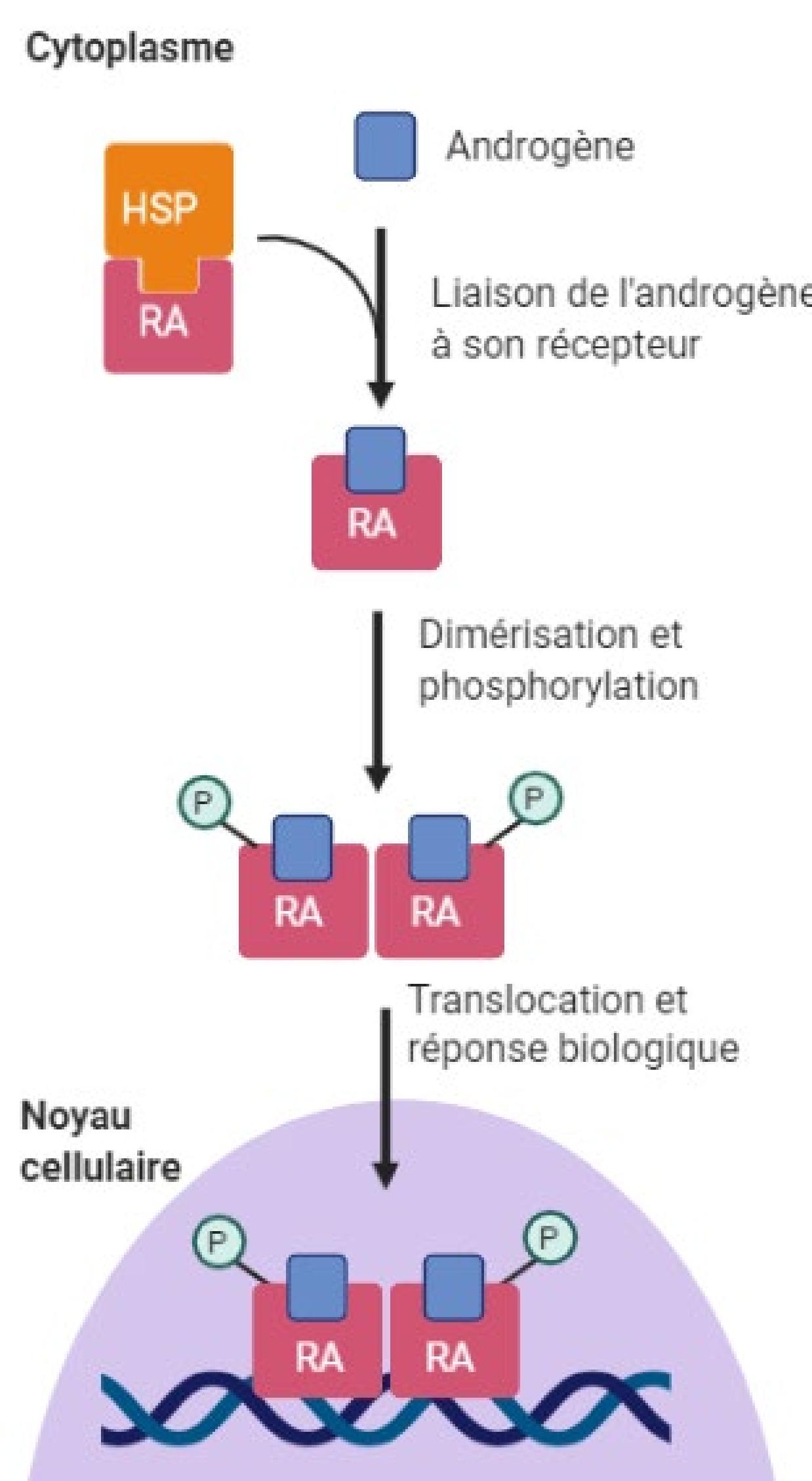
Problématique

Les hormones androgéniques produites par le corps stimulent la croissance du cancer de la prostate hormonodépendant



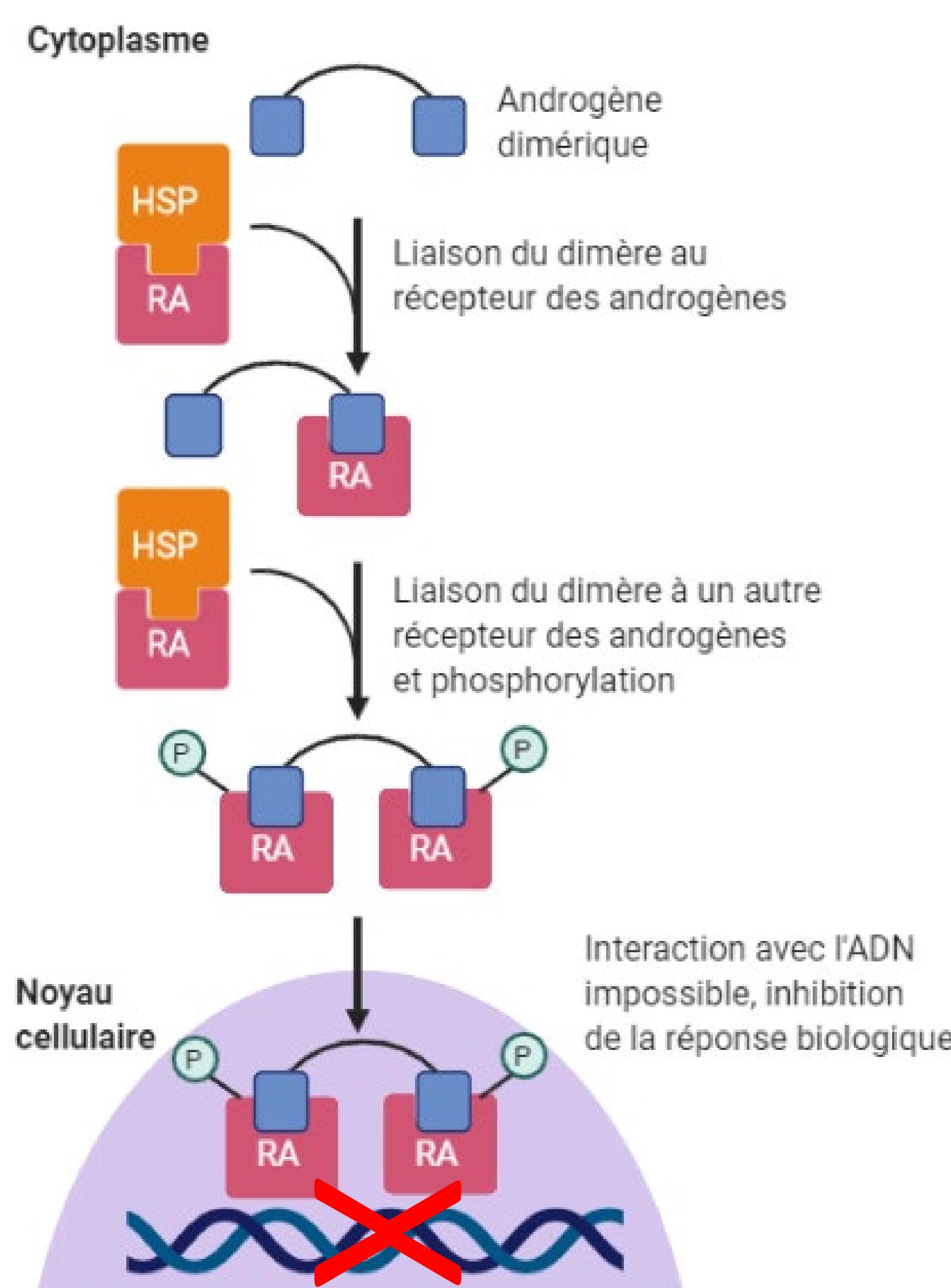
Prémisses biologiques et stratégie thérapeutique

Dans l'organisme, il doit y avoir dimérisation du complexe androgène – récepteur afin de déclencher une réponse biologique



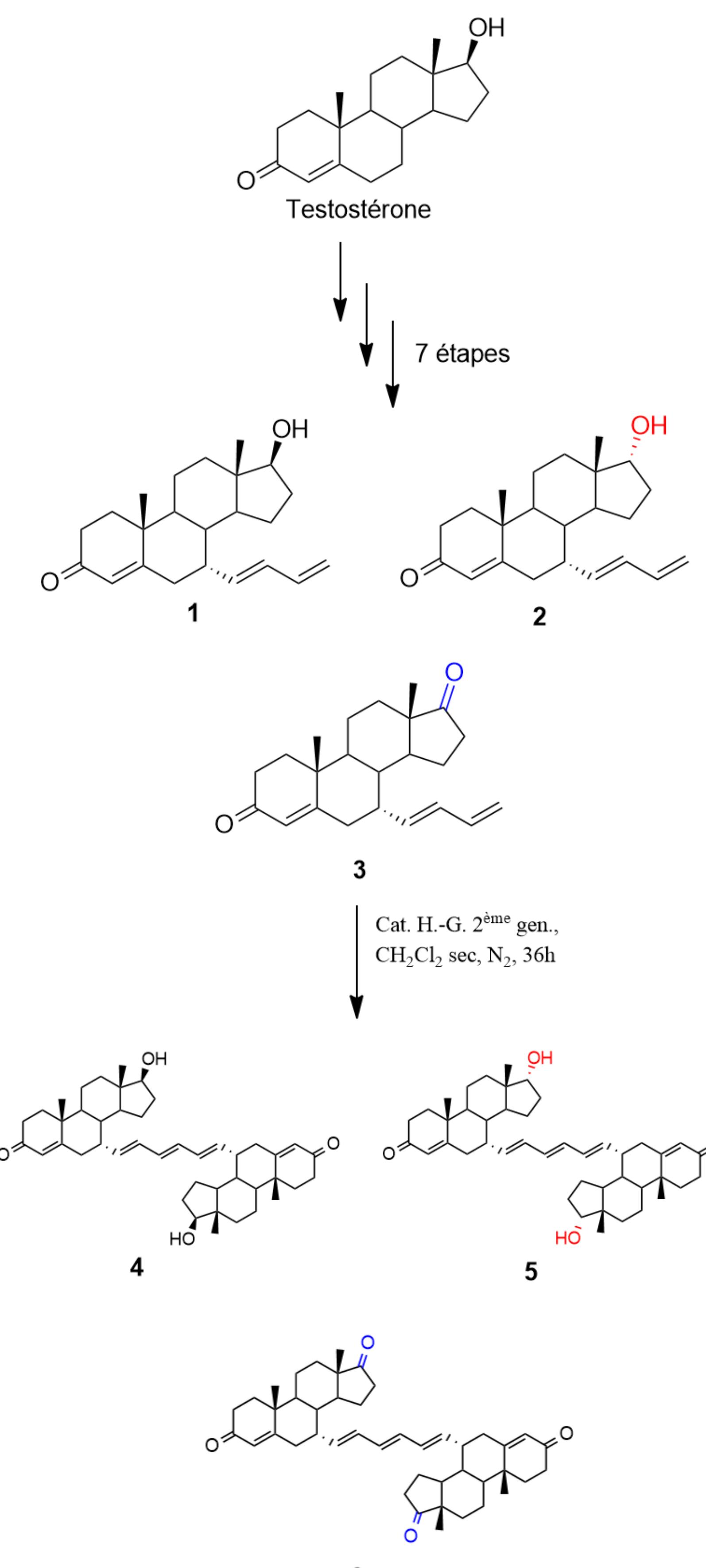
Stratégie thérapeutique

- Perturber la conformation du complexe actif à l'aide d'androgènes dimériques afin d'inhiber la croissance cancéreuse induite par les androgènes



Synthèse des dimères de la testostérone

La synthèse des dimères se fait en 8 étapes à partir de la testostérone. Le rendement global de la synthèse est d'environ 19% pour chaque dimère



Dosage de l'activité antiproliférative des dimères des précurseurs

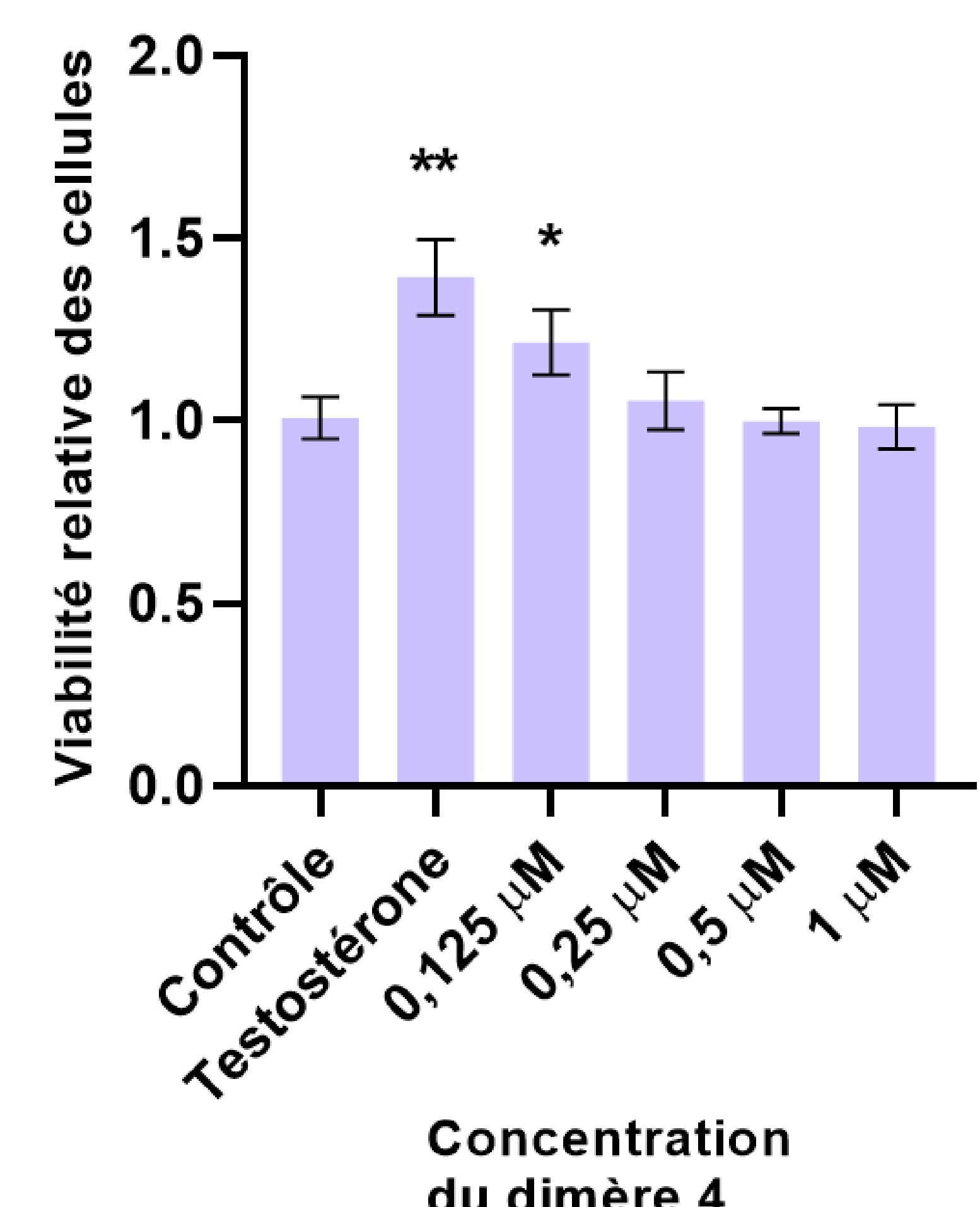
Activité antiproliférative du CPA, des précurseurs 1-3 et des dimères 4-6 évaluée par un test MTT.

Composé	LNCaP (AR+) IC ₅₀ (μM)	DU-145 (AR-) IC ₅₀ (μM)	PC3 (AR-) IC ₅₀ (μM)
CPA	59,6	50,7	56,9
1	28,8	29,0	34,1
2	16,6	23,8	31,5
3	33,5	21,3	51,7
4	11,2	14,4	13,6
5	37,1	21,3	44,5
6	72,7	53,6	29,0

- La plupart des molécules synthétisées sont plus actives que l'acétate de cyprotérone
- Le dimère de testostérone naturelle **4** est le plus actif, tel que prédit par la théorie

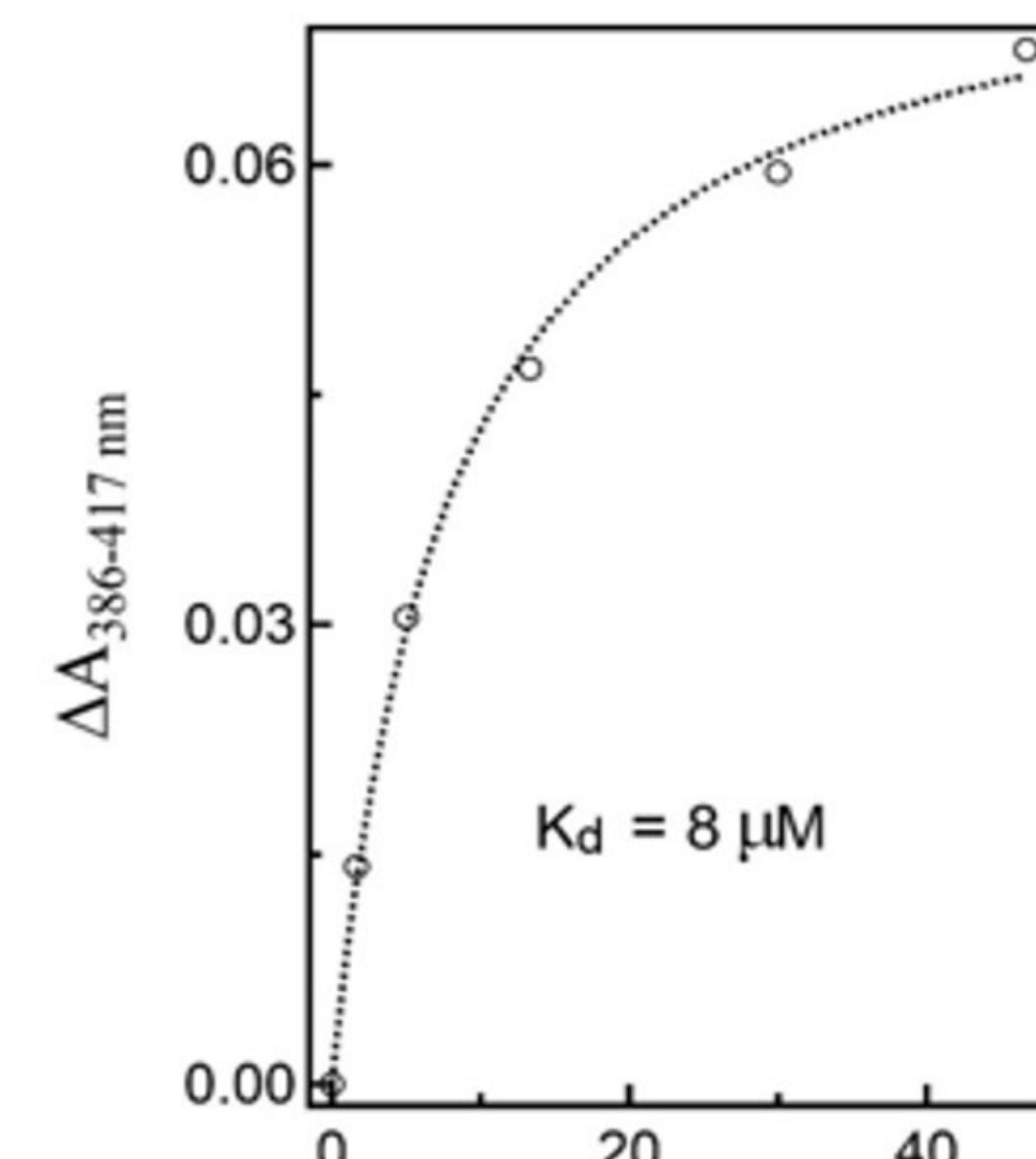
Évaluation de la capacité antiandrogénique

Cellules LNCaP traitées avec le dimère 4 et 0,1 nM de testostérone



- Le dimère de testostérone naturelle **4** possède un effet antiandrogénique complet à 0,25 μM
- L'effet antiandrogénique du composé se manifeste avant la toxicité

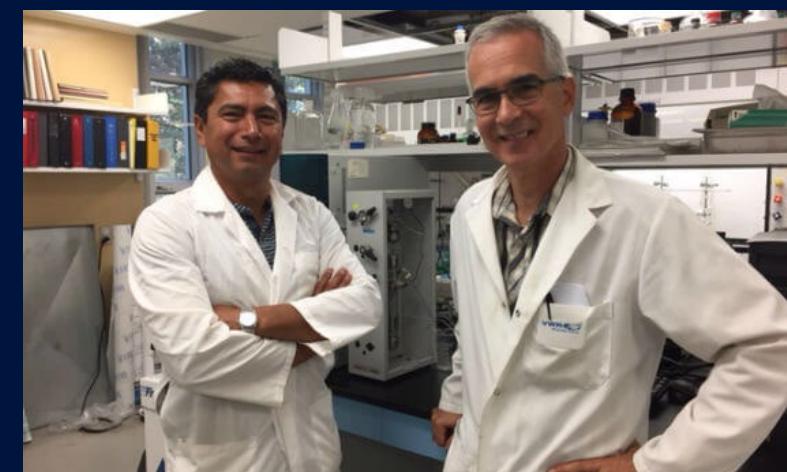
Affinité avec le cytochrome P450 3A4



- Le dimère **4** se lie fortement au site androgénique du cytochrome P450 3A4
- Co-cristallisation envisageable afin d'obtenir des clichés cristallographiques

Conclusions

- Une série de dimères de testostérone possédant une cytotoxicité comparable à l'acétate de cyprotérone a pu être synthétisée
- Le dimère de testostérone naturelle **4** possède des propriétés antiandrogéniques et peut compétitionner avec la testostérone dans des essais *in vitro*
- La co-cristallisation du site androgénique du cytochrome P450 3A4 et des dimères est prometteuse



Références:

- Feldman, J. B.; Feldman, D. *Nat. Rev. Cancer* **2001**, 1, 36.
- Bérubé, G. *Curr. Med. Chem.* **2006**, 13, 132.
- Vesper, A.-R.; Lacroix, J. et al. *Steroids* **2016**, 115, 104.
- Sevrioukova, I. *RCSB Protein Data Bank* **2017**, Structure 6BD7.



Université du Québec
à Trois-Rivières



NSERC
CRSNG



FONDATION
UQTR



GRSC
Groupe de recherche en
signalisation cellulaire