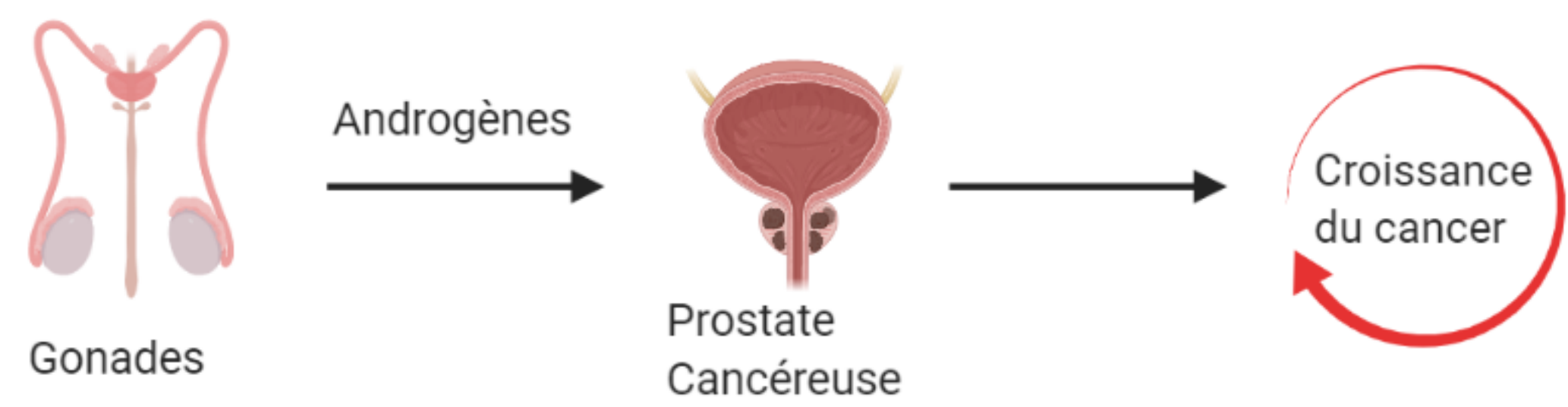


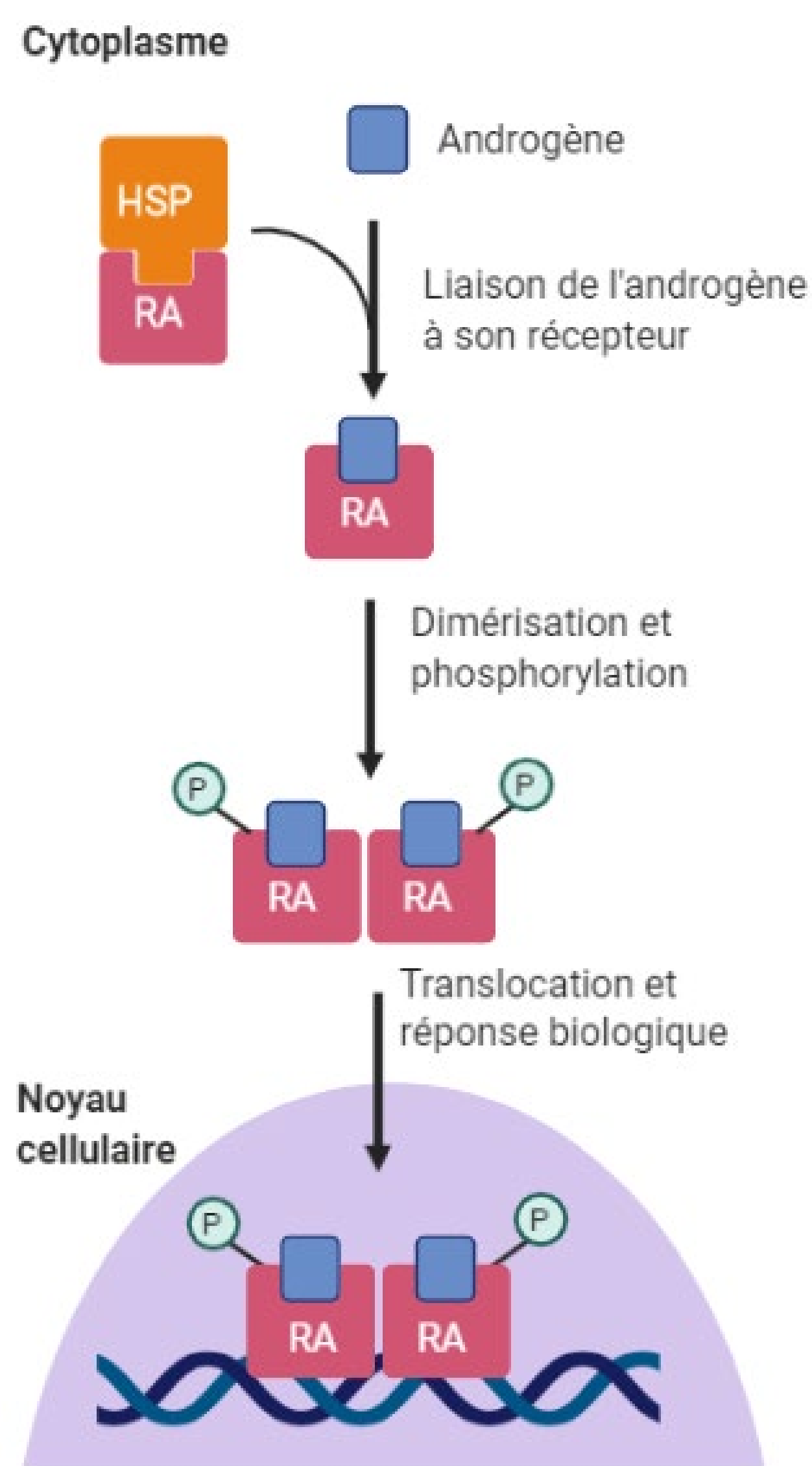
Problématique

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



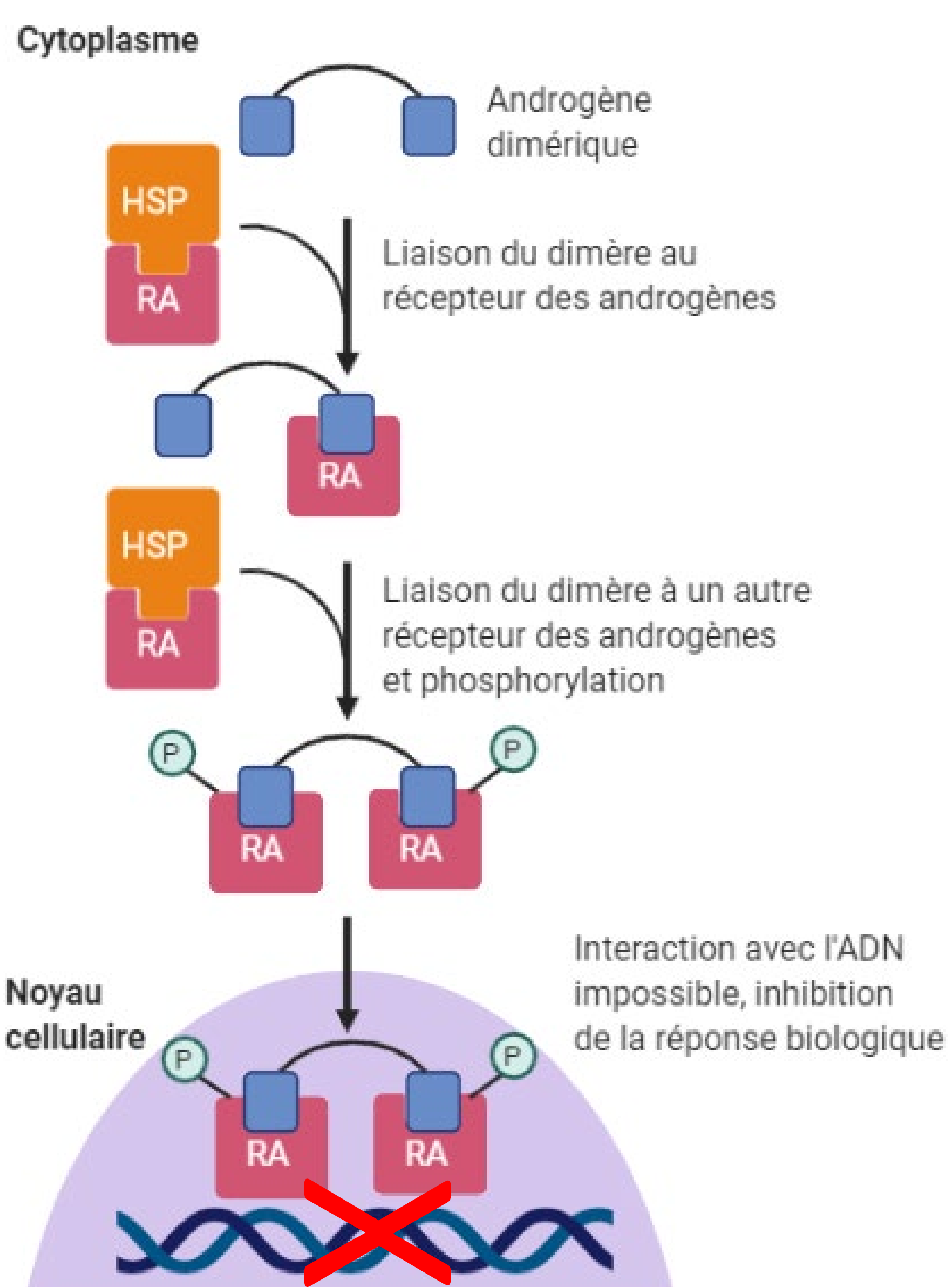
Prémises biologiques et stratégie thérapeutique

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



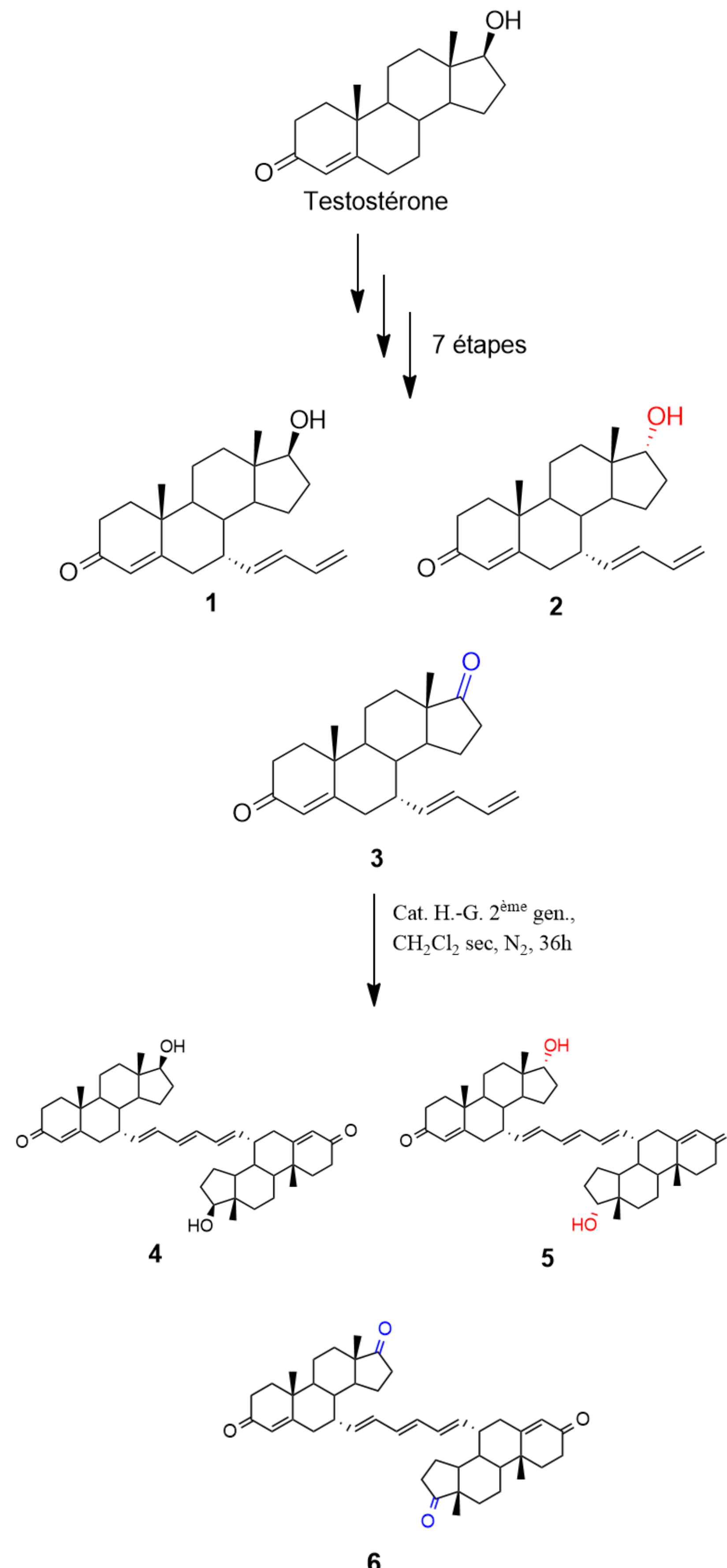
Stratégie thérapeutique

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



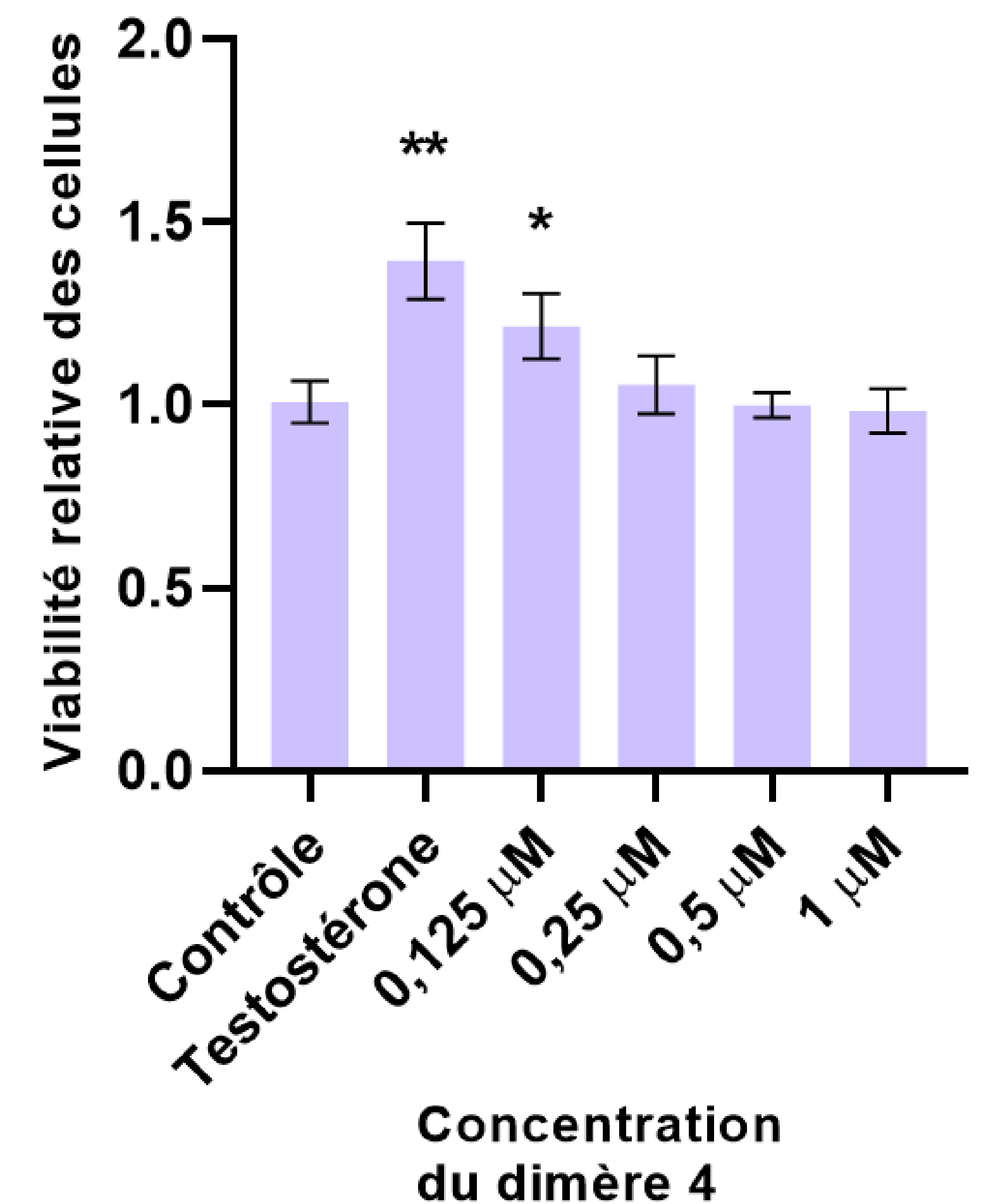
Synthèse des dimères de la testostérone

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



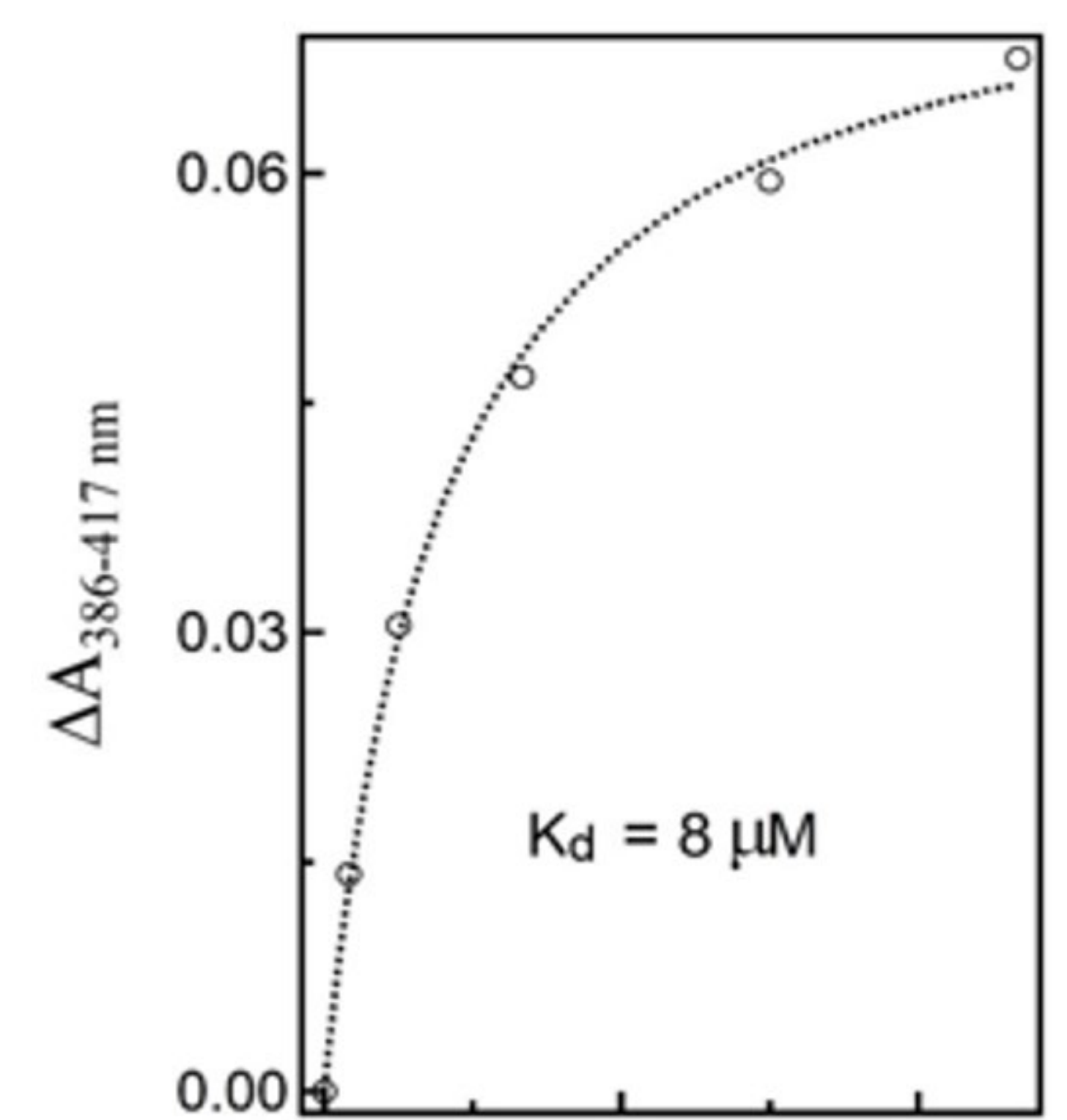
Évaluation de la capacité antiandrogénique

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

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+)	DU-145 (AR-)	PC3 (AR-)
	IC ₅₀ (µM)	IC ₅₀ (µM)	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

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.