

Julie Bruneau, Nathalie Morin, Kevin Brasseur, Valérie Leblanc, Éric Asselin et Gervais Bérubé
Groupe de recherche en oncologie et endocrinologie moléculaires,
Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, Canada.

Introduction

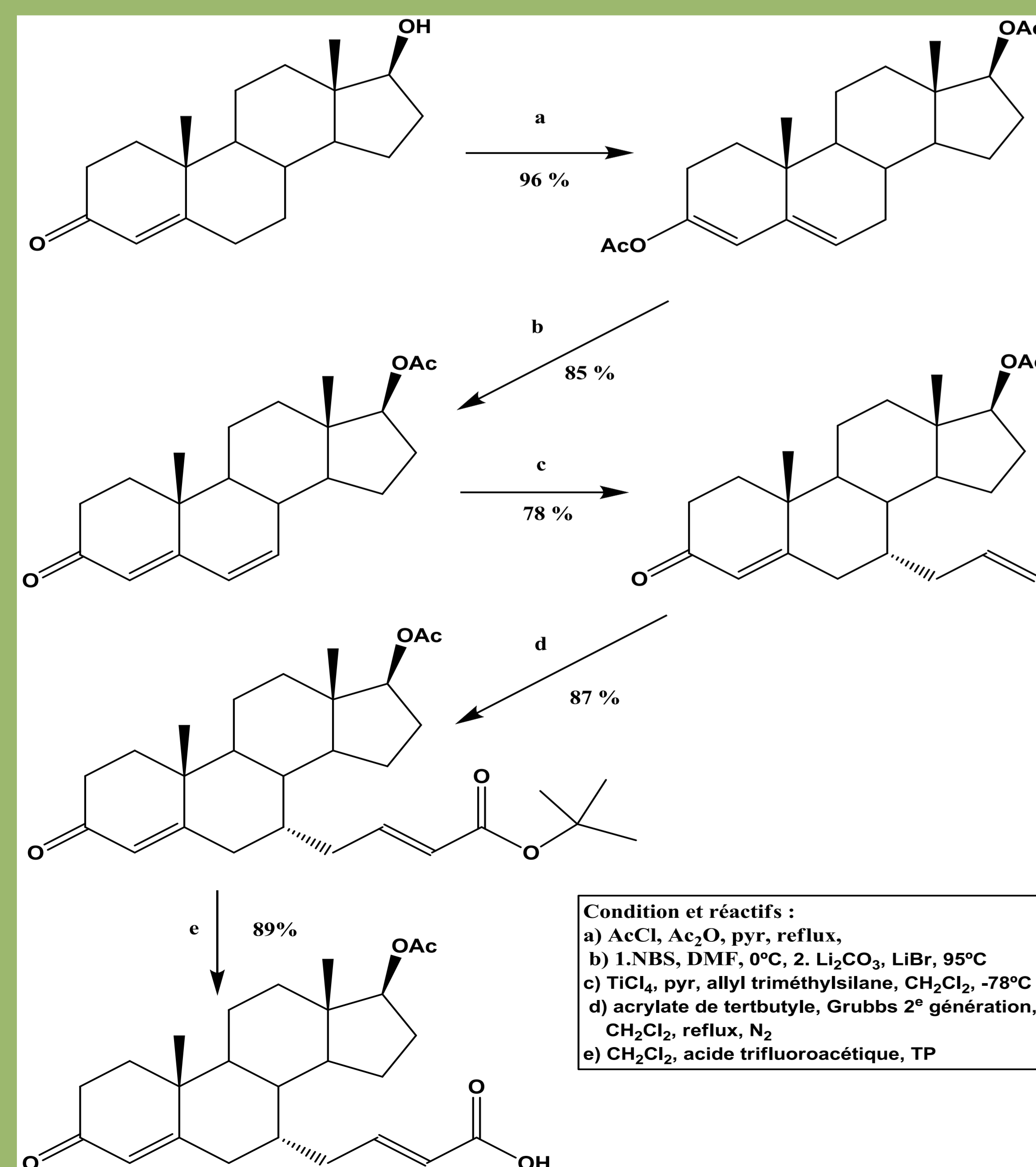
Le cancer de la prostate est le cancer le plus souvent diagnostiqué chez les hommes au Canada. Selon Statistique Canada, en 2011, environ 25 500 nouveaux cas ont été diagnostiqués et, sur ce nombre, 4100 hommes sont décédés. [1]

Le traitement de ce cancer comporte plusieurs effets secondaires très désagréables pour le patient. Le développement du ciblage thérapeutique serait donc très bénéfique, car il permettrait de cibler précisément les cellules cancéreuses et de diminuer, par le fait même, les effets secondaires reliés au traitement.

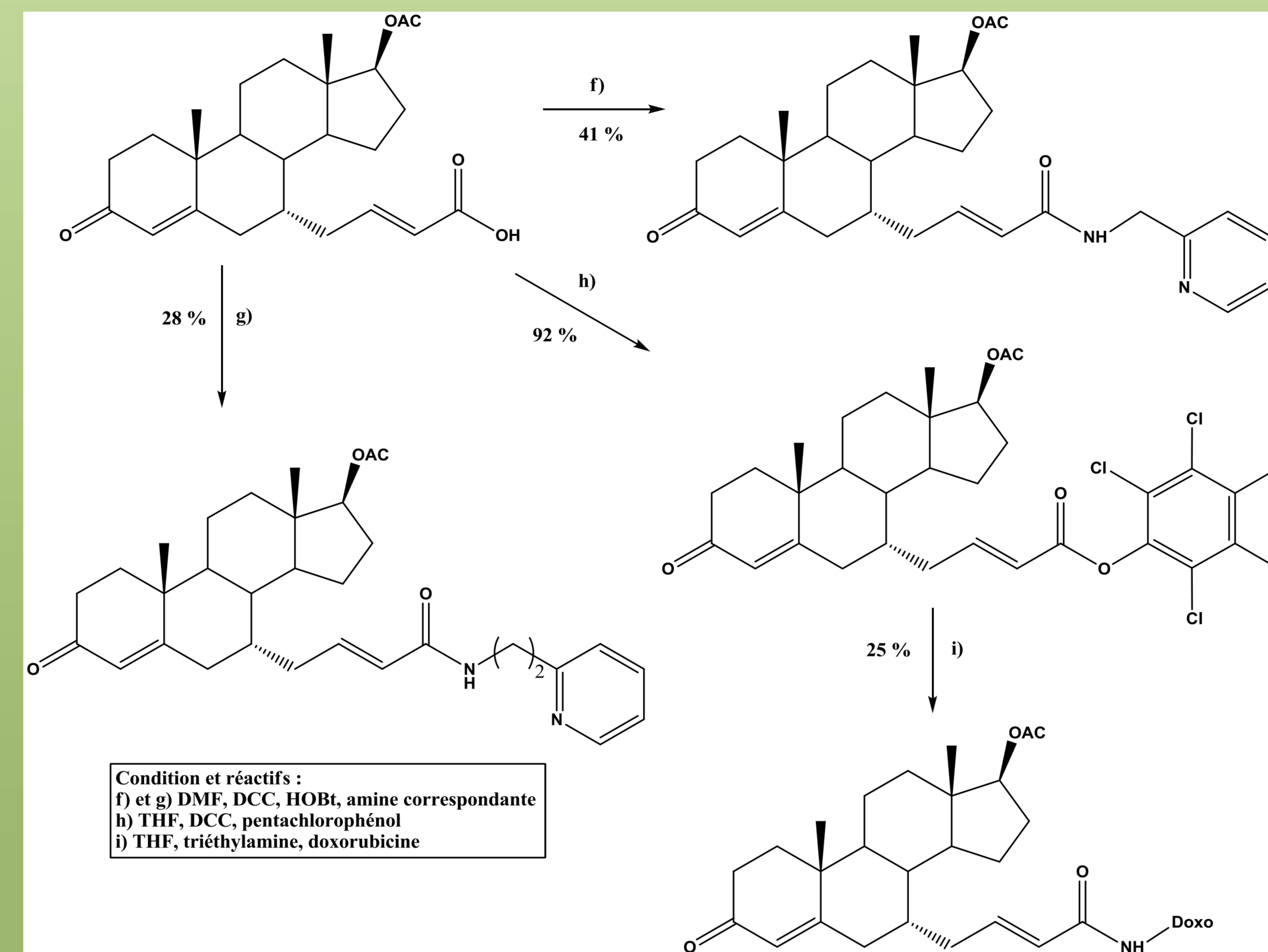
Environ 80 % à 90% des cancers de la prostate sont dépendants des androgènes comme la testostérone. [2] C'est une caractéristique intéressante pour cibler les cellules cancéreuses. En effet, dans le cas d'un cancer hormono-dépendant, les cellules cancéreuses possèdent plus de récepteurs d'androgènes que les cellules saines.

Mon projet est donc de lier des groupements amines pour former des amides sur une chaîne en position 7- α de la testostérone afin d'avoir des effets antiandrogéniques (interrompre la croissance du cancer) ou cytotoxiques (tuer les cellules cancéreuses).

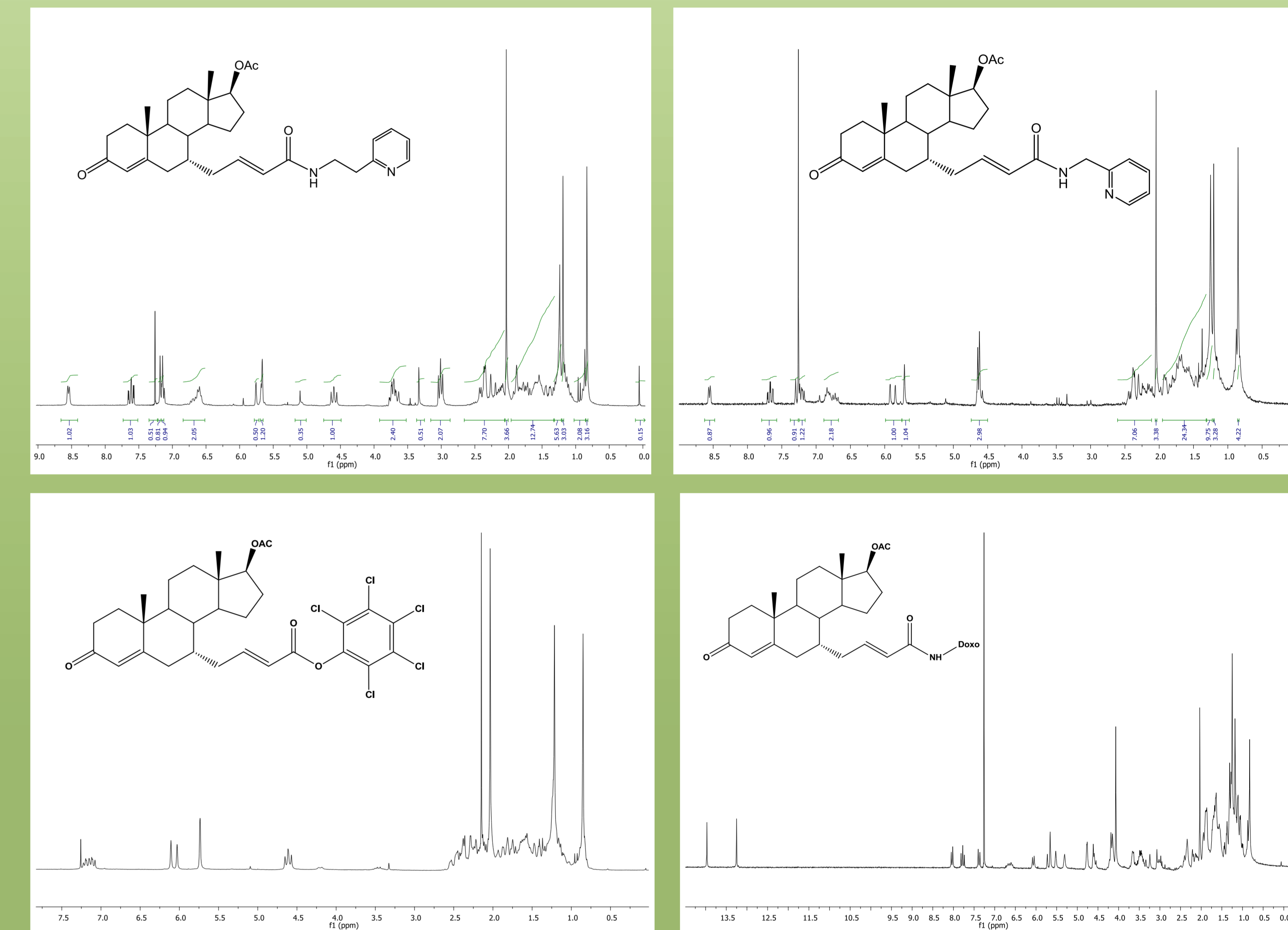
Synthèse principale



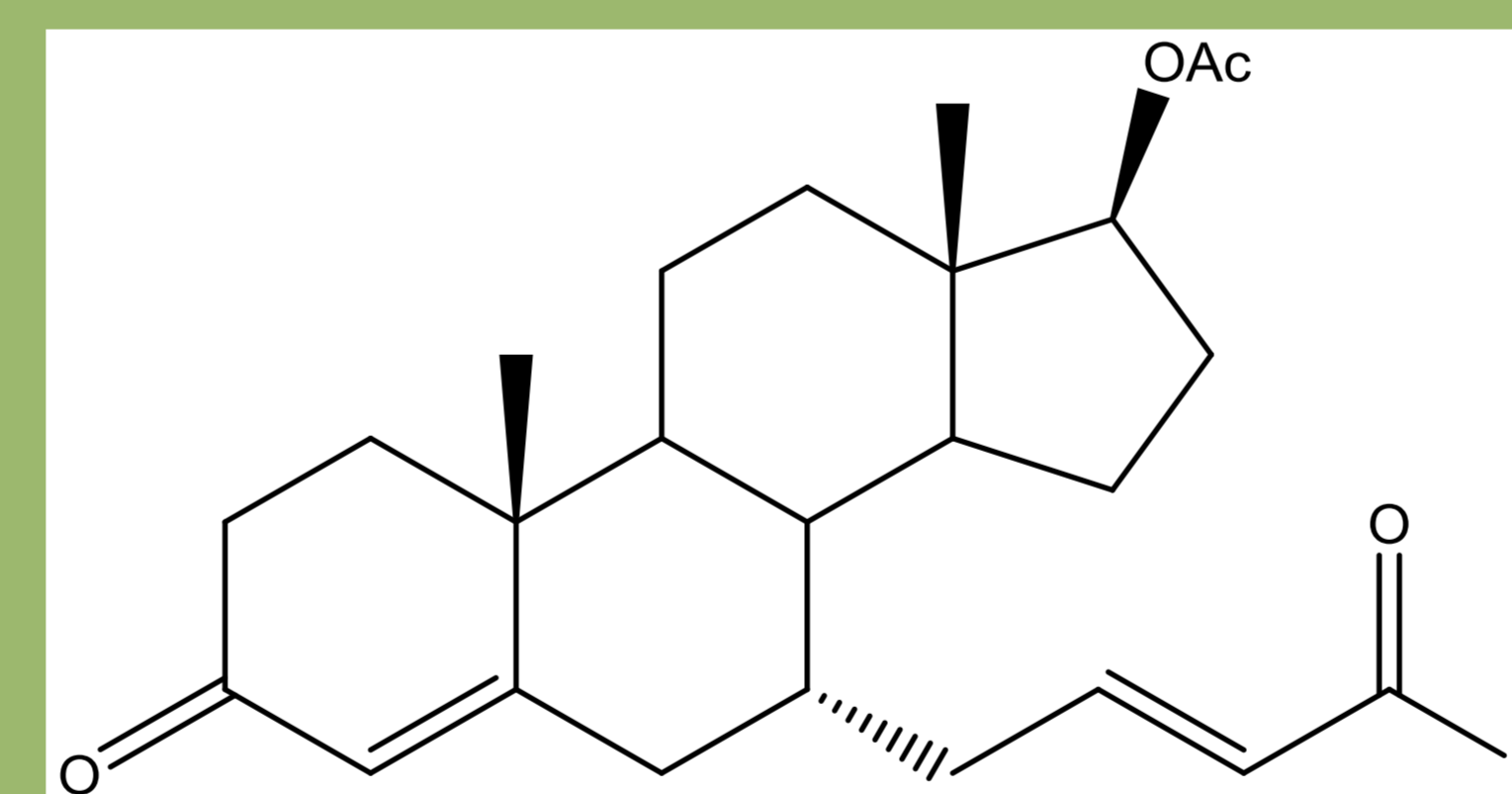
Synthèse des dérivés amides



Caractérisation



Résultats des tests de cytotoxicité



Essais de cytotoxicité au MTT des dérivés de la testostérone sur les lignées cellulaires de la prostate; LNCaP (AR+) et PC3 (AR-)

| Composé | LNCaP | PC-3 | # tests |
|--|----------------------------------|--------------------------------|---------|
| R | IC ₅₀ * (μ M) | IC ₅₀ (μ M) | n |
| -OH | > 180 | 11,8 \pm 0,6 | 3 |
| -NHCH ₂ CH ₂ Pyr | 23,7 \pm 6,5 | 5,8 \pm 1,3 | 4 |
| NHCH ₂ Pyr | 74,2 \pm 12,4 | 16,5 \pm 2,6 | 3 |
| Chlorambucil | 52,1 \pm 4,6 | 55,7 \pm 4,1 | 3 |
| Cyprotérone | 17,2 \pm 0,34 | 16,1 \pm 1,2 | 4 |

Conclusion

- La synthèse des quelques dérivés de testostérone ayant des effets cytotoxiques a été effectuée avec des rendement variant entre 4 % et 24 %.
- Le composé contenant la 2-(2-aminoéthyl)pyridine présente une activité cytotoxique supérieure aux composés de référence. D'autres tests biologique seront donc faits pour confirmer cette activité.
- Dans le futur, la méthode de synthèse par le pentachlorophénol sera utilisée avec d'autres amines déjà connues afin d'améliorer les rendements globaux des séquences réactionnelles.
- D'autres composés seront couplés à l'acide afin de créer de nouvelles molécules ayant des effets cytotoxiques utiles en cancérologie.

Remerciements

Fondation de l'UQTR, CRSNG, Pharmaqam

Références

1. http://www.cancer.ca/Canada-wide.aspx?sc_lang=fr-CA
2. Heinlein, C.A; Chang, C. Endocr. Rev. 2004, 25, 276