

A4.48

EFFET DES COMPOSÉS DE LA GRENADE SUR LA PROLIFÉRATION ET L'ACTIVITÉ DES ENZYMES STÉROÏDIENNES DES CELLULES LNCaP ET H295R.

Gasmi J et Sanderson T

INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Qc.

Le cancer de la prostate est la deuxième cause de mortalité chez les hommes atteints de cancer dans les pays développés. Il est de plus en plus diagnostiqué grâce au test spécifique à la PSA. C'est un cancer initialement hormono-dépendant et sa prolifération est stimulée par les androgènes et les œstrogènes. Deux enzymes responsables de leur synthèse et qui présentent le plus d'intérêt sont l'aromatase (CYP19) et la 5 α -réductase (SRD5A1). En effet, CYP19 permet la conversion des androgènes en œstrogènes et la SRD5A1 transforme la testostérone en DHT (dihydrotestostérone). Les composés naturels provenant de la grenade semblent retarder la progression du cancer de la prostate. Ils pourraient agir comme des inhibiteurs des enzymes d'intérêt. Ils ont été testés sur deux modèles cellulaires : les LNCaP qui sont des cellules cancéreuses de la prostate et les H295R qui sont des cellules cancéreuses de la corticosurrénale. Les cellules LNCaP et H295R sont mises en culture dans des plaques de 96 puits à une densité de 10⁴ cellules/puit en présence des composés de la grenade dilués au DMSO à 1, 3, 10, 30 et 100 μ M et un contrôle négatif avec du DMSO seulement à 0.1% (v/v). Les LNCaP sont exposés deux fois aux composés de la grenade en présence de DHT avec des intervalles de 48h entre chaque exposition afin de déterminer l'effet antiprolifératif, tandis que H295R sont exposés une fois au bout de 24h d'incubation pour déterminer l'effet cytotoxique. 13 composés de la grenade ont été testés sur les deux modèles cellulaires. La cytotoxicité et l'effet antiprolifératif des composés sont déterminés par un test colorimétrique (WST-1). De plus l'activité enzymatique de CYP19 est déterminée dans les cellules H295R exposés aux composés de la grenade grâce à un radiomarquage au tritium. Les courbes concentration/réponse permettent de déterminer l'effet cytotoxique et antiprolifératif de chaque composé. En effet, le kaempferol a un effet antiprolifératif sur les cellules LNCaP, mais n'est pas cytotoxique. Il diminue l'expression du gène de la PSA et de la SRD5A1 à 10 μ M dans les cellules LNCaP. Il augmente l'activité enzymatique de CYP19 dans les cellules H295R de 77 % par rapport au contrôle négatif à 10 et 30 μ M. Le kaempferol augmente l'expression du gène de CYP19 à 10 et 30 μ M dans les cellules H295R. Les résultats préliminaires démontrent que le kaempferol a un effet antiprolifératif sur les cellules LNCaP. De plus, il augmente significativement l'activité enzymatique de CYP19 à 10 et 30 μ M dans les cellules H295R sans avoir un effet cytotoxique. Ces résultats vont être complétés par la détermination de l'activité des autres enzymes d'intérêt dans les deux types cellulaires exposés aux composés de la grenade.