

A09

Effets de pesticides sur la voie de signalisation dépendante des androgènes dans les cellules cancéreuses de la prostate et un modèle stéroïdogénique de cellules cortico-surrénales cancéreuses humaines

Christina N.Robitaille et Thomas Sanderson

INRS-Institut Armand-Frappier

L'exposition aux perturbateurs endocriniens, incluant les pesticides, est parfois impliquée dans l'augmentation des risques de développer certains cancers, tel que le cancer de la prostate. Ce dernier, qui est initialement hormono-dépendant, est sous le contrôle du récepteur androgène (RA). Le RA augmente la transcription de certaines protéines impliquées dans la prolifération cellulaire, tel que l'antigène spécifique à la prostate (PSA). Le cytochrome p450₁₇ (CYP17) est un enzyme clé dans la stéroïdogénèse et son activité est associée à une augmentation du risque de cancer de la prostate. Nous avons déterminé les effets de divers pesticides suspectés de moduler la fonction hormonale dans la lignée cellulaire cancéreuse de la prostate humaine androgène-dépendante (LNCaP), ainsi que dans un modèle stéroïdogénique de cellules cortico-surrénales cancéreuses (H295R). Il a été déterminé que les pesticides benomyl et vinclozoline diminuent l'effet de la stimulation par la dihydrotestostérone (DHT) sur l'accumulation nucléaire du RA dans les LNCaP. La vinclozoline diminue aussi l'expression de la forme active du RA phosphorylé en position sérine 81, qui est normalement augmentée par la DHT. De plus, la vinclozoline augmente la dégradation du RA, en augmentant à la fois l'ubiquitination des protéines totales et l'activité du protéasome. Nous avons aussi déterminé l'expression du RA dans les H295R, mais les taux n'étaient pas influencés par la DHT et étaient augmentés par l'atrazine. Les pesticides benomyl et vinclozoline réduisent aussi la sécrétion de PSA, stimulé par la DHT. Dans les cellules H295R, le benomyl, la vinclozoline, ainsi que le prochloraz diminuent l'expression génique de l'enzyme CYP17. De plus, le prochloraz diminue l'expression protéique du CYP17 et inhibe la conversion de la pregnenolone en DHEA par cet enzyme. D'autres pesticides de type néonicotinoïde ont récemment été étudiés. Parmi ceux-ci, le thiamethoxam semble augmenter l'expression du RA, la sécrétion du PSA et diminuer l'activité du CYP17. Certains pesticides d'intérêt exercent donc des effets antiandrogéniques combinés au niveau du RA, du PSA et du CYP17.