

Le ciblage mitochondrial par des carbènes-or augmente-t-il les effets des irradiations X dans des cellules tumorales prostatiques ?

J. EGUIDA¹, M. CHERON¹, G. RIVRAIS¹, S. ALZIARI¹, F. CISNETTI², A. GAUTIER², I. GARREAU-BALANDIER¹, P. VERNET¹

(1) Université Clermont Auvergne, CNRS/IN2P3, LPC, F-63000 Clermont-Ferrand, France

(2) Université Clermont Auvergne, CNRS, Sigma Clermont, ICCF, F-63000 Clermont-Ferrand, France

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent et la 3^{ème} cause de mortalité suite à un cancer chez l'homme. Lors de la mise en place et de la progression du cancer, plusieurs paramètres cellulaires (prolifération, cycle cellulaire, mort cellulaire, métabolisme) qui se retrouvent perturbés sont en lien avec le compartiment mitochondrial. De plus, dans ce dernier réside une population d'ADN particulier : l'ADN mitochondrial (ADNmt) dont certaines mutations sont également corrélées avec la tumorigenèse et la progression tumorale, ce qui renforce le rôle essentiel de la mitochondrie et du maintien de l'ADNmt dans le processus tumorigène.

Différents types de thérapies sont mis en œuvre en fonction de la progression du cancer. Parmi elles, la radiothérapie visant principalement l'ADN nucléaire, constitue une voie importante malgré la survenance fréquente de phénomènes de radiorésistance. Le ciblage de la mitochondrie pourrait représenter un frein à ces phénomènes d'échappement tumoral.

Notre étude porte sur deux modèles de lignées prostatiques humaines LNCaP et PC3 et vise à caractériser le potentiel antiprolifératif et la capacité à améliorer ou augmenter les effets des irradiations de composés organométalliques (carbènes-Or) ciblant la mitochondrie.

Les composés testés présentent une toxicité intrinsèque et sont également cytostatiques comme démontrent respectivement les valeurs des IC₅₀ et IG₅₀ sur les 2 lignées prostatiques. Des expériences d'ICPMS (spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif) ont révélé une présence majoritaire d'or au niveau des mitochondries. Couplée à ces résultats, une baisse significative de la prolifération cellulaire a été observée lorsque les cellules sont incubées en présence de carbènes puis irradiées, suggérant un effet potentialisateur des carbènes. De plus, cette observation est corrélée aux résultats de clonogénicité.

Du point de vue mécanistique, l'irradiation de cellules préalablement traitées par des carbènes-or induit une augmentation des processus apoptotiques et des perturbations accrues du cycle cellulaire. Au niveau mitochondrial, le potentiel membranaire est lui aussi altéré de façon significative par rapport à l'irradiation seule.

Globalement, les perturbations évoluent en fonction du temps, de la concentration de carbène, et de la dose d'irradiation.

Ces premiers résultats tendent à montrer l'intérêt que pourraient avoir les carbènes-or dans la radiosensibilisation des cellules tumorales prostatiques et ce grâce, entre autres, à leur capacité à cibler la mitochondrie.