



1809-2009



Deux siècles de science

Questions d'hier,
réponses d'aujourd'hui,
horizons de demain



LE RÔLE DU CHIMISTE DANS LA RECHERCHE DE NOUVEAUX ANTICANCÉREUX

Paméla Kassis, Doctorante*, IcoA, Université d'Orléans

*sous la direction de J-Y. Mèrour, S. Routier, V. Bénétteau



INTRODUCTION SUR LE CANCER

- Le cancer est le nom générique donné à un ensemble de pathologies caractérisées par une prolifération désordonnée de cellules.
- Il existe de nombreux facteurs qui peuvent être favorables au développement d'un type de cancer:
- Facteurs d'origines internes: facteurs héréditaires et/ou hormonaux
- Facteurs d'origines externes : virus, exposition à des radiations nocives, et/ou des produits chimiques....

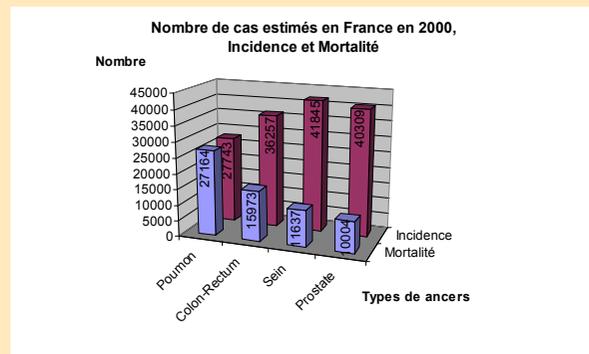
10/5/2009

2

Dans le monde : 7,9 millions de décès par an (13% mortalité totale)

En France : 1^{ème} cause de mortalité avant les maladies cardiovasculaires

En 2000 les cancers les plus fréquents étaient :



3

LES TRAITEMENTS DU CANCER

Les traitements classiques :

- La chirurgie : excision de la tumeur
 - La radiothérapie : destruction de la tumeur par des rayons ionisants (rayons X, élément radioactif, ...)
 - La chimiothérapie : destruction des cellules cancéreuses grâce à des molécules chimiques
 - L'hormonothérapie : cancers hormono-dépendants (utérus, sein, prostate, ...), suppression de l'hormone incriminée et emploi d'une anti-hormone
- ⇒ **Combinaison des différents traitements**

Les nouveaux traitements :

- La thérapie génique : modification des gènes défectueux d'un individu
- L'immunothérapie : utilisation d'anticorps artificiels contre une cible donnée

4

DÉPISTAGE:

- C'est la détection précoce du cancer au moyen de tests ou d'exams
- L'intérêt du dépistage est de pouvoir ainsi détecter plus précocement un cancer, de mieux soigner le patient et de limiter la lourdeur des traitements et des séquelles éventuelles.

LES PRÉVENTIONS:

- **L'alimentation:** consommer chaque jour des fruits et légumes variés car ils jouent un rôle protecteur et diminueraient le risque de cancers comme de l'œsophage, du poumon et de l'estomac.
- **Tabagisme et alcoolisme:** l'usage du tabac (cigarette en particulier) est la cause de 95 % des cancers bronchiques. La consommation d'alcool augmente le risque de divers cancers (cancers de l'œsophage par exemple). L'alcool, et particulièrement lorsqu'il est associé au tabac majore le risque de développement des cancers de la langue, de la gorge, de l'œsophage du pharynx et du foie.
- **L'exposition au soleil:** il est important d'éviter le soleil entre 12h et 16h car l'intensité des rayons UVB à son maximum et les bronzages dans les cabines à UV.

Les traitements classiques :

- **La chirurgie :** excision de la tumeur
- **La radiothérapie :** destruction de la tumeur par des rayons ionisants (rayons X, élément radioactif, ...)
- **La chimiothérapie :** destruction des cellules cancéreuses grâce à des molécules chimiques
- **L'hormonothérapie :** cancers hormono-dépendants (utérus, sein, prostate, ...), suppression de l'hormone incriminée et emploi d'une anti-hormone

⇒ Combinaison des différents traitements

Les nouveaux traitements :

- **La thérapie génique :** modification des gènes défectueux d'un individu
- **L'immunothérapie :** utilisation d'anticorps artificiels contre une cible donnée

Les chimiothérapies anticancéreuses :

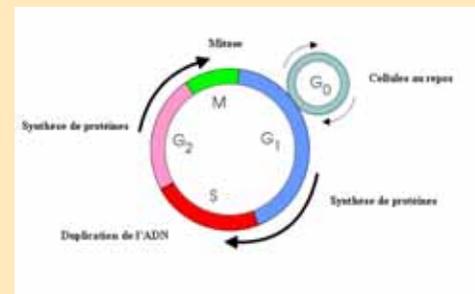
La chimiothérapie anticancéreuse regroupe tout un ensemble de médicaments permettant de s'attaquer aux cellules cancéreuses.

Parmi les traitements utilisés en chimiothérapie, on distingue :

- les traitements cytotoxiques qui sont « classiquement » utilisés. Ils bloquent l'ensemble de la machinerie mitotique.
- les thérapies ciblées qui sont dirigées contre des cibles thérapeutiques (enzymes, des récepteurs, protéines) spécifiquement impliquées dans l'oncogénèse.

Les molécules utilisées en chimiothérapie touchent principalement le cycle cellulaire et agissent en différents points:

- Les différentes phases du cycle cellulaire:



G1 : croissance préparation de la réplication
S : réplication de l'ADN
G2 : croissance, préparation de la mitose
M : mitose (division cellulaire)
G0 : cellule au repos, hors du cycle cellulaire

Les thérapies cytotoxiques :

Les agents cytotoxiques sont utilisés en chimiothérapie pour induire la mort des cellules cancéreuses par apoptose.

Les agents cytotoxiques sont classés selon leur mode d'action et ils agissent principalement sur trois grandes cibles:

● Les molécules ciblant l'ADN

- Les agents alkylants
- Les agents intercalants

● Les molécules visant les microtubules

- Les poisons du fuseau ou les antimitotiques

● Les inhibiteurs enzymatiques

- Les anti-métabolites
- Les inhibiteurs de topoisomérases

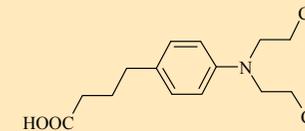
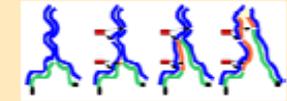
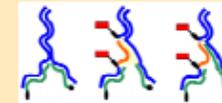
10/5/2009

9

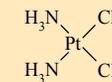
Les thérapies cytotoxiques :

● Les molécules ciblant l'ADN

- Les agents alkylants : Les alkylants sont des molécules qui forment des liaisons chimiques fortes avec des atomes riches en électrons (dits nucléophiles), empêchant ainsi la séparation du double brin d'ADN, ce qui inhibe la transcription et conduit à l'apoptose.



Chlorambucil (agent monofonctionnel)

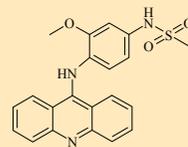
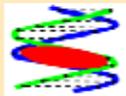


Cisplatine (agent bifonctionnel)

10/5/2009

10

- Les agents intercalants: Les agents intercalants sont des molécules caractérisés par des structures planes, leur permettant de s'intercaler sous forme de liaison non covalente et déformer la double hélice de l'ADN.

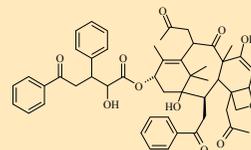


Amsacrine (leucemie)

● Les molécules visant les microtubules

- Les poisons du fuseau ou les antimitotiques: agissent pendant la mitose elle-même, quand les chromosomes dédoublés doivent migrer le long des tubules du fuseau cellulaire, vers un des deux pôles, avant la séparation des cellules.

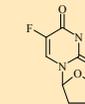
Paclitaxel (Taxol®) isolé du tronc de l'if du Pacifique (*Taxus brevifolia*) (ovaire, poumon, seins)



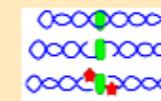
● Les inhibiteurs enzymatiques

- Les anti-métabolites: Ils inhibent la synthèse des acides nucléiques, première étape nécessaire à toute multiplication cellulaire, ils agissent à la phase S du cycle cellulaire et sont responsables de la mort de la cellule.

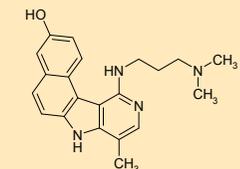
Tégafur (UFT®)
(colorectal)



- Les inhibiteurs de topoisomérases: Les topoisomérases sont des enzymes impliquées dans le déroulement de l'ADN, un processus essentiel pour la réplication et la transcription.



Intoplicine (essais cliniques, phase I,
tumeurs solides non spécifiques)



10/5/2009

12

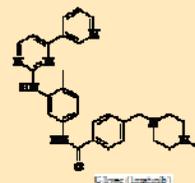
Les thérapies ciblées

Ils sont dirigés contre des cibles thérapeutiques (enzymes, des récepteurs, protéines) spécifiquement impliqués dans l'oncogénèse.

-Inhibition des kinases du cycle cellulaire:

-Les Tyrosines Kinases (TKs): Elles ont été les premières kinases découvertes. Les TKs jouent un rôle essentiel dans la transduction intracellulaire des signaux, conduisant notamment à la multiplication et à la différenciation cellulaire. Concernant le cancer, de nombreuses TKs sont mises en cause, où elles s'avèrent être amplifiées, mutées ou défaillantes.

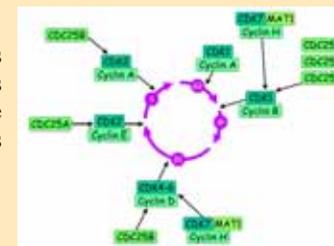
(1^{er} médicament anticancéreux spécifique. Approuvé en 2002 par la FDA pour le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales)



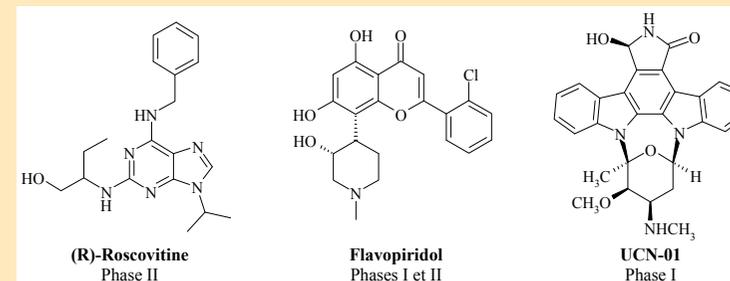
10/5/2009

13

- Les kinases cyclines-dépendantes (CDKs): Les CDKs interviennent dans chacune des étapes du cycle cellulaire et sont surexprimées dans de nombreux cas de cancer, elles sont donc des cibles de choix pour la chimiothérapie.



- Les inhibiteurs de CDKs: Leurs effets sur le cycle cellulaire et sur le déclenchement de l'apoptose sont deux propriétés très favorables à leur développement en tant qu'agents anticancéreux.



10/5/2009

14

Les limites de la chimiothérapie

- Une cure de chimiothérapie crée des résistances aux produits. Beaucoup de cellules actives, surtout celles qui composent les métastases, possèdent des mécanismes qui leur permettent de se débarrasser des agents toxiques qui les pénètrent, en les détruisant, ou en les expulsant de la cellule.

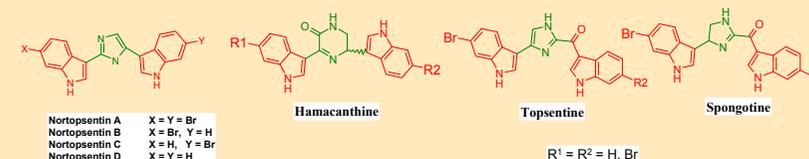
- le principal problème est la non sélectivité des agents antitumoraux. La chimiothérapie détruit de nombreuses cellules de la tumeur, mais également des tissus sains. C'est le cas des cellules du sang (essentiellement globules blancs et plaquettes), du tube digestif et du cuir chevelu.

10/5/2009

15

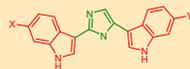
Le rôle du chimiste:

- La recherche de nouvelles molécules à visée thérapeutique passent par la dérivation et / ou l'amélioration de molécules existantes afin d'élaborer, avec l'aide de la modélisation moléculaire, de nouvelles molécules.
- Depuis quelques années, des alcaloïdes marins à structure indolique sont devenus une famille importante de composés biologiquement actifs, avec des propriétés antivirales, antimicrobiennes et antitumorales importantes^{1,2}.

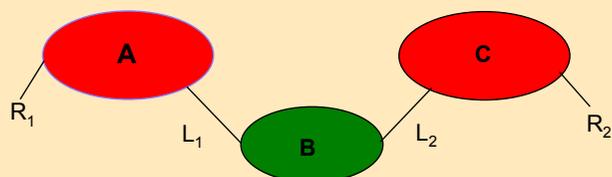


¹ (a) Nishisawa, Y. *Nature* **1984**, *308*, 693. (b) Nishisawa, Y. *Sciences* **1986**, *233*, 305. (c) Nishisawa, Y. *Nature* **1988**, *344*, 661.
² (a) Stewart, A. F.; Schultz, G. *Cell* **1987**, *50*, 1109. (b) Wu, H. Y.; Shyy, S. H.; Wang, J. C.; Liu, L. F. *Cell* **1988**, *53*, 433. (c) Merino, A.; Madden, K. R.; Champoux, J. J.; Deinberg, D. *Nature* **1993**, *365*, 227. (d) Kawasaki, I.; Yamashita, M.; Ohta, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 1831. (e) Gu, X.-H.; Wan, X.-Z.; Jiang, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 569. (f) Jiang, B.; Gu, X.-H. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 363. (g) B. Sun, Q. Yao, X. Hong, J. Lee, C.-O. Cho, H. Y. Jung, J. H. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 2-8. (h) Guinchard, X.; Vallée, Y.; Denis, J.-N. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3761-3764. (i) Oh, K.; Mar, W.; Kim, S.; Kim, J.; Oh, M.; Kim, J.; Shin, D.; Sim, C. J.; Shin, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4927-4931.

Modèle pharmacophorique tris-aromatique



- Le motif central est substitué par des noyaux aromatiques, conduisant à des composés de forme géométrique de type V, afin d'initier une courbure nécessaire lors de l'interaction avec le site ATP des CDKs.



L_1, L_2 : C-C ou C-N

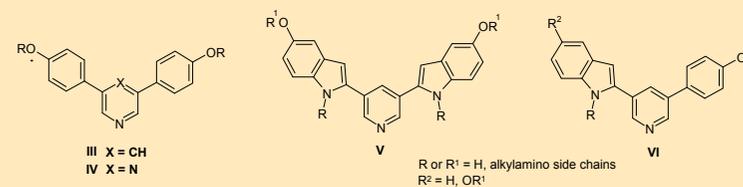
A, B, C : motifs aromatiques ou hétéroaromatiques

R_1, R_2 : groupements fonctionnels accepteurs ou donateurs de liaisons H

10/5/2009

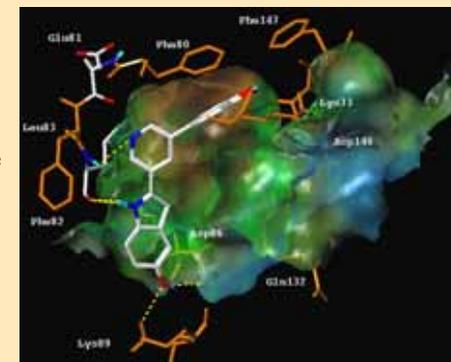
17

Les différentes molécules à synthétiser



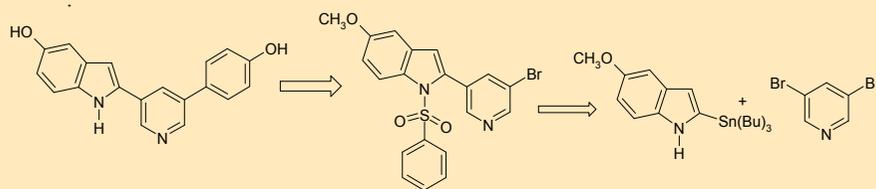
Etudes de modélisations moléculaires

-Les différentes interactions de la molécule avec les acides aminés du site actif.



10/5/2009

- Exemple de Retrosynthèse d'une molécule



-Evaluation biologique des différentes molécules synthétisées en tant qu'inhibiteurs des kinases.

- Etude de leur cytotoxicité sur des lignées de cellules cancéreuses humaines.

10/5/2009

19

CONCLUSION

- Synthèse de plusieurs molécules hétérocycliques tris cycliques qui ont montré des activités biologiques sur les enzymes (kinases).

Perspectives

- Synthétiser de nouvelles molécules pour améliorer l'inhibition de la kinase cycline dépendante (CDK), et avoir une meilleure cytotoxicité.

- Actuellement le travail du chimiste doit se faire en collaboration avec les pharmacologues et les biochimistes. C'est un travail pluridisciplinaire afin de trouver des molécules plus spécifiques et plus sélectives pour détruire les cellules cancéreuses.

10/5/2009

20