

MOLÉCULES NATURELLES ET CIBLAGE DE CELLULES CANCÉREUSES

Philippe Thomas et Danièle Olivier

Partie des programmes de physique-chimie associée

Programme de spécialité physique-chimie de terminale générale : Partie 4 – Élaborer des stratégies en synthèse organique

Programme de spécialité physique-chimie de première générale : Partie 2.B – De la structure des entités à la cohésion et à la solubilité/miscibilité d'espèces chimiques

Mots-clés : synthèse organique, extraction

INTRODUCTION

La nature est une source importante de molécules bioactives pour traiter différentes maladies. Parmi celles issues (et dérivées) de la nature, prenons comme exemple la morphine, le Taxotère® et l'herbimycine A. Le chimiste a un rôle à jouer dans l'identification, l'extraction et la synthèse en grande quantité de ces molécules. Face aux maladies cancéreuses, le chimiste doit renouveler d'ingéniosité. Il utilise aujourd'hui des molécules naturelles qu'il associe à des anticorps (immunoconjugué) et il utilise des nouvelles techniques de vectorisation comme la microfluidique qui est la science de la manipulation des fluides à l'échelle micrométrique.

MOLÉCULES BIOLOGIQUEMENT ACTIVES ISSUES DE LA NATURE

Les produits issus de la nature dans les médicaments

Contexte. Il est estimé que seulement 2 % des ressources naturelles ont été explorées. Or, 60 % des médicaments sur le marché sont issus de produits naturels (70 % pour les anticancéreux). La nature est donc une source importante de molécules biologiquement actives. L'identification de ces molécules est le fruit d'observations, souvent hasardeuses, et de bon sens. De nombreuses ressources naturelles ont alors historiquement été utilisées dans les médecines traditionnelles.

Méthodologie. Le travail du chimiste est d'identifier la molécule responsable des effets médicamenteux, de l'extraire de la ressource naturelle afin de n'en conserver que la molécule bioactive, puis de développer une méthode de synthèse permettant de créer la molécule en plus grande quantité ou d'améliorer ses effets. Le chimiste fait appel à des techniques d'extractions comme l'extraction liquide-liquide pour séparer les composés actifs de la ressource naturelle, puis il identifie par des tests quelle est la molécule bioactive. La structure de la molécule bioactive doit être déterminée par des techniques de caractérisations comme les spectroscopies IR, UV, RMN, MS. Enfin, le chimiste étudie différentes stratégies de synthèse organique pour reproduire la molécule bioactive en grande quantité avec le meilleur rendement possible.

Le cas de la morphine

Trois siècles avant notre ère, il a été observé que les capsules de pavot extrudaient un latex qui avait pour caractéristique d'être anesthésiant et d'agir tel un somnifère lorsqu'on le mâchait. De plus, il agit aussi comme

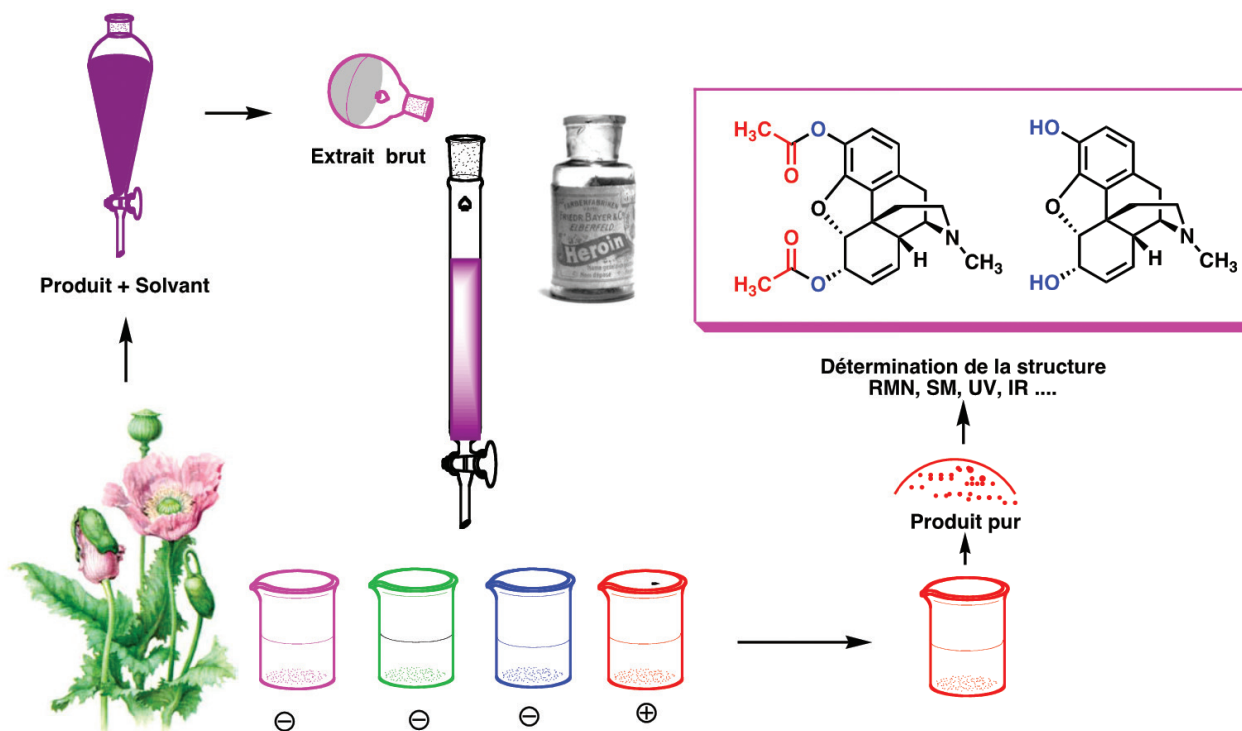


Figure 1 – Étapes d'une purification dirigée pour l'obtention de la morphine produit actif du latex (produit naturel).

un stupéfiant (l'opium) lorsqu'il est fumé. La molécule responsable de ces propriétés est la morphine. La figure 1 résume les étapes d'une purification dirigée pour extraire la morphine à partir du pavot.

On récolte la fleur séchée du pavot puis on réalise une extraction avec de l'eau et un solvant (alcool, éther, acétone), lequel est évaporé pour obtenir l'extrait brut qui est purifié sur une colonne remplie de silice. Selon leur structure, les produits ne vont pas sortir en même temps de la colonne. L'extrait brut est ainsi fractionné et les fractions contenant des composés différents sont recueillies dans différents récipients représentés en couleur sur la figure 1. Le latex qui contient la morphine n'est retrouvé que dans la quatrième fraction mais le produit est impur et doit être purifié (par chromatographie, distillation, cristallisation) ; sa structure est déterminée par les différentes méthodes d'analyse telles que la résonance magnétique nucléaire, la spectrométrie de masse, la spectrométrie ultra violette et l'infrarouge.

Le principe actif présent dans le latex est la morphine qui est la molécule de l'encadré et qui possède les groupements hydroxyles. La morphine est utilisée comme médicament anti douleur.

Quand les groupements hydroxyles sont remplacés par des groupements acétate, on obtient l'héroïne, stupéfiant très dangereux !

Le cas du Taxotère®

Au moyen-âge, il a été observé que l'if était un empoisonneur de bétail. C'est à partir des années 1960 que des extractions et des analyses ont été menées sur l'if. La molécule nommée taxol a été identifiée dans l'écorce et il a été observé que le taxol était toxique contre les cellules cancéreuses. Le rendement pour son extraction est faible : il faut utiliser 20 kg d'écorce sèche pour obtenir 1 g de taxol. Si on veut guérir tous les cancéreux avec le produit extrait de l'écorce de l'if, il faudrait détruire toutes les forêts d'ifs, ce qui serait un désastre écologique

À l'époque, le chimiste Pierre Potier, directeur de l'Institut de chimie des substances naturelles (ICSN) du CNRS a recherché le taxol dans les aiguilles de l'if qui elles, repoussent annuellement. Ils ne l'ont pas trouvée mais ils ont pu extraire une autre molécule le 10-deacetylbaaccatin (Figure 2) dont la structure est proche de celle du taxol, il suffit de lui rajouter le petit fragment en bleu sur la figure 2. Au cours de ce travail d'addition chimique, les chercheurs de l'ICSN ont obtenu une molécule intermédiaire, le Taxotère® (Figure 2) qui s'est révélé encore plus actif que le taxol sur les cellules cancéreuses. Ce produit utilisé encore mondialement a été mis sur le marché par Rhône Poulenc et est actuellement commercialisé par Sanofi.

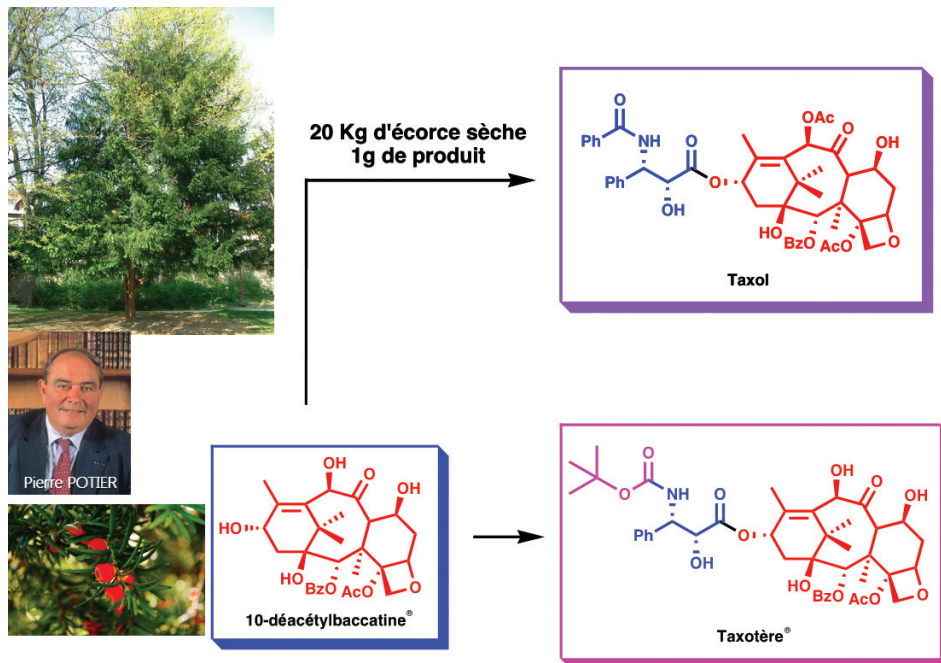


Figure 2 – L'équipe de Pierre Potier à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN, Gif-sur-Yvette) a synthétisé le Taxotère®, dérivé du taxol, plus rentable et plus écologique, qui a été commercialisé par Rhône-Poulenc à l'époque (aujourd'hui Sanofi).

Le cas de l'herbimycine A

L'herbimycine A (Figure 3) est une molécule naturelle issue et isolée en 1979 à partir d'une espèce de champignons. Elle possède une activité anticancéreuse qui provient de sa capacité à inhiber la biomolécule Hsp90 qui intervient dans un mécanisme de prolifération de vaisseaux sanguins qui vont se diriger vers la tumeur afin de lui apporter notamment de l'oxygène pour l'aider dans sa croissance (Figure 4). Pour synthétiser des grosses molécules comme l'herbimycine A, le chimiste effectue de la rétro-synthèse.

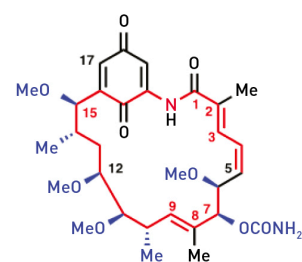


Figure 3 – L'herbimycine A est un inhibiteur de Hsp90.

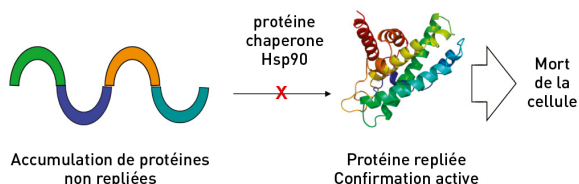


Figure 4 – Les protéines non repliées sont inactives. La protéine repliée favorise la prolifération des vaisseaux sanguins qui alimentent la tumeur en oxygène. Hsp90 permet le repliement des protéines. Un inhibiteur de Hsp90 assez puissant permet d'arrêter le repliement de la protéine, induisant la mort de la cellule.

Le principe de la rétro-synthèse consiste à élaborer la molécule finale à partir de plusieurs petites molécules que le chimiste est capable de synthétiser ou d'extraire, puis à mettre en place un protocole qui permet d'assembler les petites molécules pour former la molécule finale que l'on souhaite synthétiser.

La figure 5 illustre l'exemple de l'herbimycine dont la synthèse peut être imaginée à partir de l'assemblage de quatre molécules de base dont on sait réaliser la synthèse.

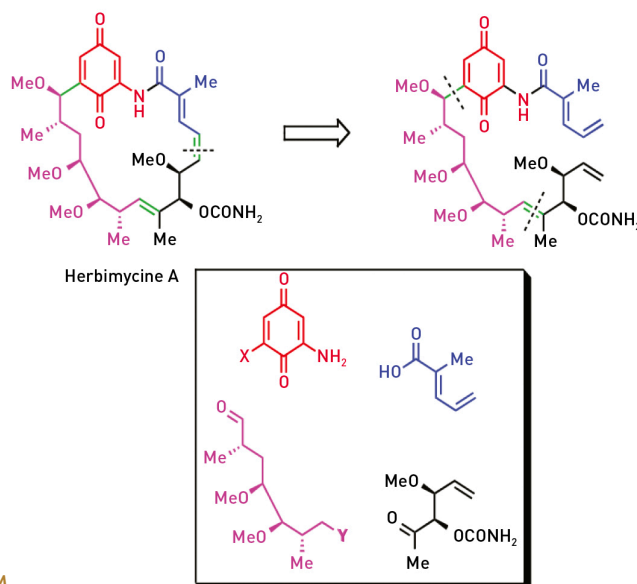


Figure 5 – Analyse rétro-synthétique de l'herbimycine A.

Il y a deux stratégies de retro-synthèse dont le principe est schématisé sur les figures 6 et 7. La synthèse linéaire consiste à assembler successivement la molécule rouge avec la molécule bleue puis la molécule obtenue avec la molécule noire et enfin l'ensemble obtenu avec la molécule rose. Cette méthode présentait un rendement global de 12 % dans le cas de l'herbimycine. La synthèse convergente (Figure 7) consiste à additionner en parallèle deux précurseurs (rouge avec bleu et noire avec rose) puis à additionner les deux produits pour obtenir la molécule finale. Cette méthode a permis l'obtention de l'herbimycine A avec un rendement global de 25 % (Figure 8).

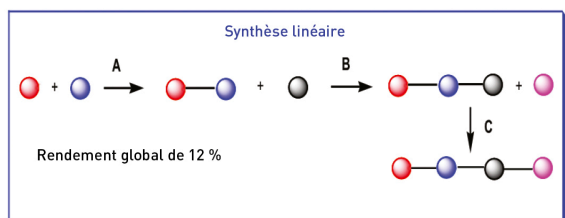


Figure 6 – Synthèse linéaire.

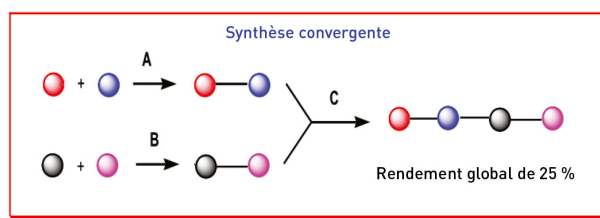


Figure 7 – Synthèse convergente.

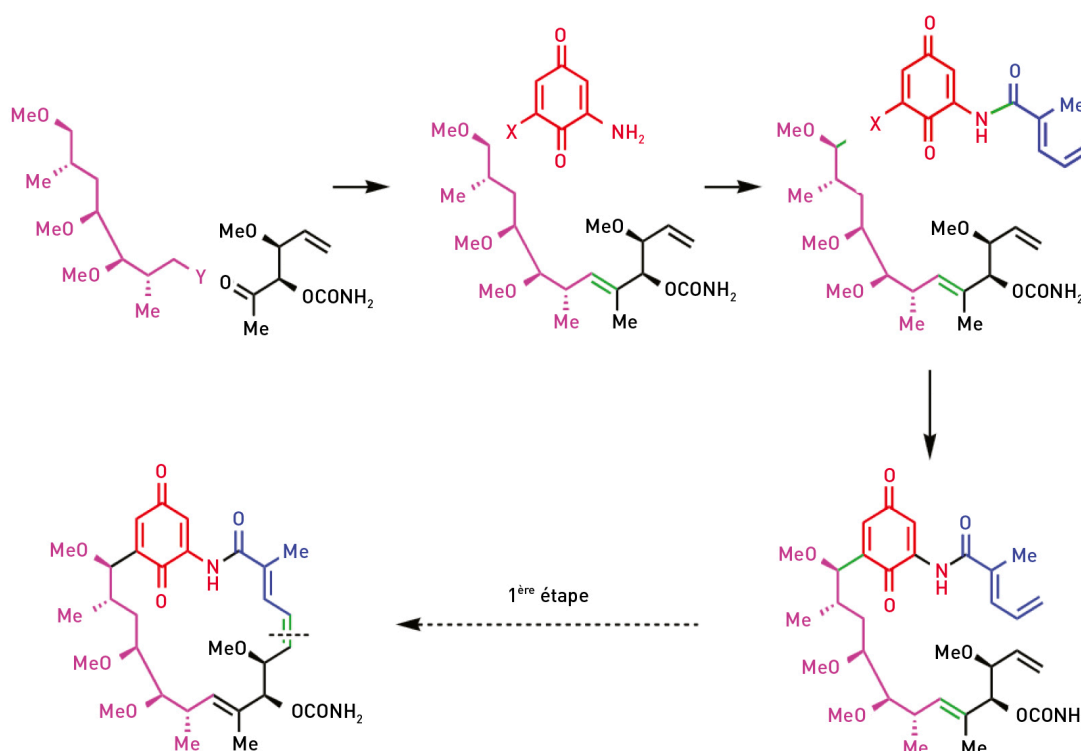


Figure 8 – Étapes de synthèse de l'herbimycine A.

CIBLAGE DE CELLULES CANCÉREUSES

Les agents anticancéreux

Contexte. Il est estimé qu'il y a 400 décès par jour dus à un cancer en France. Les techniques thérapeutiques comprennent la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. La chimiothérapie est l'usage de substances chimiques pour traiter certaines maladies. Néanmoins, de nombreux effets secondaires sont répertoriés : diminution du nombre de cellules sanguines, fatigue, nausées, chute de cheveux, etc. Différentes molécules et différentes thérapies sont possibles et à l'étude.

Méthodologies en chimiothérapie. Un cancer est une prolifération anormale de cellules. La prolifération cellulaire peut être stoppée à différentes étapes avant la division cellulaire. Le Taxotère® agit au moment de la mitose (étape de division cellulaire). L'herbimycine A quant à elle intervient à une étape postérieure : au niveau du développement de la tumeur, en limitant la prolifération de vaisseaux sanguins qui irriguent la tumeur. Une autre méthode est de cibler les cellules cancéreuses et de les détruire à l'aide d'agents anticancéreux comme les immunoconjugués (voir définition ci-après). Dans cette méthode, on peut imaginer que l'immunoconjugué agit comme une roquette dont la cible est l'antigène d'une cellule cancéreuse (Figure 9).

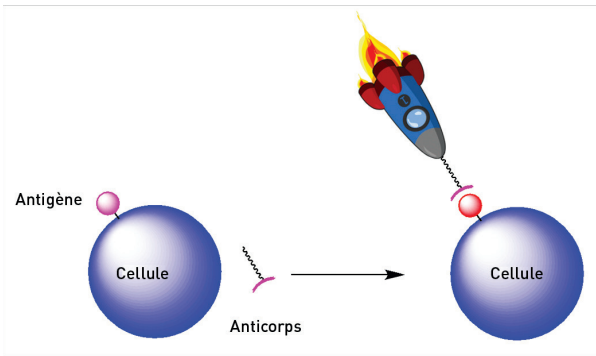


Figure 9 – L'immunoconjugué agit comme une roquette qui cible une cellule cancéreuse.

Les immunoconjugués

Une cellule cancéreuse possède un antigène à sa surface, qui peut être ciblé par un anticorps. Un immunoconjugué est une espèce biochimique composée d'un anticorps lié à une molécule antitumorale (Figure 10). L'anticorps sélectif de l'antigène d'une cellule cancéreuse peut s'accrocher sur celle-ci (partie rose) permettant ensuite à l'agent anticancéreux de pénétrer la cellule et de la détruire (Figure 10). Cette technique est employée dans le traitement du cancer de la vessie. On note néanmoins que la synthèse d'immunoconjugués sélectif est actuellement longue et compliquée.

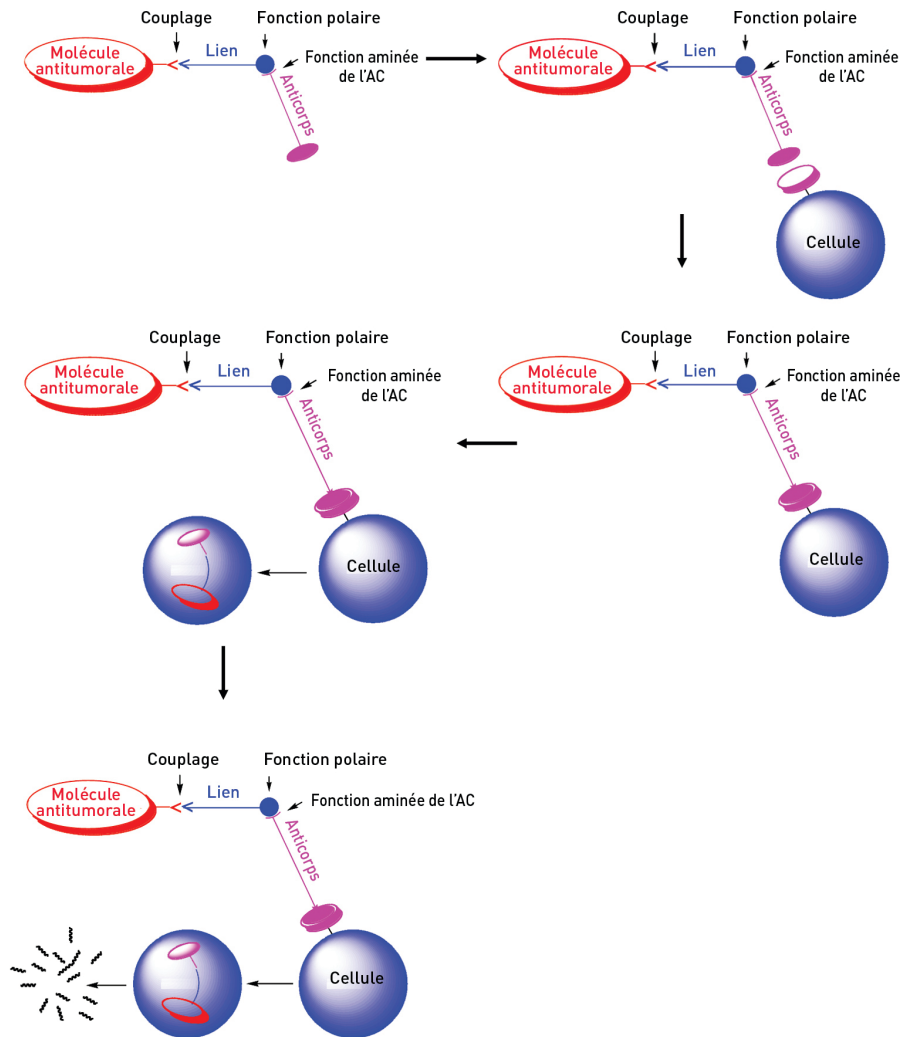
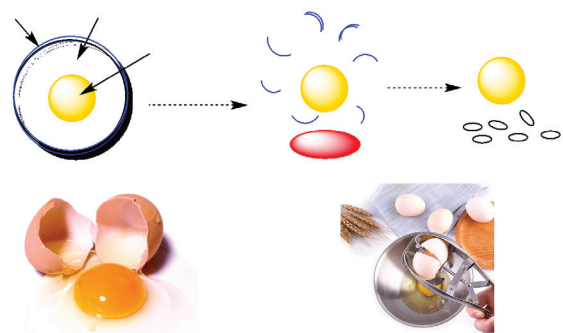


Figure 10 - Action des immunoconjugués sur les cellules cancéreuses.

L'encapsulation de drogue dans des microgouttelettes

Une autre voie possible pour vectoriser spécifiquement les molécules anticancéreuses vers les tumeurs est l'encapsulation de drogue dans des microgouttelettes (Figure 11). Le principe est d'élaborer une substance qui contient en son cœur la drogue (agent anticancéreux) et qui peut la relarguer lorsqu'elle entre au contact des cellules cancéreuses [encapsulation puis relargage].

Figure 11 – Le défi est de pouvoir relarguer le médicament au moment où il arrive sur la tumeur.



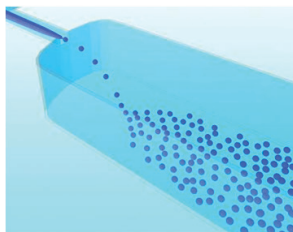


Figure 12 – La microfluidique permet de générer des microgouttelettes pour encapsuler le maximum de médicament.

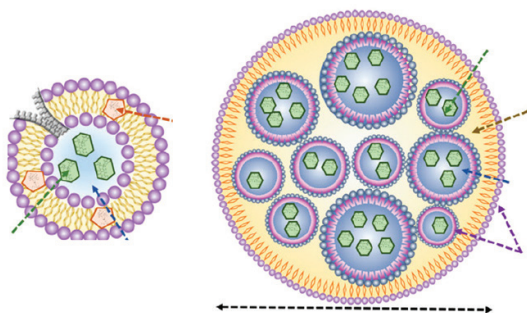


Figure 13 – Encapsulation des médicaments dans des gouttelettes de tensioactif.

À l'aide des techniques de la microfluidique (Figure 12), il a été possible d'élaborer des microgouttelettes encapsulant un agent anticancéreux. Les principes de la chimie de la formulation ont été appliqués pour l'élaboration de ces microgouttelettes (Figure 13) : un double système de surfactants (tensioactifs : molécules polaires sur une extrémité et apolaire sur l'autre extrémité) a permis d'enfermer de la drogue au sein de plusieurs petites microgouttelettes elles-mêmes enfermées au sein d'une plus grosse microgouttelette. Après administration des microgouttelettes, il est possible de les faire éclater à l'aide d'ultrasons (avec un échographe ultrasonore) pour relarguer la drogue sur les cellules cancéreuses, ce qui permet de la détruire spécifiquement et de minimiser les effets toxiques secondaires.

CONCLUSION

Aujourd'hui, les chimistes créent de nouvelles molécules pour réparer les erreurs de la nature que sont les maladies et particulier les cancers. En plus d'étudier l'amélioration de l'activité de molécules déjà connues, le chimiste participe à la mise au point de nouvelles techniques d'élaboration de nouvelles molécules conjuguées à des biomolécules. Les phases de développement d'une molécule thérapeutique sont très longues (de son isolement jusqu'à sa commercialisation, Figure 14). Les méthodologies du chimiste (identifier, extraire, synthétiser) restent les mêmes mais celui-ci doit aussi interagir en permanence avec les autres disciplines afin de trouver des solutions plus efficaces.

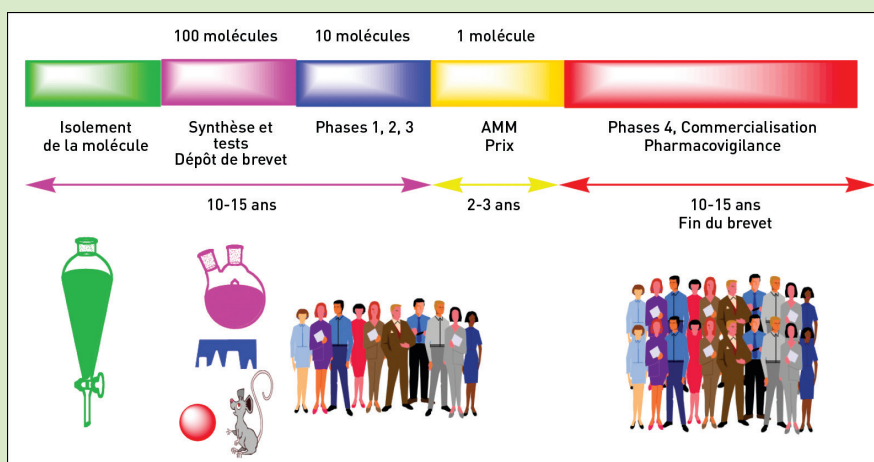


Figure 14 – De la phase d'isolement de la molécule à la fin des tests *in vitro* et *in vivo*.

SOURCE PRINCIPALE

Chimie et nouvelles thérapies, EDP Sciences, 2020, ISBN 978-2-7598-2469-4, « Nature et chimie : des alliées pour accéder à de nouveaux médicaments » par Janine Cossy.

<https://www.mediachimie.org/ressource/nature-et-chimie-des-alliées-pour-accéder-à-de-nouveaux-médicaments>

Philippe Thomas est ingénieur ENSCP Chimie ParisTech

Comité éditorial : Danièle Olivier, Jean-Claude Bernier, Grégory Syoen