

▶ LUTTE CONTRE LE CANCER : quand mère Nature inspire le chimiste

Dans le cadre du cancéropole grand ouest, des chimistes de l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA – UMR 6005 CNRS / Université d'Orléans) conçoivent et synthétisent actuellement de nouvelles molécules anticancéreuses en s'inspirant des composés présents dans la nature.

ICOA

La vocation première de l'Institut de Chimie Organique et Analytique réside dans la conception, la synthèse, l'analyse et l'isolement de molécules bioactives.

Une grande partie des chercheurs de l'ICOA travaillent à l'élaboration de nouvelles stratégies et méthodes dirigées vers la découverte de médicaments. Les cibles pharmacologiques sont diverses : traitement de différentes affections cardio-vasculaires (hypertension, athérosclérose, thrombose), de maladies du système nerveux central (anxiété, dépression), et mise au point d'anticancéreux de structures chimiques variées.

L'ICOA développe également des antiviraux (Sida, hépatites C et B) et des glycomimétiques (mimes de sucre) à fort potentiel thérapeutique.

Le cancer est la deuxième cause de mortalité après les affections cardiovasculaires mais pourrait dans un futur proche occuper la première place de ce triste palmarès. Cette maladie touche environ 10 millions de personnes dans le monde. Il existe de nombreux types de cancers dont les plus répandus en France sont les cancers du poumon et du colon (27000 et 16000

décès respectivement) et du sein (11600). Cette maladie se caractérise par une prolifération anarchique des cellules. Les causes des cancers sont complexes et multiples. On peut citer par exemple certaines substances toxiques, le tabagisme, l'alcool, l'alimentation ou bien l'hérédité. Dans la majorité des cas, les agressions extérieures sont contrôlées

par l'organisme qui possède ses propres mécanismes de régulation et de réparation. Lorsque l'organisme n'arrive plus à se défendre, le cancer débute. Il y a alors modification du patrimoine héréditaire d'une première cellule qui conduit ensuite à un développement incontrôlé et désordonné. Les armes utilisées principalement contre



© Laurent Robin – CNRS



© Laurent Robin – CNRS

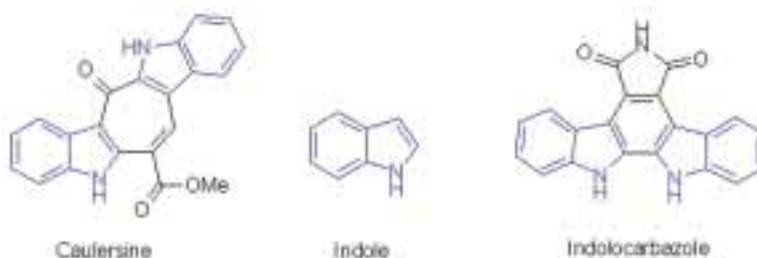
Le cancer est traité par la chirurgie, la radiothérapie et enfin la chimiothérapie. Dans ce dernier cas, de nombreuses cibles biologiques sont visées par les chimistes. Une première stratégie consiste à transformer en avantage le fait que les cellules tumorales se divisent plus vite que les cellules saines. Il est à noter que chez un adulte en bonne santé 25 millions de cellules se divisent chaque seconde afin de remplacer les cellules âgées ou mortes. Ainsi l'utilisation de molécules inhibitrices d'enzymes participant à la division cellulaire, comme les kinases cyclines dépendantes, permet de ralentir et de bloquer la réplication anarchique des cellules tumorales. Une stratégie récente a pour objectif de stopper la croissance de la tumeur en empêchant la formation des vaisseaux qui l'alimentent en oxygène et en nutriments (angiogénèse). Ainsi isolées du reste de l'organisme par l'action de molécules dites "anti-angiogéniques", les cellules cancéreuses se voient affaiblies.

La Nature est une source féconde de molécules possédant des structures originales et des activités thérapeutiques remarquables. Ainsi près de la moitié des médicaments anticancéreux sont soit des substances naturelles, soit des analogues directement inspirés de ces composés. Le chimiste modifie la structure des molécules les plus intéressantes proposées par la Nature afin d'obtenir des composés qui sont soit plus actifs, soit moins toxiques ou plus facilement synthétisables. Deux médicaments issus de la pervenche de Madagascar (Navelbine®) et un autre de l'if (Taxotère®) sont actuellement utilisés contre le cancer du sein et de l'ovaire. Ils résultent des travaux faits à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles à Gif-sur-Yvette (UPR2301 CNRS) et de partenariats industriels.

A l'ICOA, plusieurs équipes sont impliquées dans la recherche de nouveaux anticancéreux. Les cibles biologiques visées sont essentiellement l'ADN et/ou des enzymes appelées kinases, que ce soit celles qui agissent directement sur la



Algue marine *Caulerpa serrulata*.



Molécules naturelles possédant pour motif de base l'indole

croissance cellulaire ou celles qui ont une action sur la formation des vaisseaux au sein des tumeurs (angiogénèse). Les molécules étudiées sont des analogues de molécules naturelles ayant en commun un motif de base de type indole. En simplifiant ou modifiant la structure de molécules (indolocarbazole) issues de cultures bactériennes, les chimistes ont conçus des composés tout aussi actifs mais beaucoup plus faciles à fabriquer par synthèse chimique. Ces recherches en collaboration avec des partenaires industriels ont donné lieu cette année à la publication de deux brevets.

Actuellement, la synthèse et l'étude de l'activité biologique de dérivés de la caulersine, composé isolé de l'algue marine *Caulerpa serrulata*, sont effectuées avec l'INSERM. En outre, afin de mieux connaître le mécanisme d'action de

certaines de ces composés des travaux sont menés avec des biochimistes du Centre de Biophysique Moléculaire (CBM – UPR 4301 CNRS) dans le cadre de la fédération de recherche Physique et Chimie du Vivant (FR PCV 2708). Une partie de ces études est réalisée dans le cadre du cancéropole grand-ouest avec le soutien financier de la ligue contre le cancer et l'ARC.

Malgré les progrès scientifiques réalisés, la Nature reste une source d'inspiration presque inépuisable pour le chimiste et constitue souvent le point de départ du long chemin qui mène à la commercialisation d'un nouveau médicament. ■

Contact : Jean-Yves MÉROUR
> jean-yves.merour@univ-orleans.fr