



Une source potentielle d'anticancéreux : Les produits naturels et leurs analogues.

Extraction, caractérisation, activité biologique et synthèse

A potential source for anticancer agents: Natural products and analogues.

Extraction, characterization, biological activity and synthesis

Avant-propos

Le cancer est un fléau mondial. En 2005, selon les statistiques de la World Health Organization, parmi les 58 millions de décès dans le Monde, 7,6 millions étaient dus au cancer. Même si le cancer peut être arrêté à différents stades, la difficulté pour éradiquer cette maladie réside dans le fait qu'il n'y a pas un cancer mais une diversité de cancers (il semble que chaque personne développe son propre cancer). Afin de combattre ce fléau, il est nécessaire de le détecter très tôt et de trouver de nouveaux agents thérapeutiques, de nouveaux protocoles et de nouvelles stratégies.

L'une des sources principales d'obtention de nouveaux agents thérapeutiques est certainement la Nature qui peut être exploitée efficacement pour combattre le cancer. Certains agents anticancéreux sont issus de plantes (le taxol en est un excellent exemple), ils peuvent également provenir de microorganismes marins ou d'animaux. Un certain nombre de produits naturels antitumoraux ont été identifiés par le National Cancer Institute et parmi ceux-ci on peut noter un grand nombre de macrolactones possédant des enchaînements polypropionates, ainsi que des macrolactames. Comme ces produits ne peuvent être extraits qu'en quantité infime, la série complète de tests biologiques ne peut pas être réalisée faute de matière. Cependant, dû au

Foreword

Cancer is one of the most severe diseases in the world. In 2005, according to the World Health Organization cancer statistics, of the 58 millions deaths in the world, 7.6 millions were attributed to cancer. Even if cancer can be stopped at different stages, the difficulty in eradicating this disease is that there is not one cancer but a diversity of cancers (it seems that each person is developing his/her own variation). In order to fight this disease, it is necessary to detect it at its earlier stage and to find new therapeutic agents, new protocols and new strategies. The main source of new therapeutic agents is probably Nature, which can be exploited for effective and beneficial use against many human cancer types. Some of these antitumoral agents are derived from terrestrial plants (taxol is an excellent example), microorganisms, marine organisms and animals. A number of new antitumoral natural products have been identified by the National Cancer Institute and it has been noticed that a great number of polypropionate macrocyclic lactones, and macrocyclic lactames present interesting antitumoral activities. As these compounds can only be extracted in small quantities, the complete series of biological tests cannot be achieved. However, due the development

développement de méthodes de synthèse efficaces, les chimistes organiciens sont capables de synthétiser ces composés en quantité suffisante pour pouvoir poursuivre les tests biologiques. De plus, la mise au point et l'utilisation de stratégies et de réactions très flexibles permettent d'avoir accès à des analogues qui peuvent se révéler biologiquement plus actifs que les produits naturels eux-mêmes (cf taxotère) et parfois avoir des effets secondaires moins importants.

Bien qu'il y ait une grande diversité de produits naturels, seul un tout petit nombre d'entre eux, pouvant être une source potentielle de nouveaux anticancéreux, a été pris en considération pour ce numéro spécial. Le taxol et le taxotère, les bryostatines, le discodermolide, la dictyostatine, le leucascandrolide, le callipeltoside... ne seront pas décrits dans ce numéro car d'excellentes revues sur ces composés ont déjà été publiées.

Parmi les composés oxygénés, nous avons choisi de décrire des lactones macrocycliques telles que :

- des lactones de l'acide resorcyclique qui permettent l'inhibition des kinases HSP90 et MAP ;
- Les épothilones, qui présentent une activité antitumorale similaire à celle des taxanes et qui sont des agents anticancéreux prometteurs (un analogue synthétique de l'épothilone a été approuvé par la FDA récemment) ;
- Le péloruside qui est un stabilisateur des microtubules, et qui présente une synergie avec les taxoïdes grâce à un site unique de fixation ;
- Les spongistatines dont l'une d'entre elles, testée par l'US National Institute of Cancer sur un panel de 60 lignées cellulaires humaines, s'est révélée être l'antitumoral le plus puissant connu à ce jour (active à l'échelle du picomolaire) ;
- Les tédanolides et myraporones qui arrêtent la croissance des cellules tumorales P338 à la phase S ;
- La migrastatine qui possède une activité anti-métastatique intéressante ;
- Le néopeltolide qui est un agent antitumoral très prometteur et qui possède une structure ayant des similarités structurales avec celle du callipeltoside et du leucascandrolide ;
- l'exiguolide qui semble être une structure simplifiée des bryostatines et qui possède également une activité antitumorale prometteuse.

Les macrocycles lactamiques polyoxygénés sont aussi des agents antitumoraux importants tels que :

- les ansamycines qui sont de bons inhibiteurs de l'HSP90 ;

of efficient synthetic methods, organic chemists are able to synthesize these compounds in quantity in order to pursue the biological tests. Furthermore, the use of versatile strategies and reactions allow access to analogues which can reveal to be more biologically active and/or with less secondary effects than the natural products themselves.

Due to the great number of natural products with antitumoral activity, only a few of them as well, as their analogues, will be described in this special issue. Taxol and taxotere, bryostatins, discodermolide, dictyostatin, leucascandrolide, callipeltoside... will not be described in this issue, as excellent reviews have already been published.

Among the polyoxygenated compounds, we have chosen to focus on macrocyclic lactones such as:

- Resorcyclic acid lactones which are lead structures for inhibition of HSP90 and MAP kinases;
- Epothilones, which present a taxane-like antitumor activity and some of these compounds are promising anticancer compounds (one synthetic epothilone analogue has been recently approved by FDA);
- Peloruside which is a microtubule-stabilizing agent that synergizes with taxoid drugs through a unique site;
- Spongistatins, as one of these compounds has revealed to be one of the most potent cancer cells growth inhibitors tested to date by the US National Institute of Cancer on a panel of 60 human carcinoma cells lines (picomolar ranges);
- Tedanolides and myraporones which arrest the growth of P338 tumor cells lines in S phase;
- Migrastatin which present very interesting anti-metastatic activity;
- Neopeltolide which is a new promising antitumoral agent related to callipeltoside and leucascandrolide;
- Exiguolide which seems to be a simplified bryostatin related compound with also antitumoral activity.

Polyoxygenated macrocyclic lactams are also important antitumoral compounds such as:

- Ansamycins which exhibit an array of biological activities with potent inhibition of HSP90;
- Maytansinoids which can block the assembly of tubulin into functional microtubules;
- TMC-95A–D which represent a new class of selective proteasome inhibitors.

- les maytansinoïdes qui bloquent l'assemblage des tubulines ;
- Le TMC-95A–D qui appartient à une nouvelle classe d'inhibiteurs du protéasome.

Les lactone-lactames sont également de bons agents antitumoraux comme par exemple la camptothécine et les homocamptothécines. Ces composés constituent une source de médicaments prometteurs.

La caractérisation, l'activité biologique et la synthèse de tous ces composés ainsi que celles de leurs analogues seront décrites. Signalons que même si certains composés sont en Phase III de tests biologiques, des modifications mineures de structure peuvent toujours améliorer considérablement l'activité de ces composés en augmentant leur spécificité et en diminuant leurs effets secondaires.

Dans le futur, il sera certainement possible d'avoir accès à la carte d'identité génétique de chaque patient atteint d'un cancer. On pourra alors déterminer le traitement approprié pour chaque patient et ses chances de guérison devraient être considérablement augmentées. L'association des chimistes, des biologistes et des médecins est nécessaire pour la découverte des futurs outils thérapeutiques qui permettront de guérir les malades atteints d'un cancer.

Janine Cossy

Laboratoire de chimie organique, ESPCI, 10, rue Vauquelin, 75231 Paris Cedex 05, France
Adresse e-mail: janine.cossy@espci.fr

Disponible sur internet le 17 novembre 2008

Lactone–lactames are also important antitumoral agents; for example, camptothecin and homocamptothecins belong to this class of compounds and can be a substantial pipeline of promising drugs.

For all these compounds, the extraction, the characterization, the biological activity and synthesis along with the synthesis and biological properties of their analogues will be described. Even if some of these compounds are in Phase III of biological testing, they still need to be improved in order to increase their specificity and to decrease their secondary effects.

In the future, if one can have the ID of the genes of the patients with cancer in order to determine the best therapeutic agent to be used, patients will have a better chance to be cured. Chemists, biologists and physicians have to work together in order to be efficient and discover the right therapeutic tools that can be beneficial for patients with cancer.

Janine Cossy

*Laboratoire de chimie organique, ESPCI,
10, rue Vauquelin, 75231 Paris Cedex 05, France*
E-mail address: janine.cossy@espci.fr

Available online 17 November 2008