

Introduction

Les ènediynes

Parmi les composés naturels biologiquement actifs, les ènediynes se sont avérés être les substrats présentant les plus puissantes activités à la fois antitumorales et antibiotiques. Ces molécules sont essentiellement produites par des micro-organismes appartenant à la famille des actinomycètes. La fonction ènediynes est en général incluse dans un système cyclique contraint à 9 ou à 10 chaînons, comprenant d'autres fonctions organiques donnant des composés chiraux ayant des niveaux de complexité plus ou moins élevés. En raison de cette complexité structurale, d'une activité biologique exceptionnelle et du mécanisme d'action particulier mais aussi d'un accès direct par isolement très limité, cette famille de molécules est particulièrement attractive, tant pour un usage thérapeutique que pour un travail plus fondamental et académique, en particulier en synthèse totale [HAM 11].

La néocarzinostatine **1-1** (figure I.1), fut isolée de *Streptomyces carzino-staticus* sous la forme d'une chromoprotéine en 1965. Elle est la combinaison d'une protéine (apoprotéine) et du chromophore néocarzinostatine **1-2**, la première assurant la stabilité du motif ènediynes à 9 chaînons extrêmement tendu. Les premières évaluations biologiques ont présenté un large spectre d'activités antibiotiques. Par la suite, ce composé a montré une excellente activité inhibitrice de la prolifération des cellules tumorales sur un grand nombre de lignées cellulaires et est devenu le premier dérivé de protéine à activité antitumorale approuvé comme médicament et utilisé en clinique au Japon dans le traitement du carcinome hépatocellulaire en combinaison avec du lipiodol. Son mécanisme d'action sur l'ADN a été proposé [ISH 65, EDO 85, BAK 07, CHI 11] : la chromoprotéine **1-1** libère le chromophore **1-2** dans la cellule qui cible le petit sillon de l'ADN dans lequel il vient s'intercaler et,

après une succession de réactions initiées par la présence de glutathion, génère un biradical 1,4-benzénoïde *via* la cycloaromatisation du motif ènediène (plus précisément ici, il s'agit d'une cycloaromatisation d'un motif cumulényl ényne). Ce biradical extrêmement réactif effectue alors une H-abstraction sur l'une des bases de l'ADN menant ensuite à sa dégradation par une coupure oxydante. Le schéma I.1 résume ce réarrangement de Myers-Saito et le clivage de l'ADN [MYE 89, NAG 89].

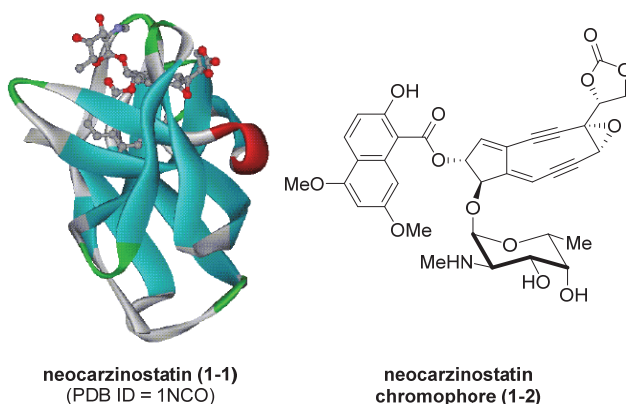


Figure I.1. Structure de la néocarzinostatine 1-1
et de son chromophore 1-2

Depuis l'isolement de la néocarzinostatine 1-1 dans les années 1960 et de la détermination structurale de son chromophore 1-2 vingt ans plus tard, d'autres composés de la famille des ènediènes ont été isolés comme métabolites secondaires produits par des micro-organismes terrestres ou marins. Ces composés peuvent être classés en deux catégories : les ènediènes à 9 chaînons très majoritairement associés à une apoprotéine pour assurer la stabilité du motif (figure I.2) et les ènediènes à 10 chaînons isolés seuls car suffisamment stables (figure I.3). Parmi les ènediènes à 9 chaînons, à ce jour, seul le N1999A2 1-9 isolé de *Streptomyces* sp. AJ9493 est stable et a été caractérisé sans protéine associée [AND 98].

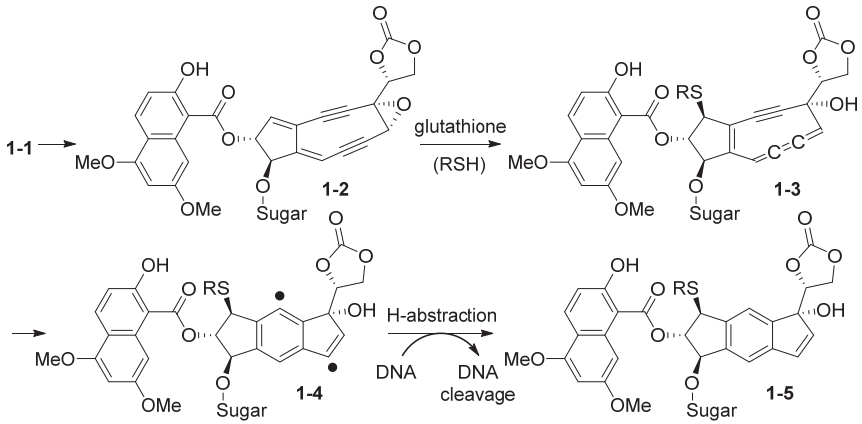


Schéma I.1. Mode d'action du chromophore de la néocarzinostatine 1-2

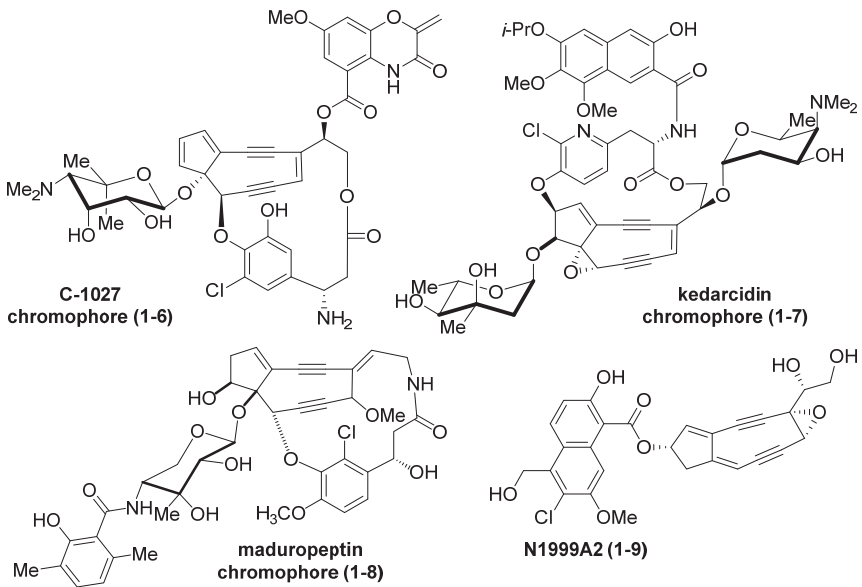


Figure I.2. Exemples d'ènediynes naturels à 9 chaînons

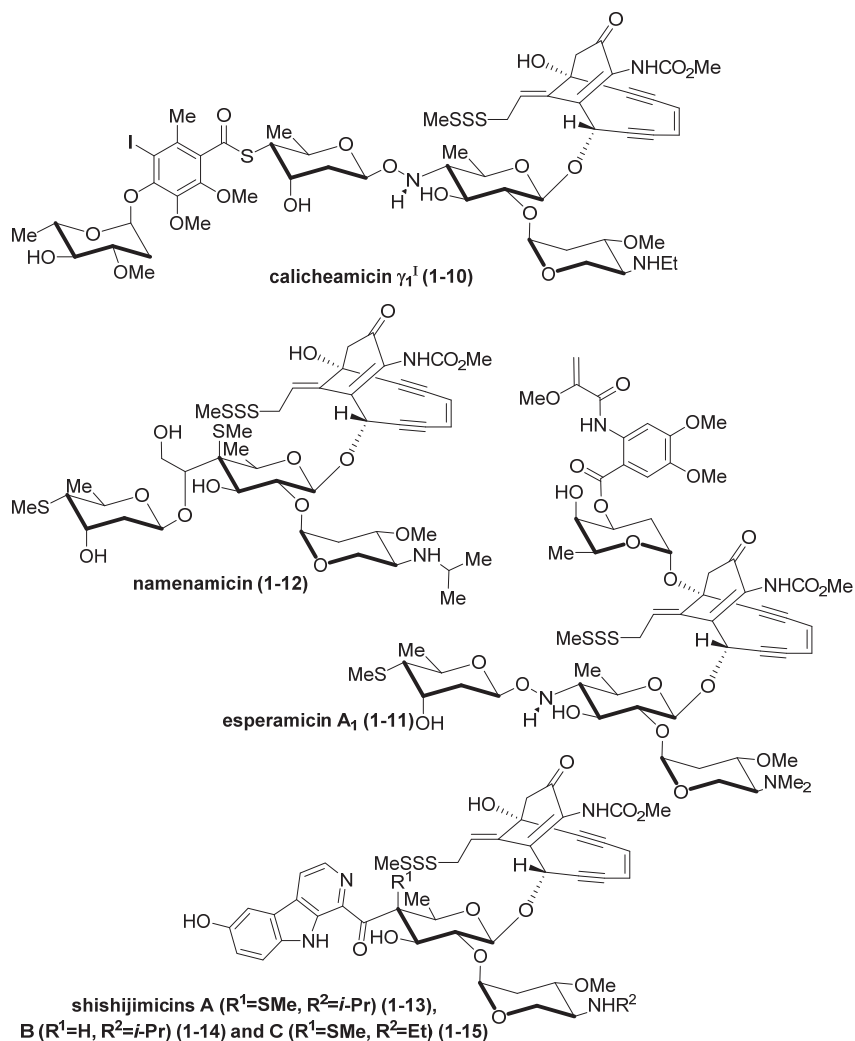


Figure I.3. Exemples d'enediynes naturels à 10 chaînons

A part la néocarzinostatine **1-1**, d'autres enediynes naturels ont également connu un développement avancé en phase clinique avec des abandons dans les phases ultimes, voire peu après la mise sur le marché. L'espéricine A₁ **1-11** figure parmi les agents anticancéreux les plus puissants et a donné des résultats remarquables sur de nombreux modèles murins. Après avoir franchi la phase I des études cliniques, les essais ont fini par être abandonnés lors de

la phase II en raison d'une trop forte toxicité. Plus récemment, la calichéamicine γ_1^I **1-10** a été couplée à divers anticorps d'antigènes de tumeurs spécifiques et a été proposée initialement comme agent de thérapie ciblée pour le cancer du sein. La calichéamicine γ_1^I **1-10** liée à l'anticorps monoclonal humanisé anti-CD33 a franchi avec succès les essais cliniques et a été commercialisée au début des années 2000, sous le nom de Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin), pour le traitement de leucémies myéloïdes aiguës chez les adultes âgés de plus de 60 ans. En 2010, le produit a été retiré du marché suite à des études cliniques complémentaires ; la preuve de son efficacité par rapport aux toxicités excessives apparentes n'ayant finalement pas pu être apportée [ROW 13]. Fin 2014, une nouvelle autorisation d'utilisation, temporaire, a été octroyée pour un groupe de patients étroitement surveillés.

Parmi les énediynes à 10 chaînons, la dynémicine A **1-16** et l'uncialamycine **1-17** (figure I.4) sont de structures voisines, possédant un motif anthraquinonique. Alors que la dynémicine A **1-16** a été isolée et identifiée en 1989 de *Micromonospora chersina* [KON 89], l'uncialamycine **1-17** a été décrit pour la première fois en 2005 après son isolement d'un micro-organisme se développant à la surface du lichen *Cladonia uncialis* [DAV 05]. Du fait des excellentes activités antitumorales de ces deux composés, différents groupes se sont intéressés à leur synthèse totale, ainsi qu'à la préparation d'analogues.

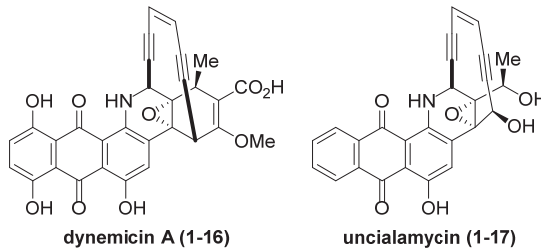


Figure I.4. Structures de la dynémicine A **1-16** et de l'uncialamycine **1-17**