

Quelles chimies pour relever les défis du futurs?

Un exemple de la découverte d'un principe actif vers un médicament:

le Taxol

Nanomédecine

Yves Gimbert, DR CNRS



TAXOL ET TAXOTERE

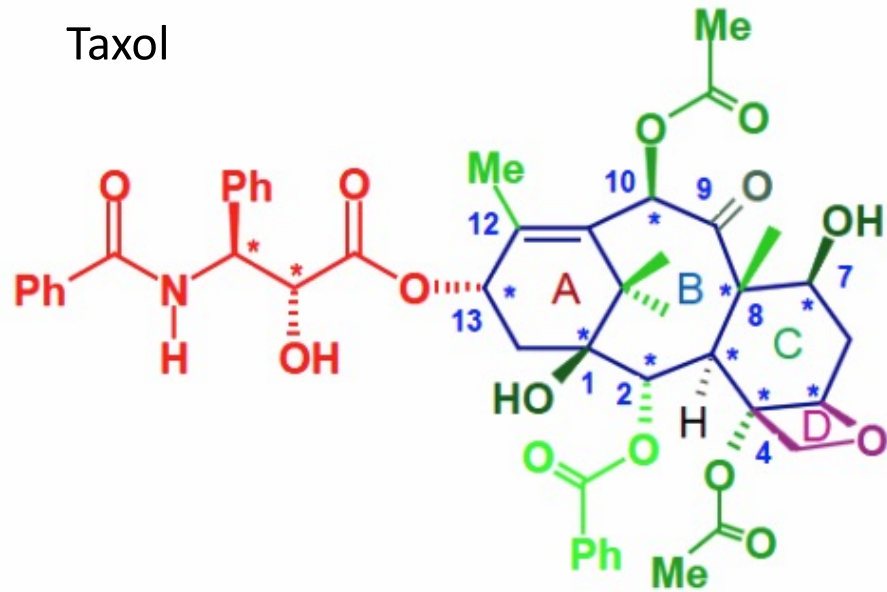
D'abord une histoire d'arbres



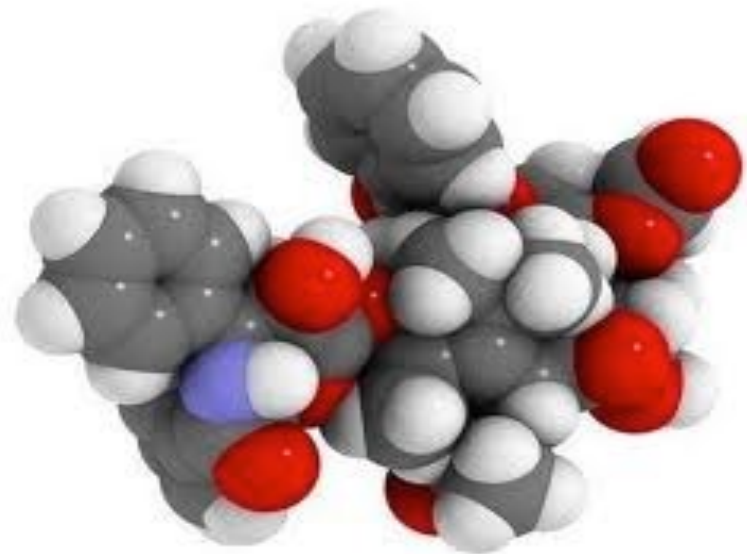
TAXOL ET TAXOTERE



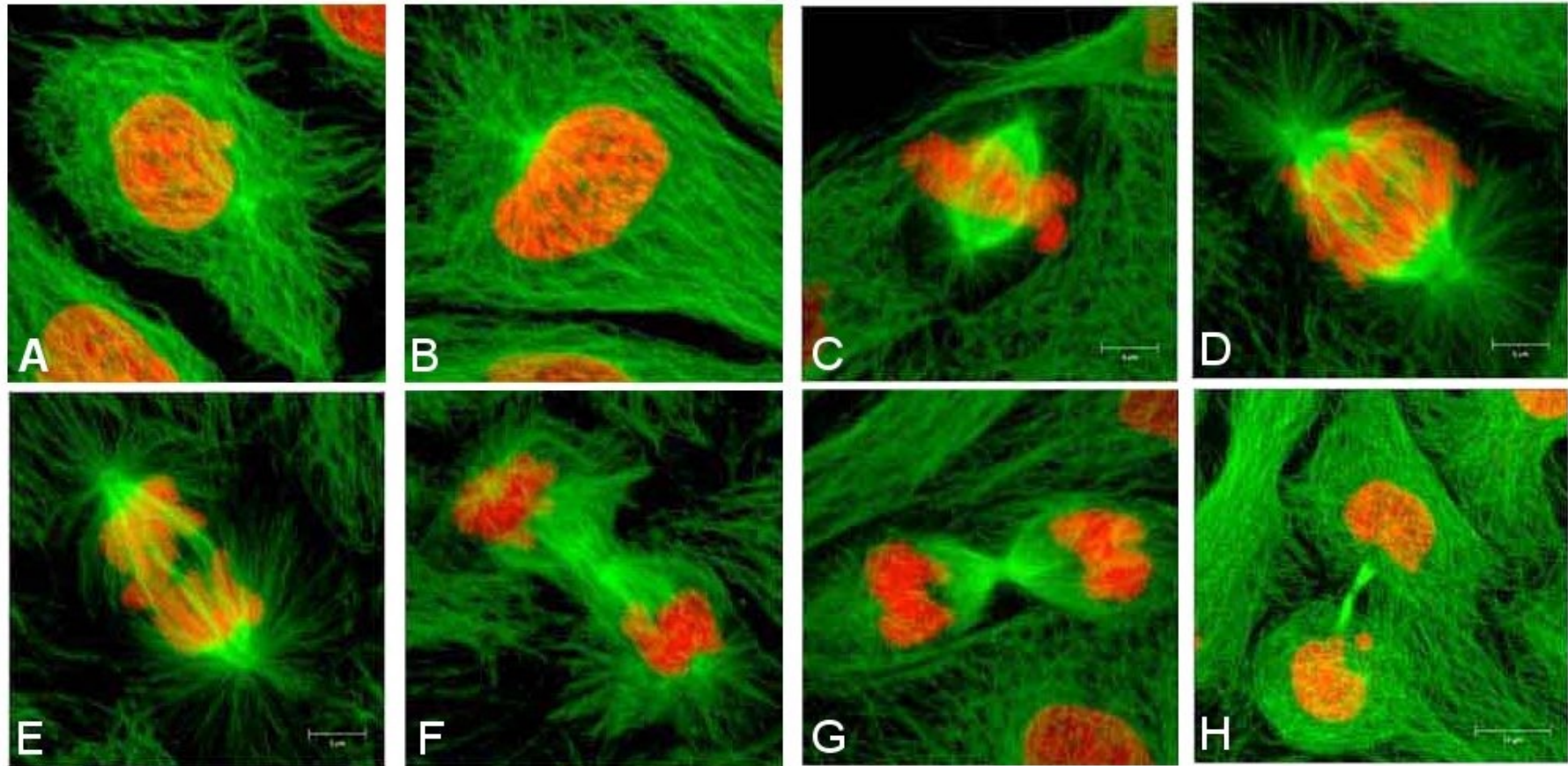
Taxol



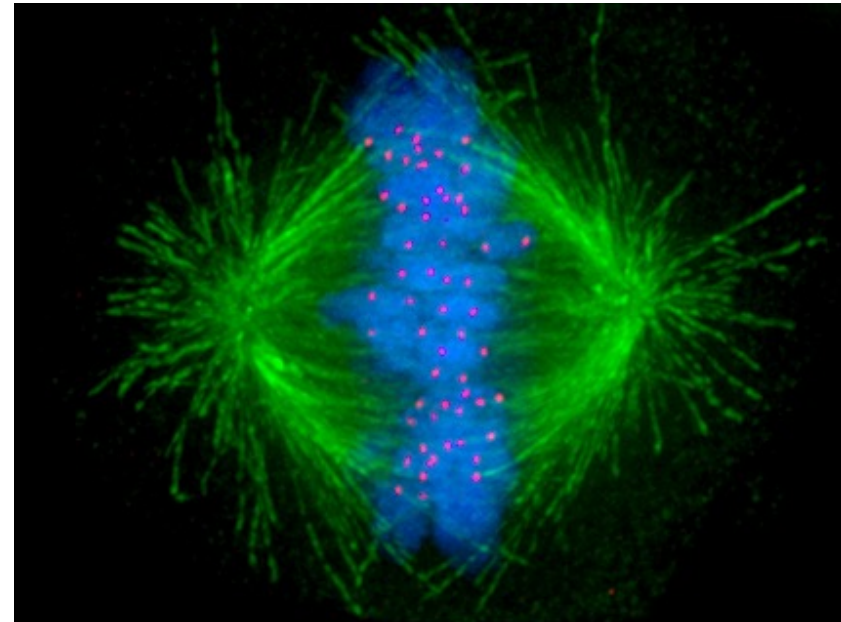
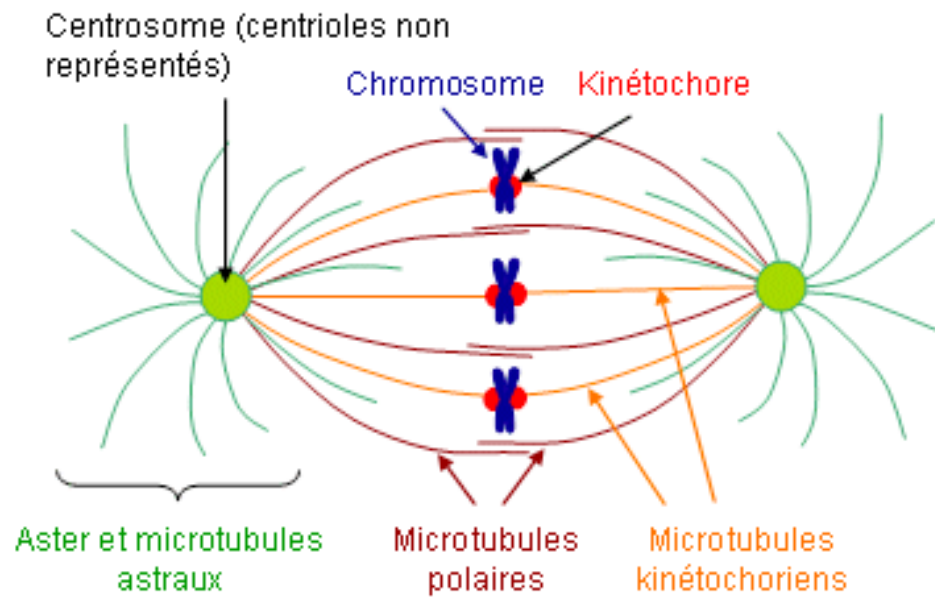
Structure découverte en 1967
par Monroe Wall
Propriété d'anticancereux



TAXOL ET TAXOTERE

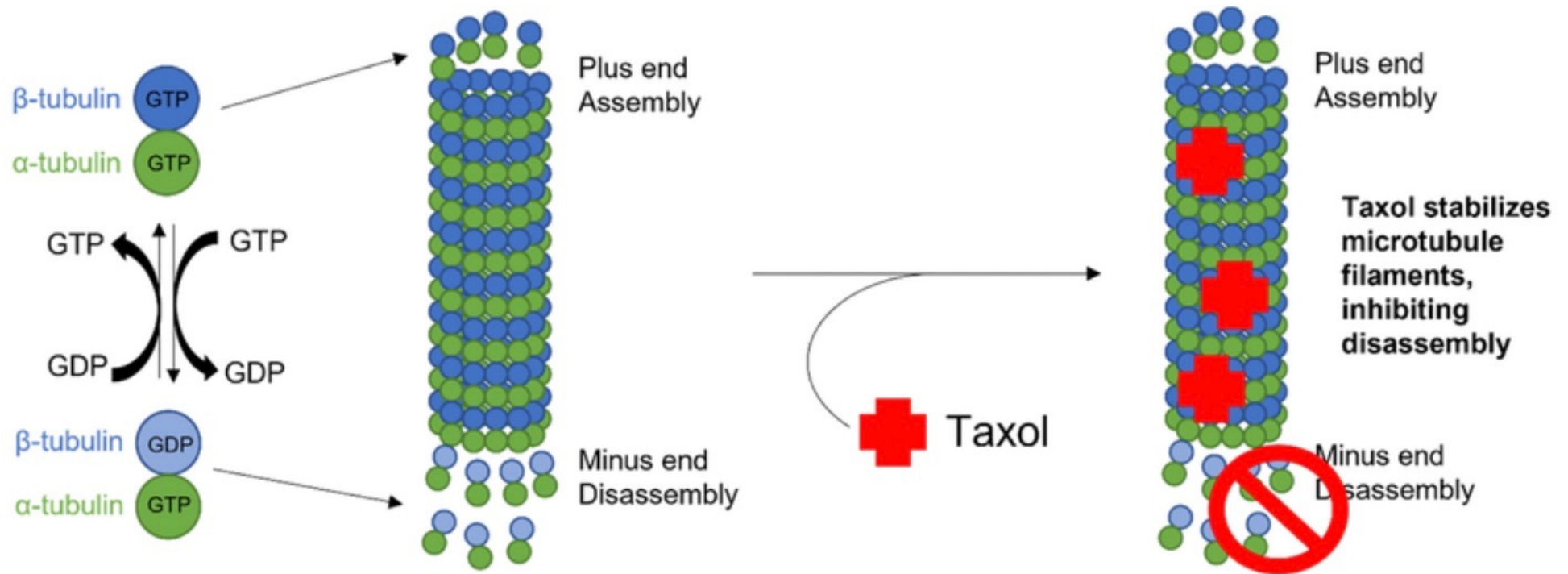


TAXOL ET TAXOTERE



En 1979 Susan Horwitz met en évidence le mode d' action du taxol:
c' est un poison du fuseau mytotique

TAXOL ET TAXOTERE



TAXOL ET TAXOTERE

Un crucial problème d'approvisionnement

Pour obtenir 1g de taxol, il faut 10 kg d'écorses sèches

Entre 1967 et 1977, le NCI utilise une centaine de kg d'écorses pour mener à bien les tests biologiques, soit 400 arbres

Entre 1977 et 1987, le NCI consomme 3.25 tonnes d'écorses

En 1987, les essais cliniques contre le cancer de l'ovaire nécessitent 30 tonnes d'écorses

1 dose pour un patient, 350 mg, c'est un arbre de 100 ans

L'IF DE L'OUEST EST MENACE DE DISPARITION



TAXOL ET TAXOTERE

Un crucial problème d'approvisionnement



LA FRANCE RENTRE DANS LE JEUX

Dés les années 1970, les chercheurs de Gif sur Yvette
disposent d'un test rapide sur la tubuline
(Pierre Potier, Daniel Guénard, Françoise Guéritte)



En 1979, on perce une route sur le campus de Gif ...

TAXOL ET TAXOTERE

Un crucial problème d'approvisionnement

LA FRANCE RENTRE DANS LE JEUX

... et sur le tracé de cette route, il y a plusieurs lfs



TAXOL ET TAXOTERE

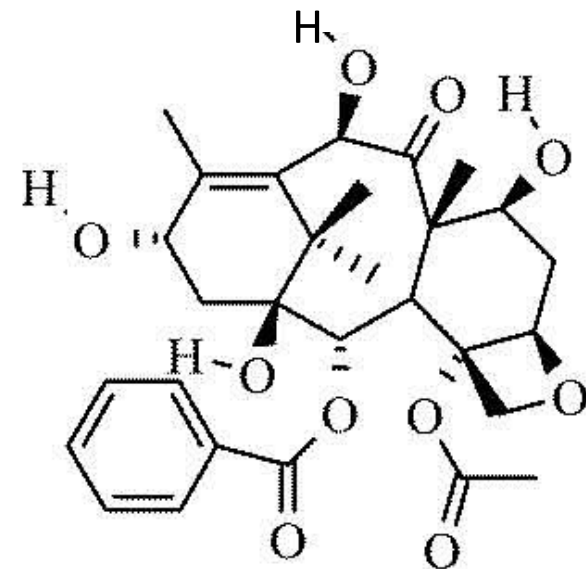
Un crucial problème d'approvisionnement

LA FRANCE RENTRE DANS LE JEU

... et sur le tracé de cette route, il y a plusieurs lfs



Baccatine III

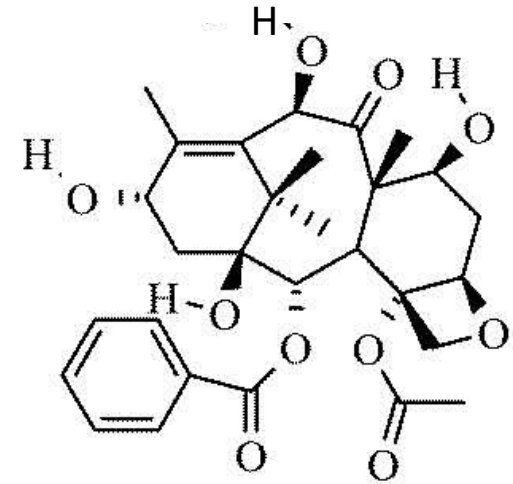
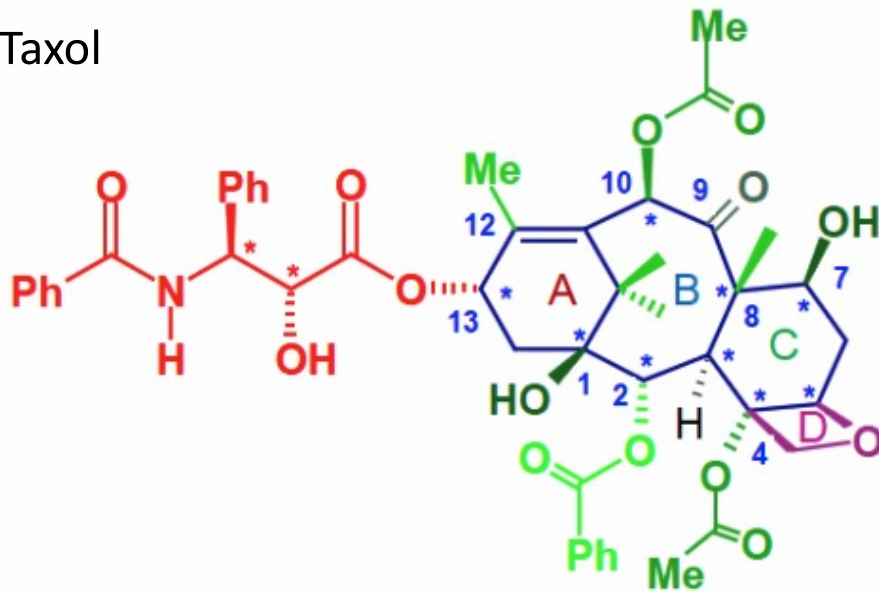


TAXOL ET TAXOTERE

Un crucial problème d'approvisionnement

LA FRANCE RENTRE DANS LE JEUX

Taxol

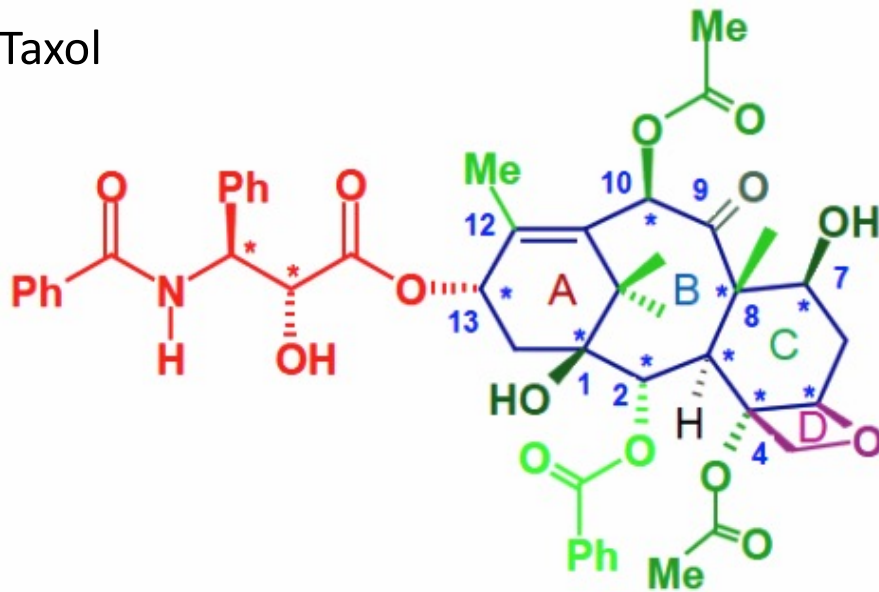


TAXOL ET TAXOTERE

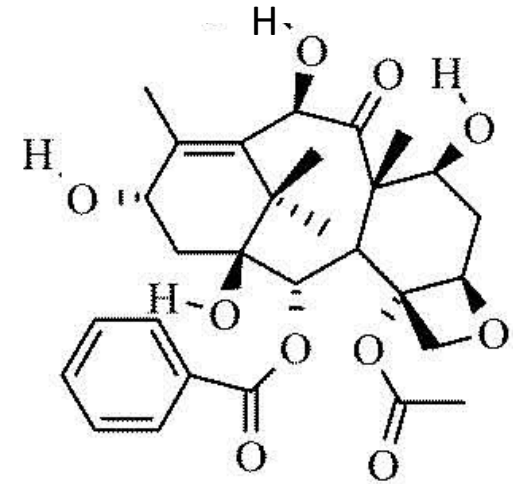
Un crucial problème d'approvisionnement

LA FRANCE RENTRE DANS LE JEUX

Taxol



1g pour 10 kg d' écorces sèches



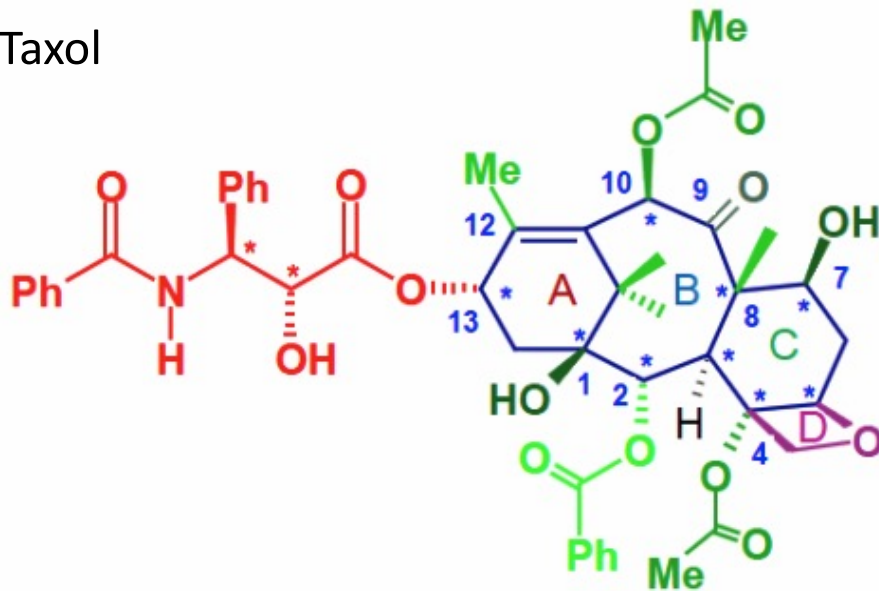
1g par kg de feuilles fraîches

TAXOL ET TAXOTERE

Un crucial problème d'approvisionnement

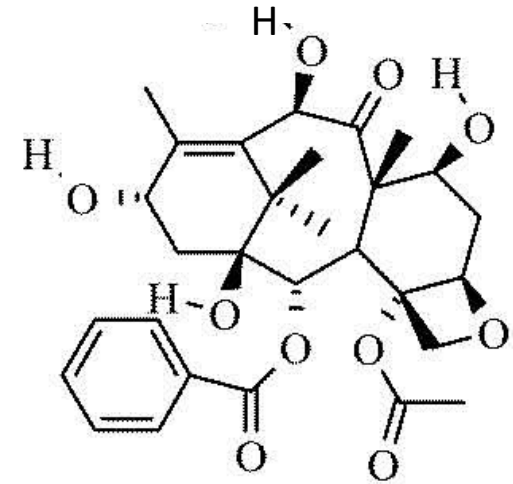
LA FRANCE RENTRE DANS LE JEUX

Taxol



1g pour 10 kg d' écorces sèches

non renouvelable



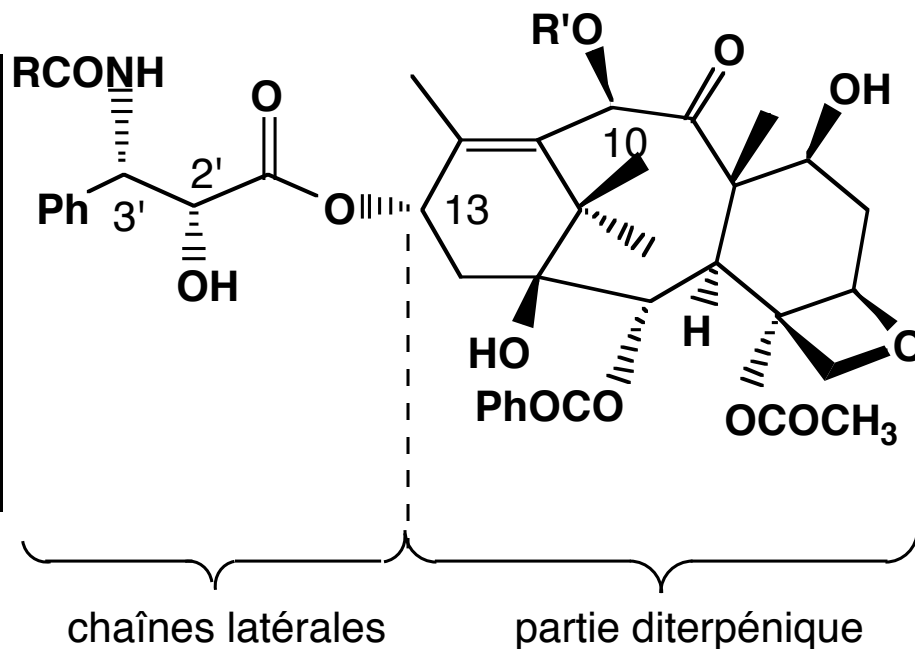
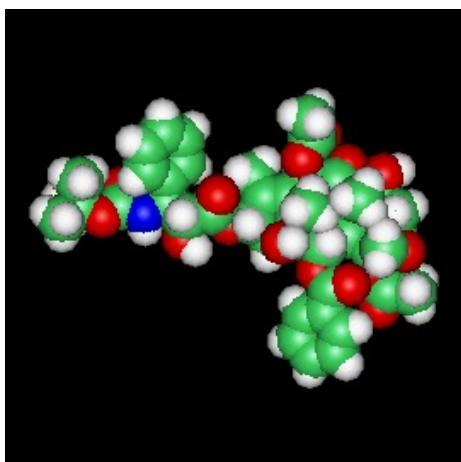
1g par kg de feuilles fraîches

renouvelable

TAXOL ET TAXOTERE

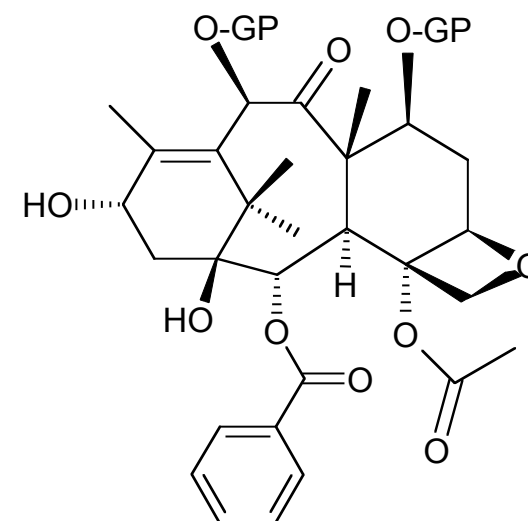
Un crucial problème d'approvisionnement qui n'existe plus avec l'hémisynthèse du Taxol

UJF-équipe du Dr Andrew Greene



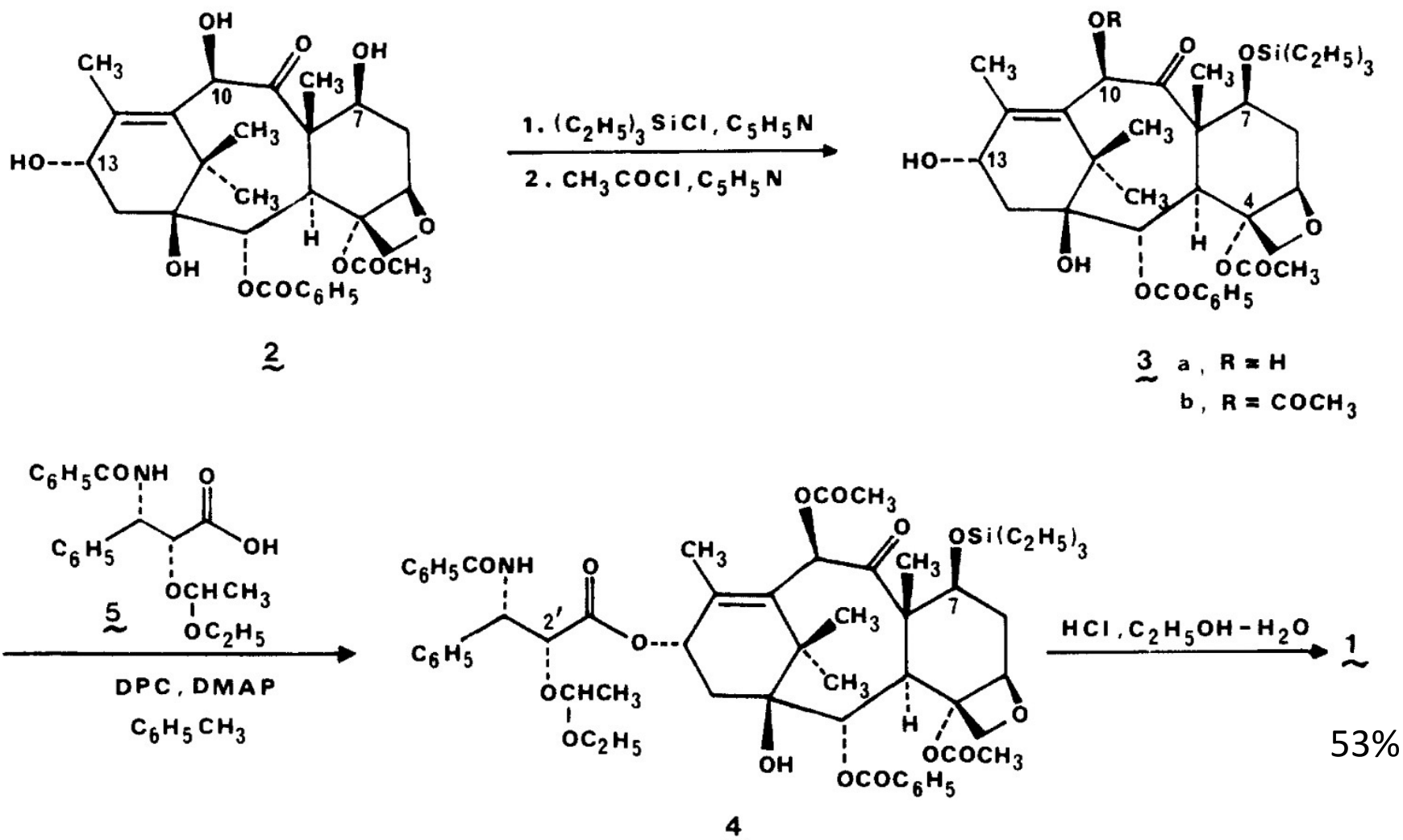
$R = C_6H_5$ et $R' = COCH_3$; **TAXOL**

$R = tC_4H_9O$ et $R' = H$; **TAXOTERE**



TAXOL ET TAXOTERE

Première hémisynthèse du Taxol
UJF-équipe du Dr Andrew Greene
J.Am.Chem.Soc. 1986

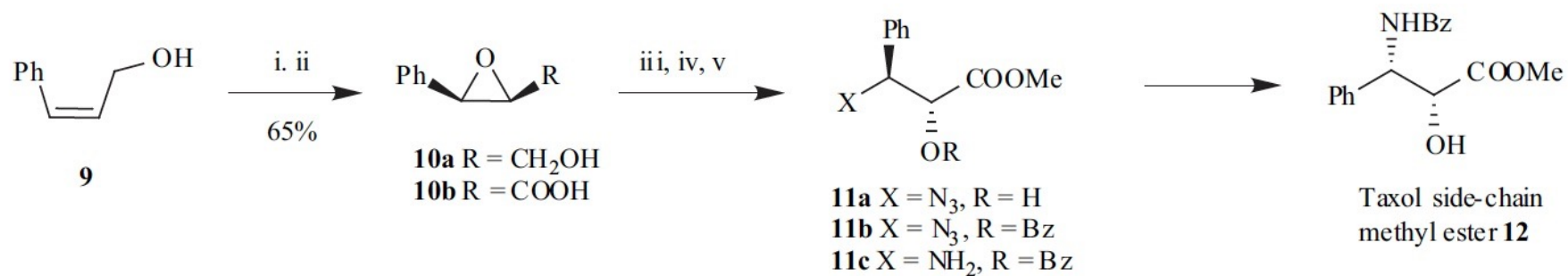


TAXOL ET TAXOTERE

Première synthèse de la chaîne latérale

UJF-équipe du Dr Andrew Greene

J.Org.Chem. 1986

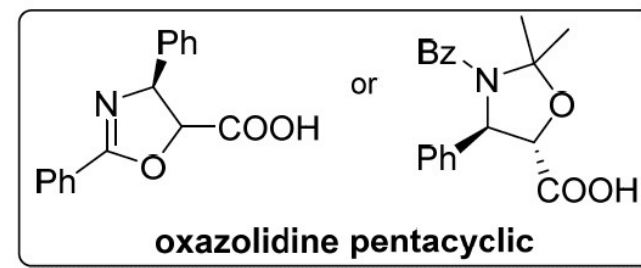
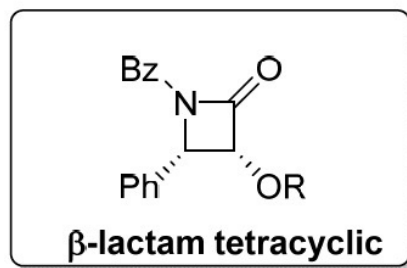
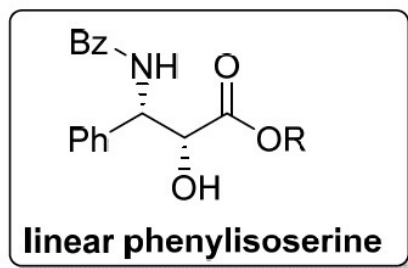
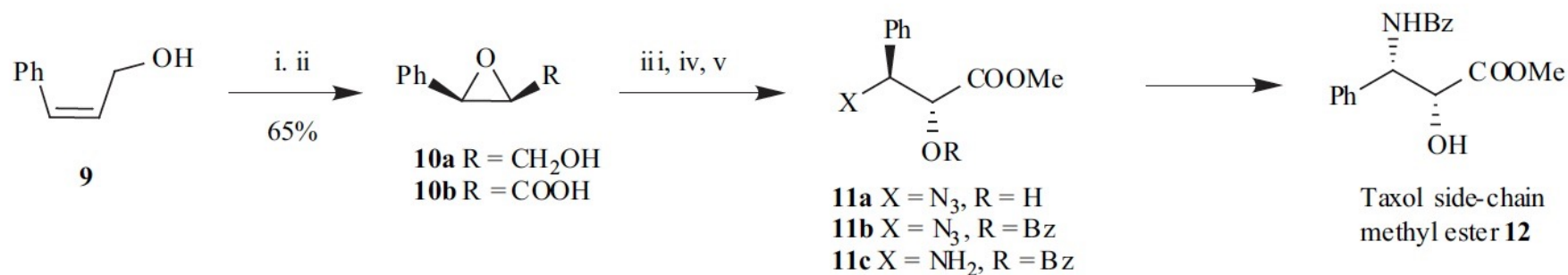


TAXOL ET TAXOTERE

Première synthèse de la chaîne latérale

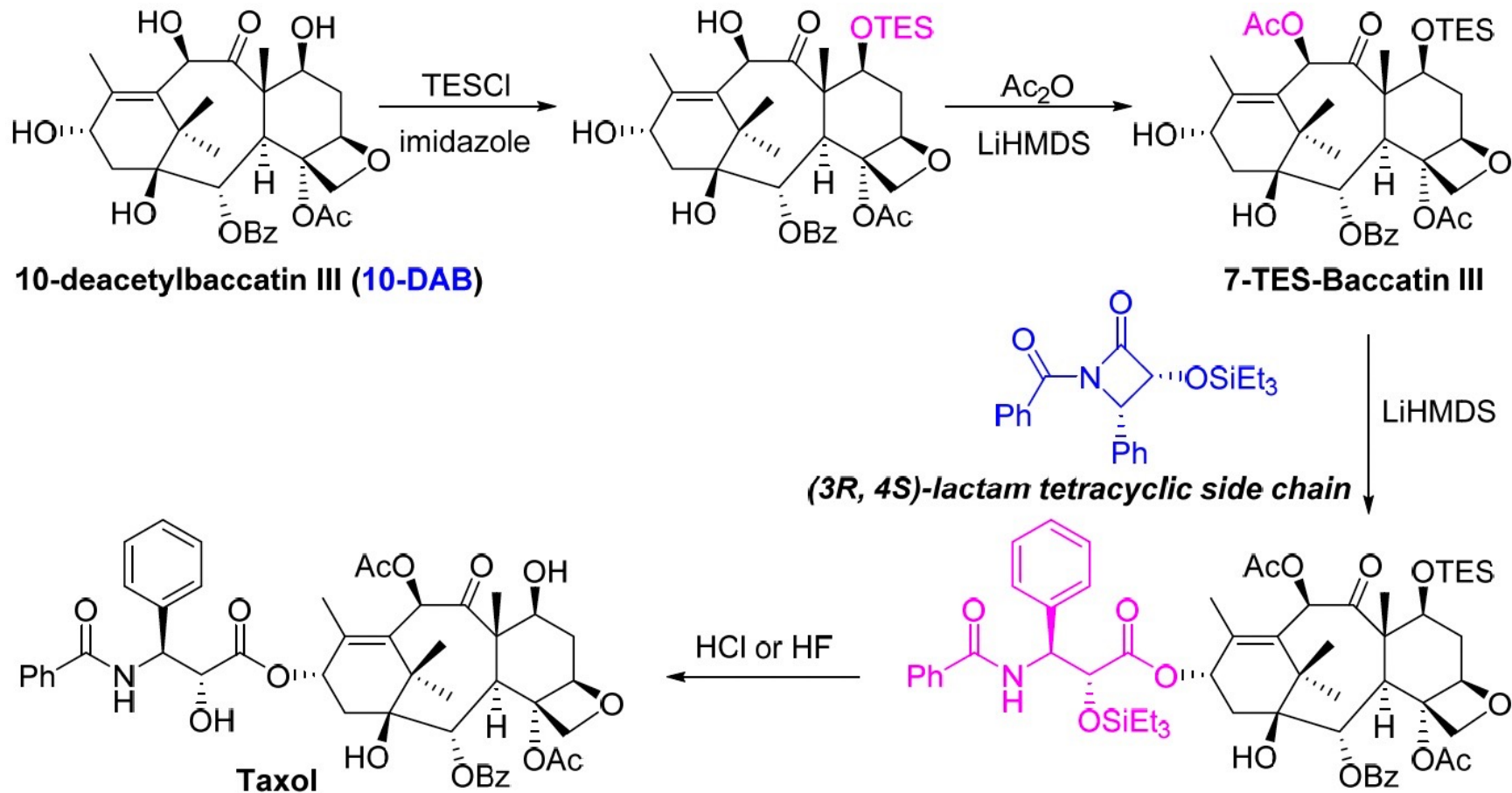
UJF-équipe du Dr Andrew Greene

J.Org.Chem. 1986



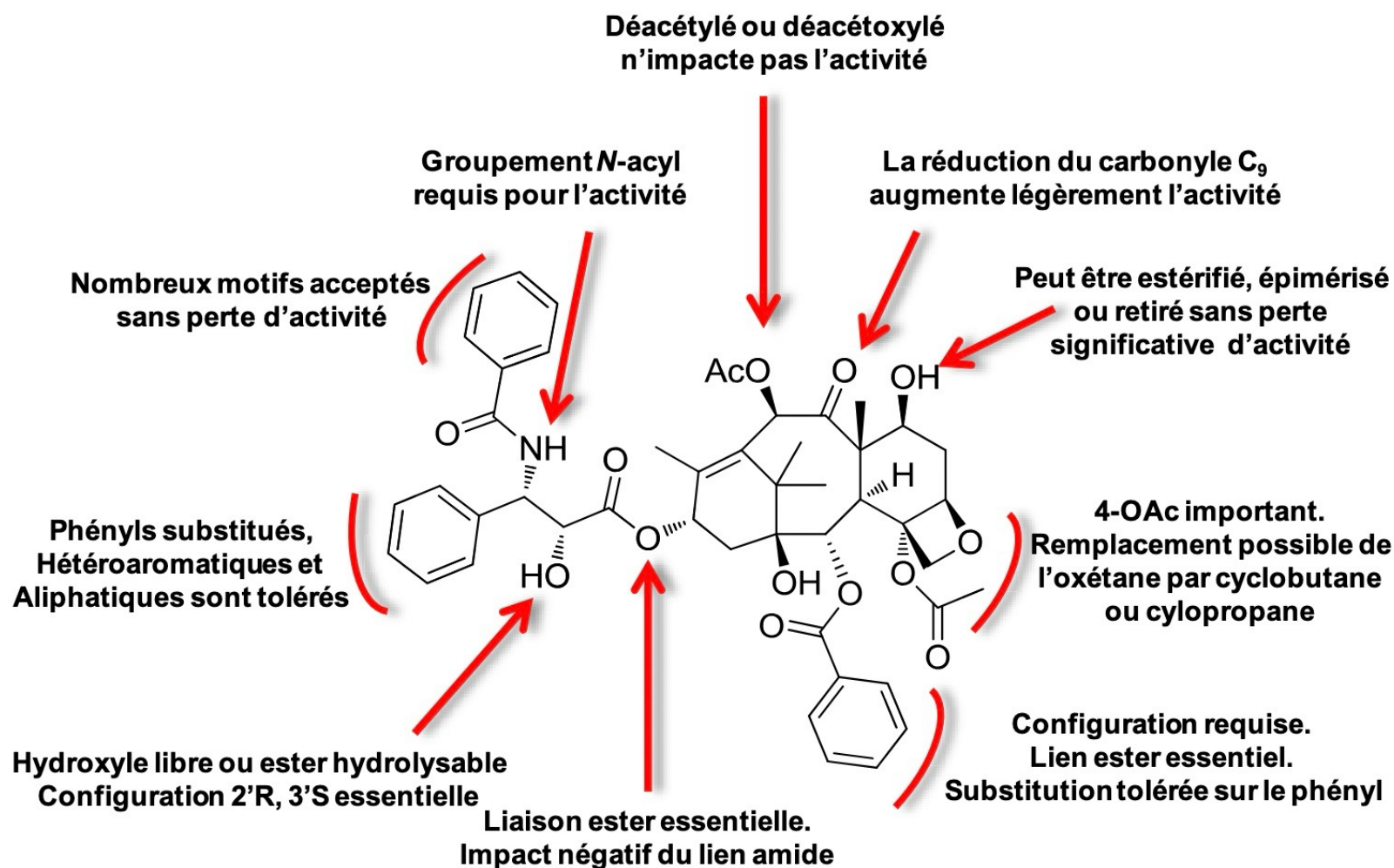
TAXOL ET TAXOTERE

Holton, brevet BMS



TAXOL ET TAXOTERE

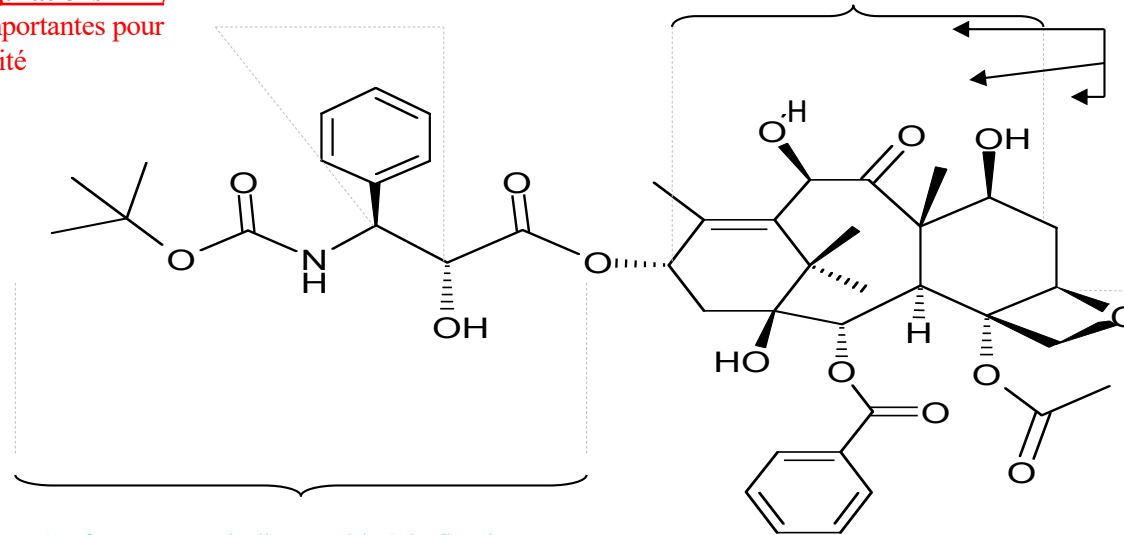
Peut-on imaginer des structures simplifiées
du Taxol/taxotere qui restent aussi actives?



TAXOL ET TAXOTERE

Peut-on imaginer des structures simplifiées du Taxol/taxotere qui restent aussi actives?

Configurations 2' R, 3' S importantes pour l'activité



Chaîne latérale indispensable à la fixation sur la tubuline

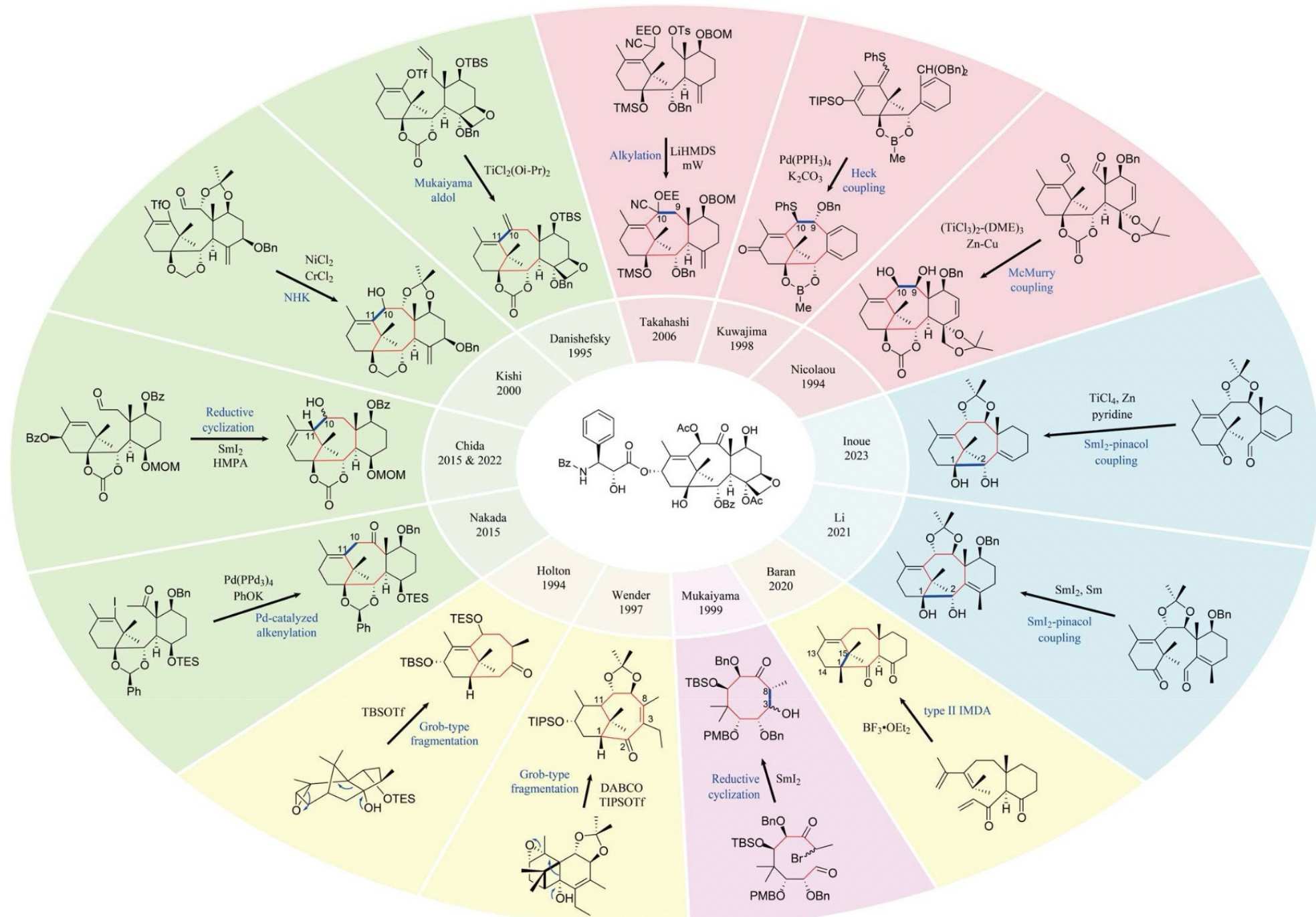
Squelette Taxane :
indispensable à l'activité

Modifiables sans perte d'activité significative

Oxétane :
Ouverture de cycle → 20 fois moins d'activité

Benzoyloxy
indispensable :
absent → 120 fois moins actif

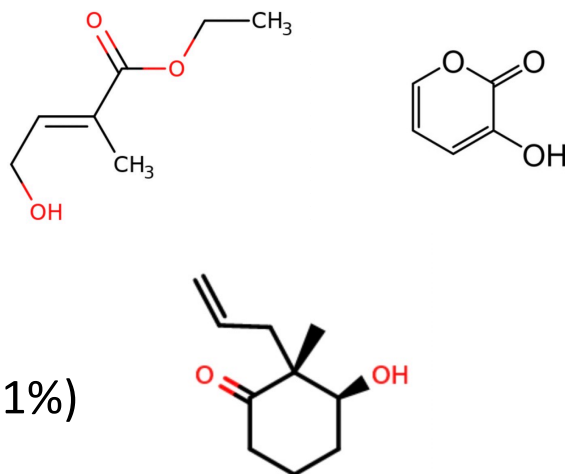
60 groupes de recherches, 10 synthèses totales, 3 synthèses formelles...en 30 ans



La synthèse totale...un défi impossible à relever dans un but de production...mais utile pour des études RSA

Aujourd'hui le nombre d'étapes:

51 pour la plus longue



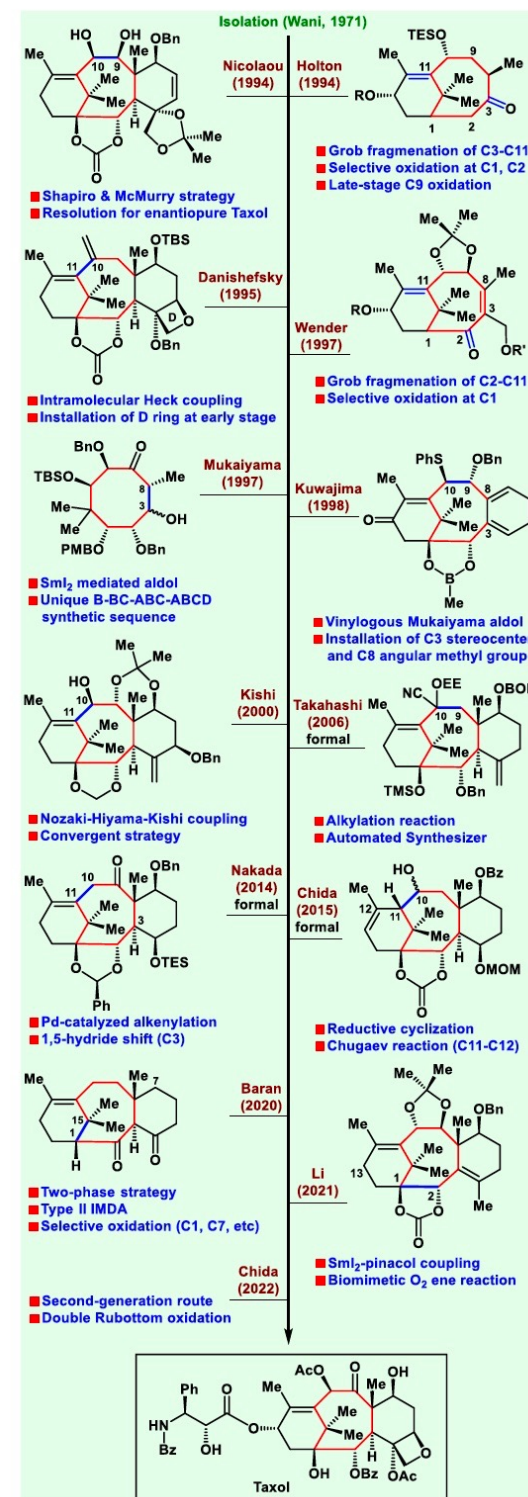
21 pour la plus courte (0.11%)

Malgré ces succès importants, plusieurs limites et défis subsistent. Par exemple, toutes les synthèses totales du Taxol ont été réalisées au niveau académique, et la production à grande échelle de Taxol par synthèse totale dans un avenir proche reste extrêmement difficile, improbable.

En effet, seul le Taxol à l'échelle du milligramme a été synthétisé par toutes les synthèses totales rapportées.

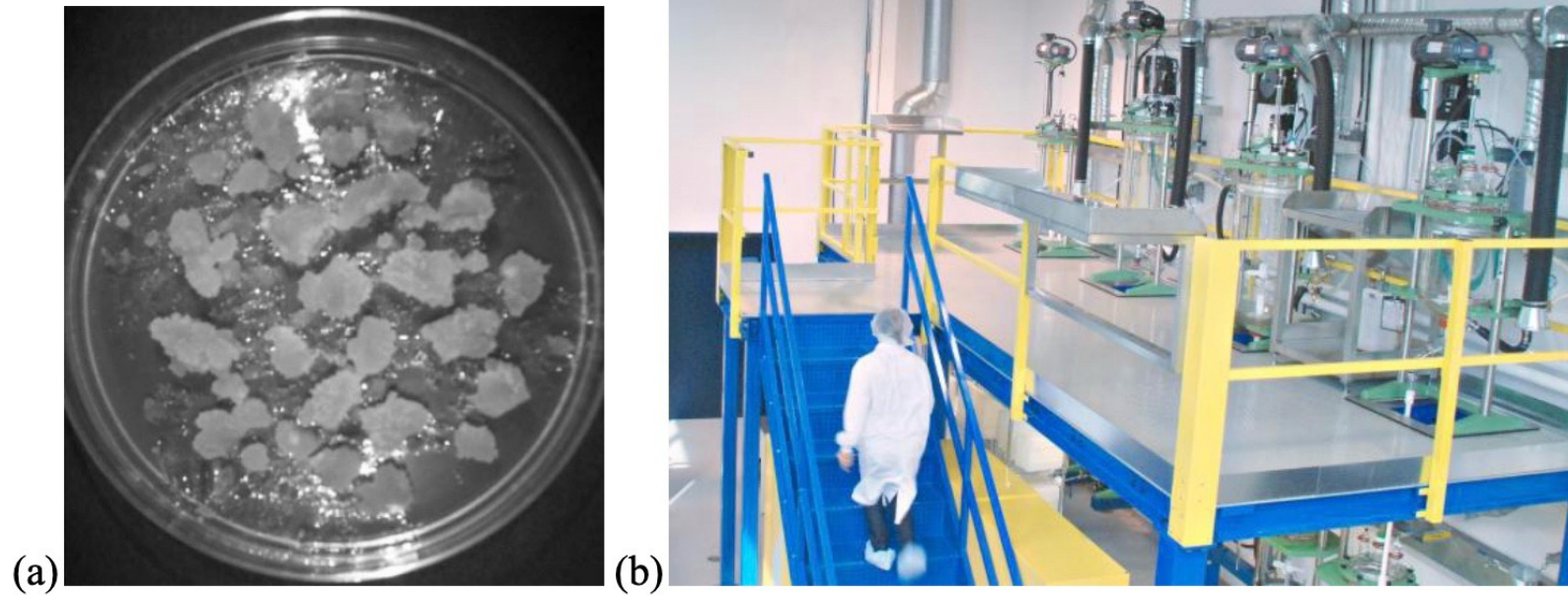
C'est pourquoi le développement de stratégies plus concises et évolutives pour accéder à cette molécule complexe est toujours souhaitable.

Chem. Rev. 2023, 123, 4934–4971



➡ Culture cellulaire (*Taxus Brevifolia*): 1 à 3 mg/l, entre 2 et 4 semaines

➡ Culture cellulaire (*Taxus Chinensis*): production BMS depuis 2002



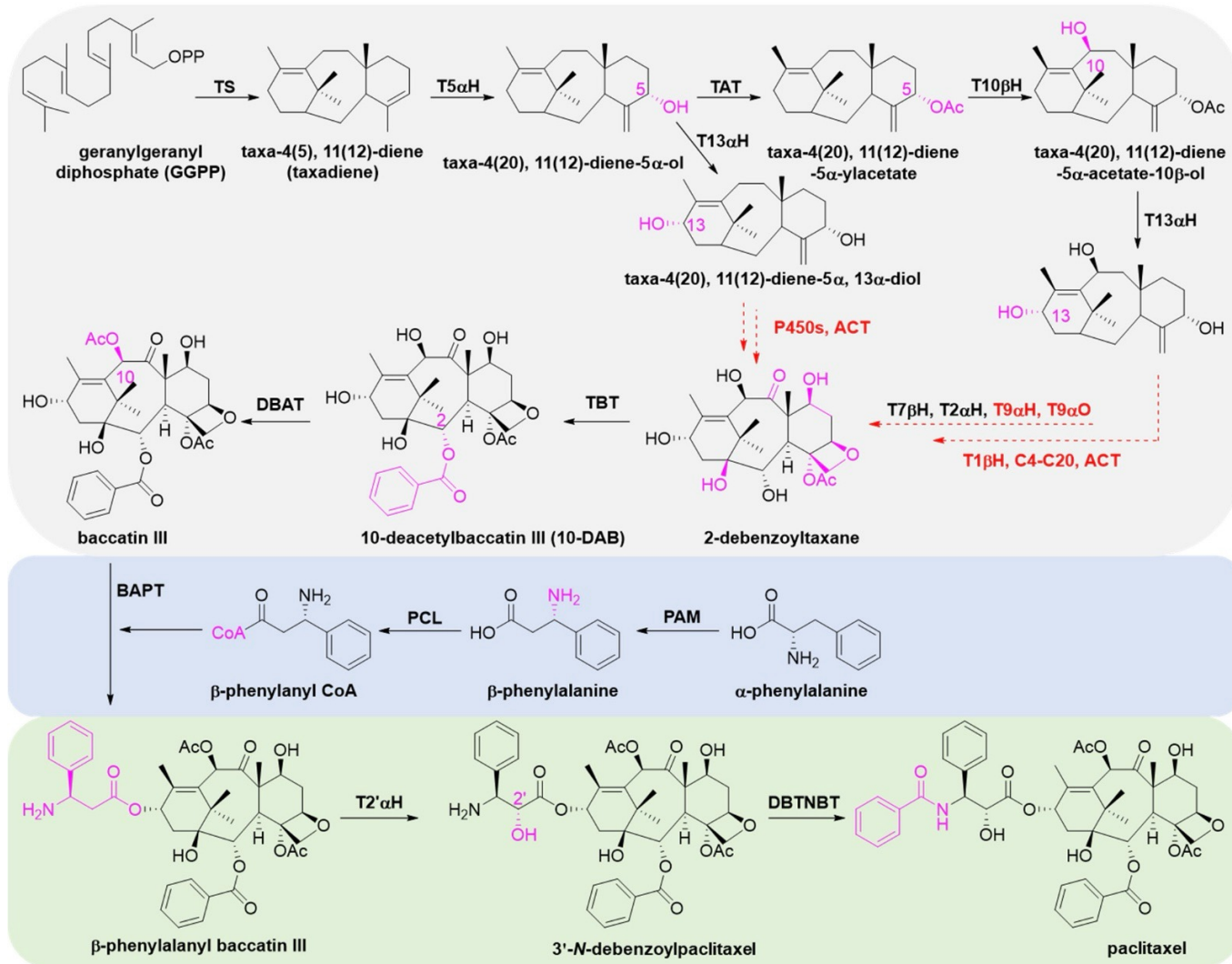
Procédé de fermentation cellulaire végétale

a) Cellules du callus obtenus à partir d'aiguilles du *Taxus chinensis*.

b) Site de production du paclitaxel

➡ Culture cellulaire (*Taxus Brevifolia*): 1 à 3 mg/l, entre 2 et 4 semaines

➡ Biologie de synthèse

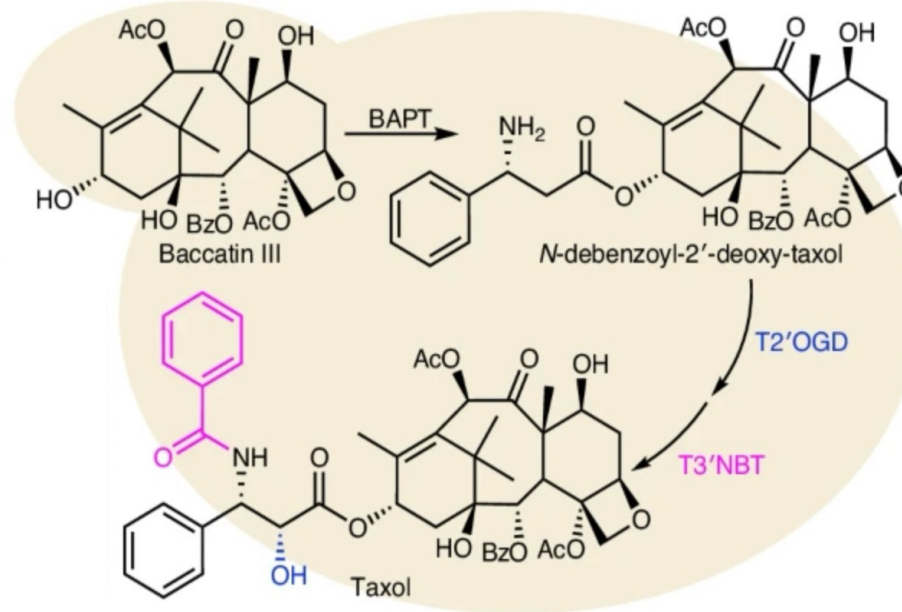


TAXOL ET TAXOTERE

UNE LONGUE HISTOIRE

Elucidation of the final steps in Taxol biosynthesis and its biotechnological production

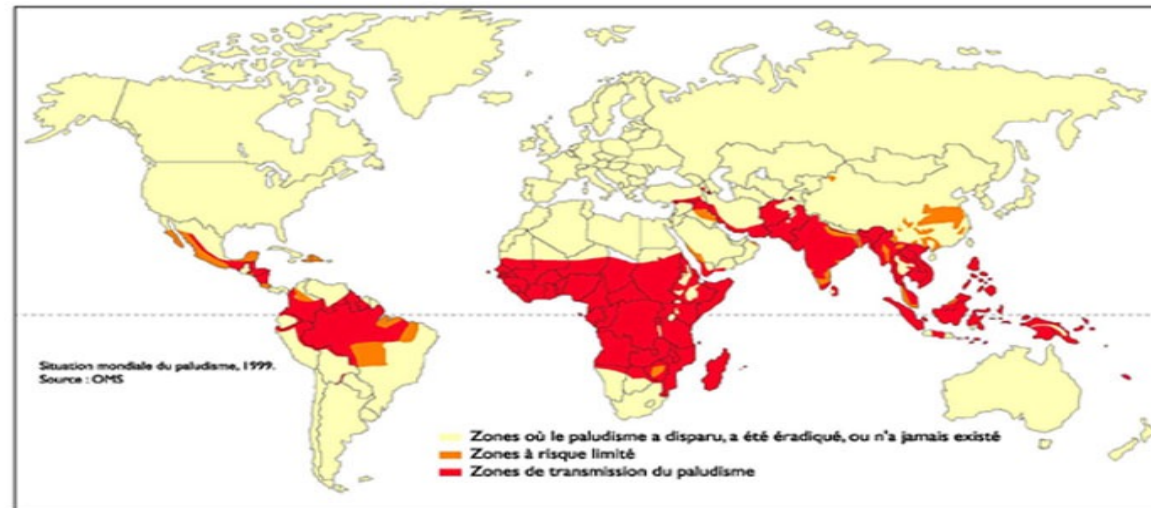
[*Nature Synthesis*](#) (2025)



20 000\$ à 10 000\$ le kg

L'ARTEMISININE: UNE PROMESSE....

La situation du paludisme dans le monde



Le paludisme est endémique dans les régions tropicales et subtropicales.



L'artémisinine est naturellement produite par une plante , Artemisia annua, dont on l'extraie

Fondation Bill & Melinda Gates: 42 Millions de \$
à l'université de Berkeley.....

Acetyl-CoA

Mevalonate pathway (TOP)

atoB *hmgS* *thmgR* Mevalonate

Mevalonate pathway (BOTTOM)

mk *pmk* *mpd* *idi* *ispA* FPP

Synthase

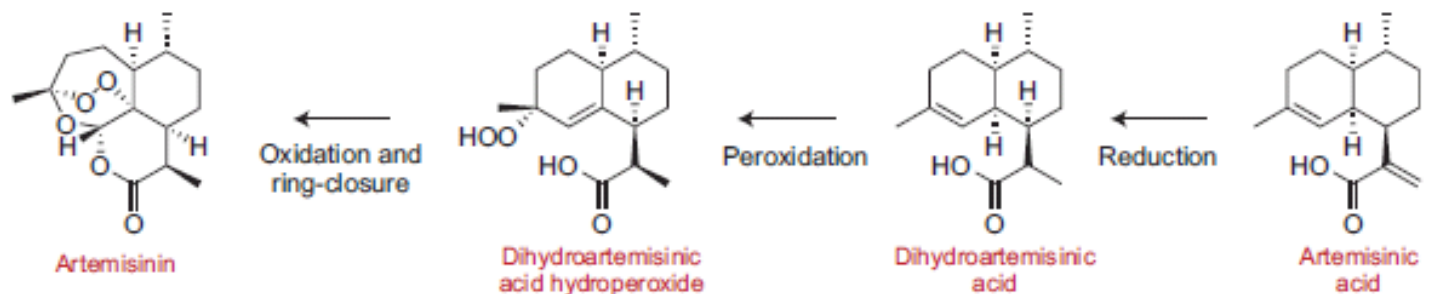
ads Amorphadiene

Hydroxyase unit

cpr *p450* Artemisinic acid

Chemical structures shown below the pathway:

- Acetyl-CoA: CC(=O)SCoA
- Mevalonate: CC(O)(C)CC(O)C(=O)O
- FPP: CC(=C)CC(C)=CC(C)=CC(C)=CCOP(=O)(O)O
- Amorphadiene: CC1=C(C)CC2=C(C)CC(C)=CC2C1
- Artemisinic acid: CC1=C(C)CC2=C(C)CC(C)=CC2C1C(=O)O



Jay D. Keasling*

12 gènes implantés dans une levure 2.0 qui à partir du glucose produit l'acide artémisinique
BREVET AMYRIS

L'ARTEMISININE: UNE PROMESSE.....

En 2008, une licence est accordée à Sanofi pour l'exploitation industrielle

En 2013, Sanofi annonce le lancement d'une usine en Italie, objectif: 40T/an
Coût, 400 \$/Kg, le même que pour une production naturelle

Délai de production: 3 à 4 mois (contre 15 à 18 pour la naturelle)



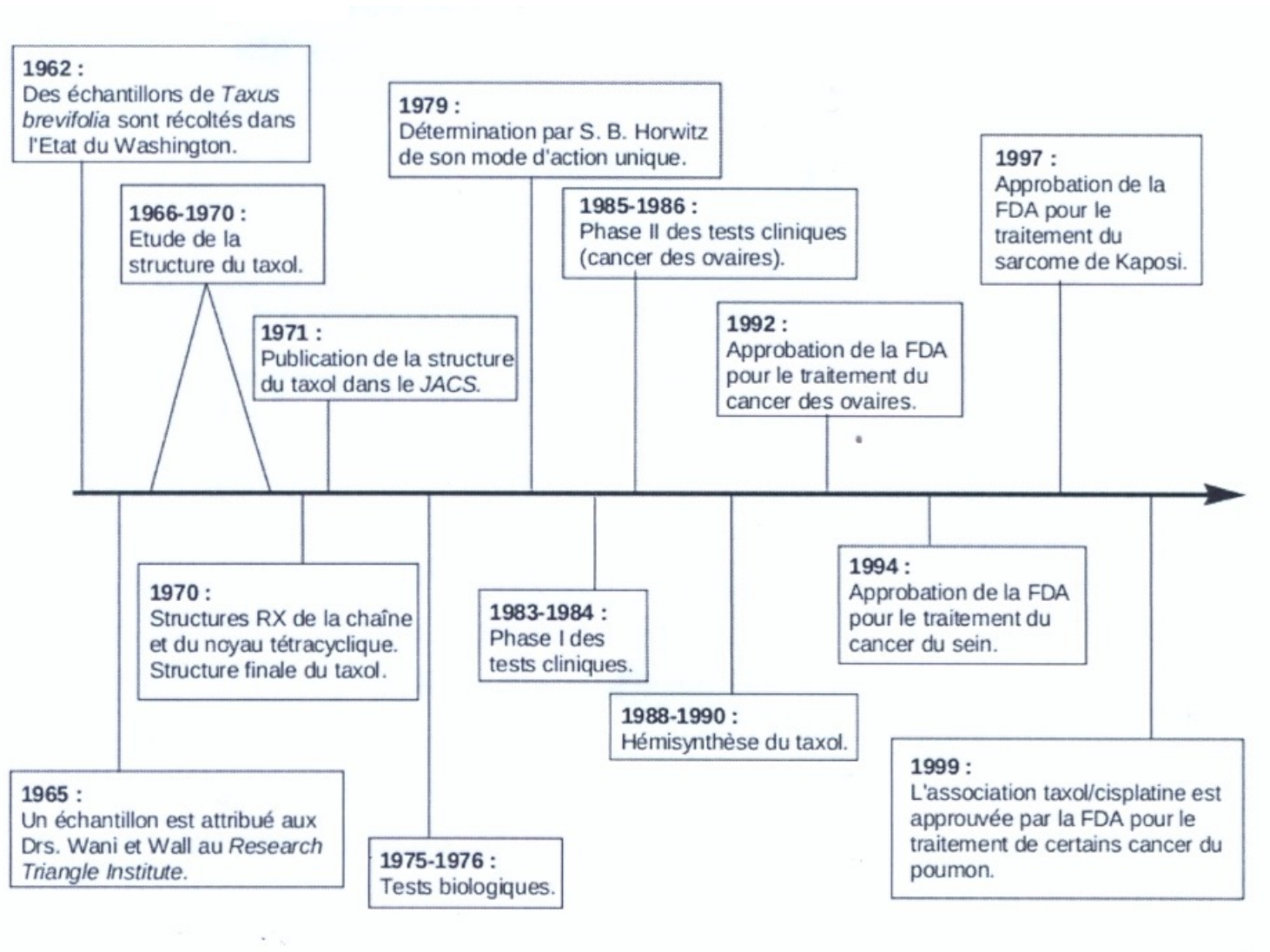
L'usine italienne de Sanofi pourra produire plus de 50 tonnes de traitements contre le paludisme par an.

Usine vendue à un sous-traitant bulgare Huvepharma

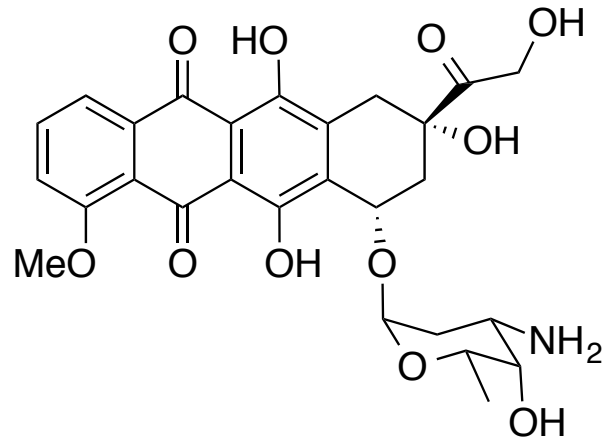
En 2015, Sanofi stoppe la production!

TAXOL ET TAXOTERE

UNE LONGUE HISTOIRE



Les chimiothérapies classiques

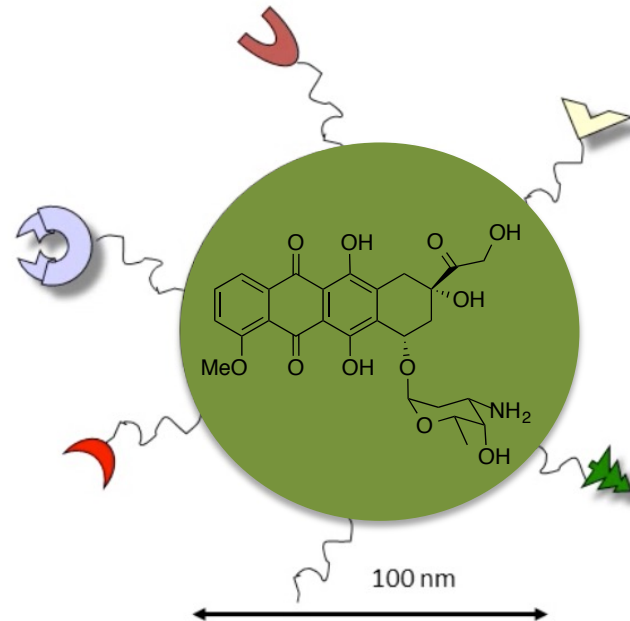


doxorubicine

LIMITES:

- passage transmembranaire limité -> faible disponibilité (cas des molécules hydrophiles)
- instabilité/métabolisation
- Manque de spécificité cellulaire/tissulaire (faible activité, effets de dose et toxicité)
- Pénétration intracellulaire insuffisante
- Induction de résistance

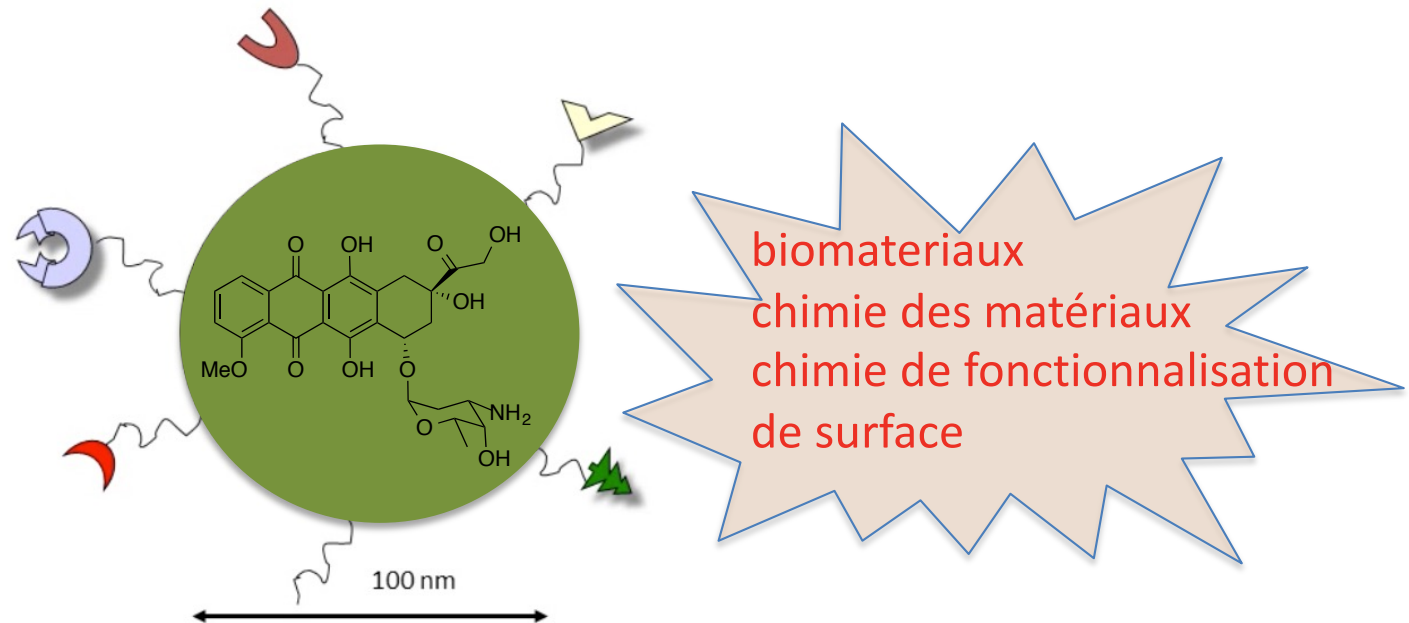
Les nanomedicaments



LIMITES:

- Protection de la dégradation
- Pénétration cellulaire augmentée (propriété nano)
- Ciblage cellulaire/tissulaire
- Contournement des résistances
- Combiner des propriétés thérapeutiques et d'imagerie

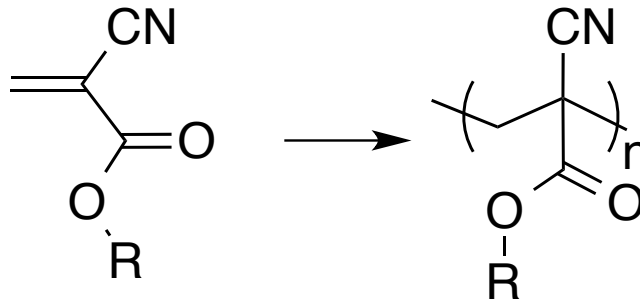
Les nanomedicaments



LIMITES:

- Protection de la dégradation
- Pénétration cellulaire augmentée
- Ciblage cellulaire/tissulaire
- Contournement des résistances
- Combiner des propriétés thérapeutiques et d'imagerie

Nanoparticules PACA

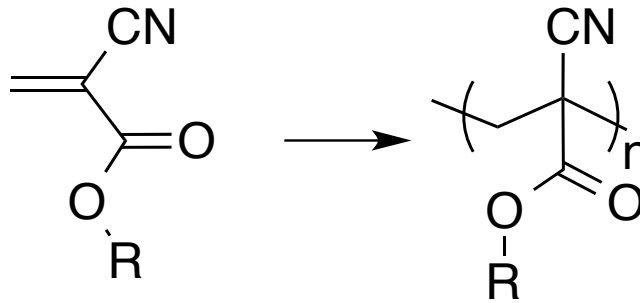


polymérisation anionique

Polyalkyl cyanoacrylate biodégradable

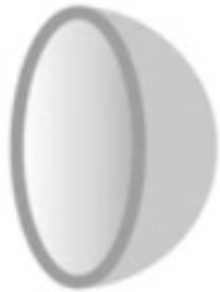
polymérisation en milieu aqueux (pas de solvants organiques)

Nanoparticules PACA



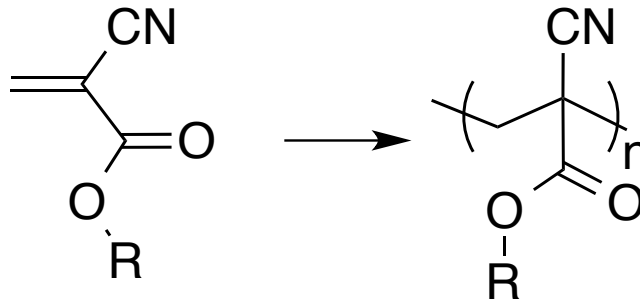
polymérisation anionique

Nanocapsule



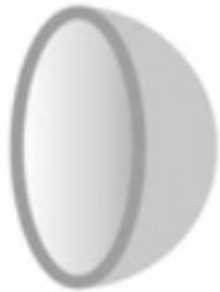
NC

Nanoparticules PACA



polymérisation anionique

Nanocapsule



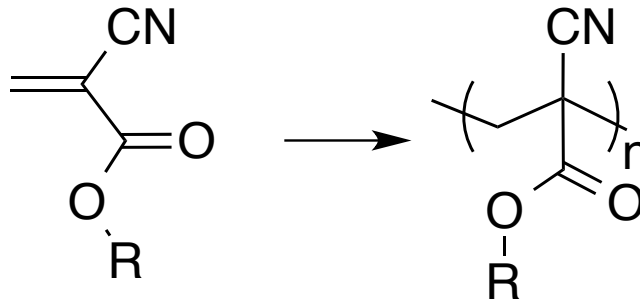
NC



Opsonins

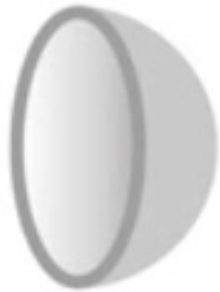
reconnues au
niveau du foie

Nanoparticules PACA



polymérisation anionique

Nanocapsule



NC



Opsonins

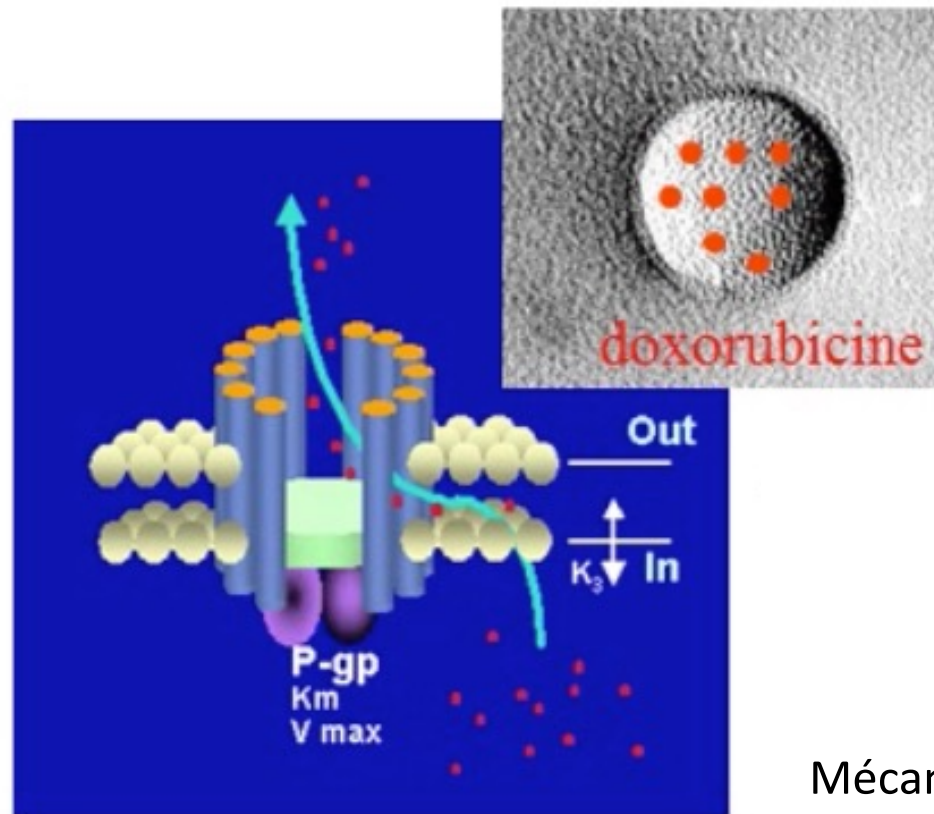
reconnues au
niveau du foie

Un inconvénient donc sauf si on veut réparer une
« anomalie » au niveau du foie, par exemple
l'hépatocarcinome

Hépatocarcinome (mdr)

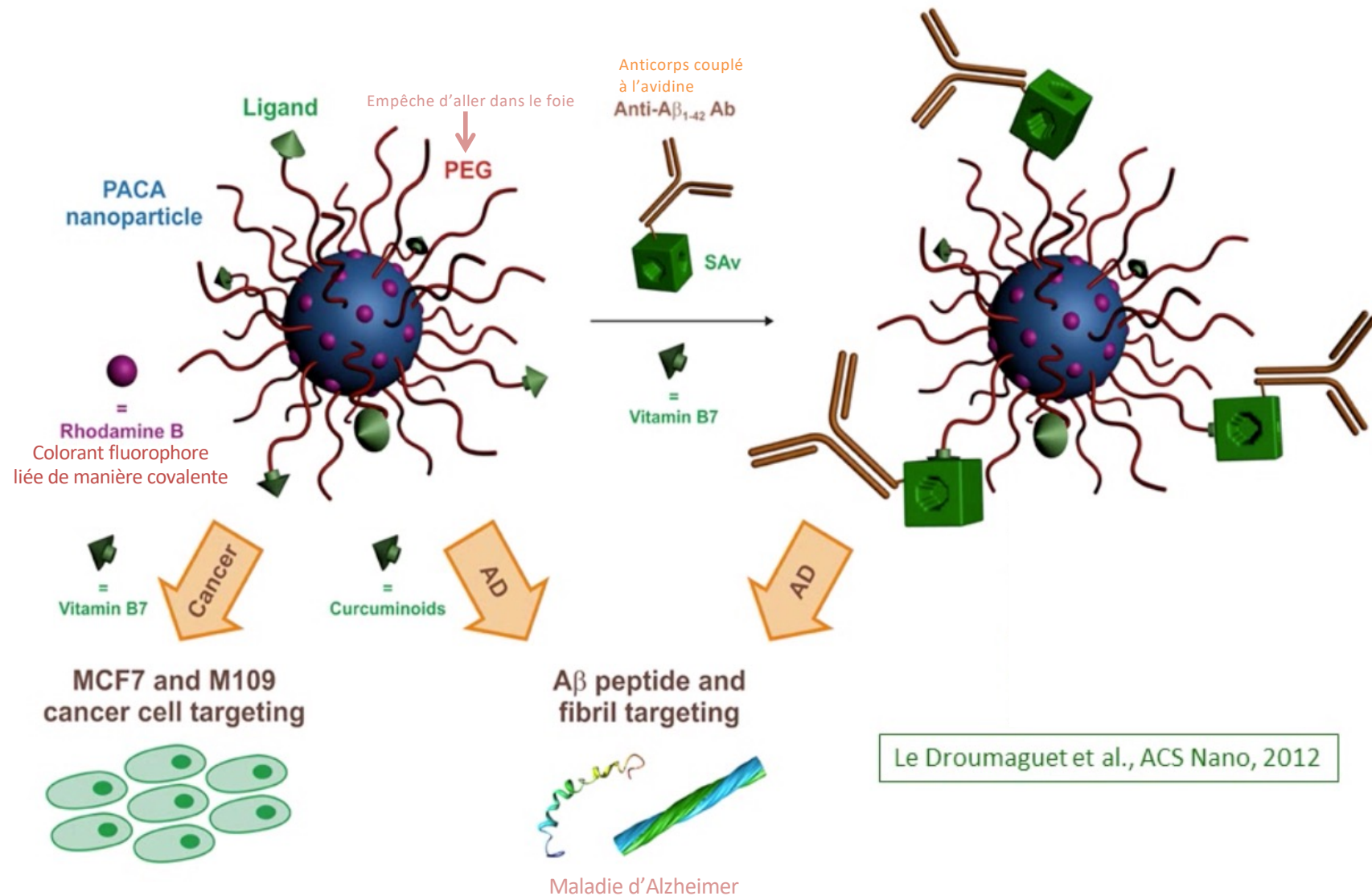
MRP: multidrug resistance proteins

Induction d'un flux du médicament de l'intérieur vers l'extérieur de la cellule cancéreuse

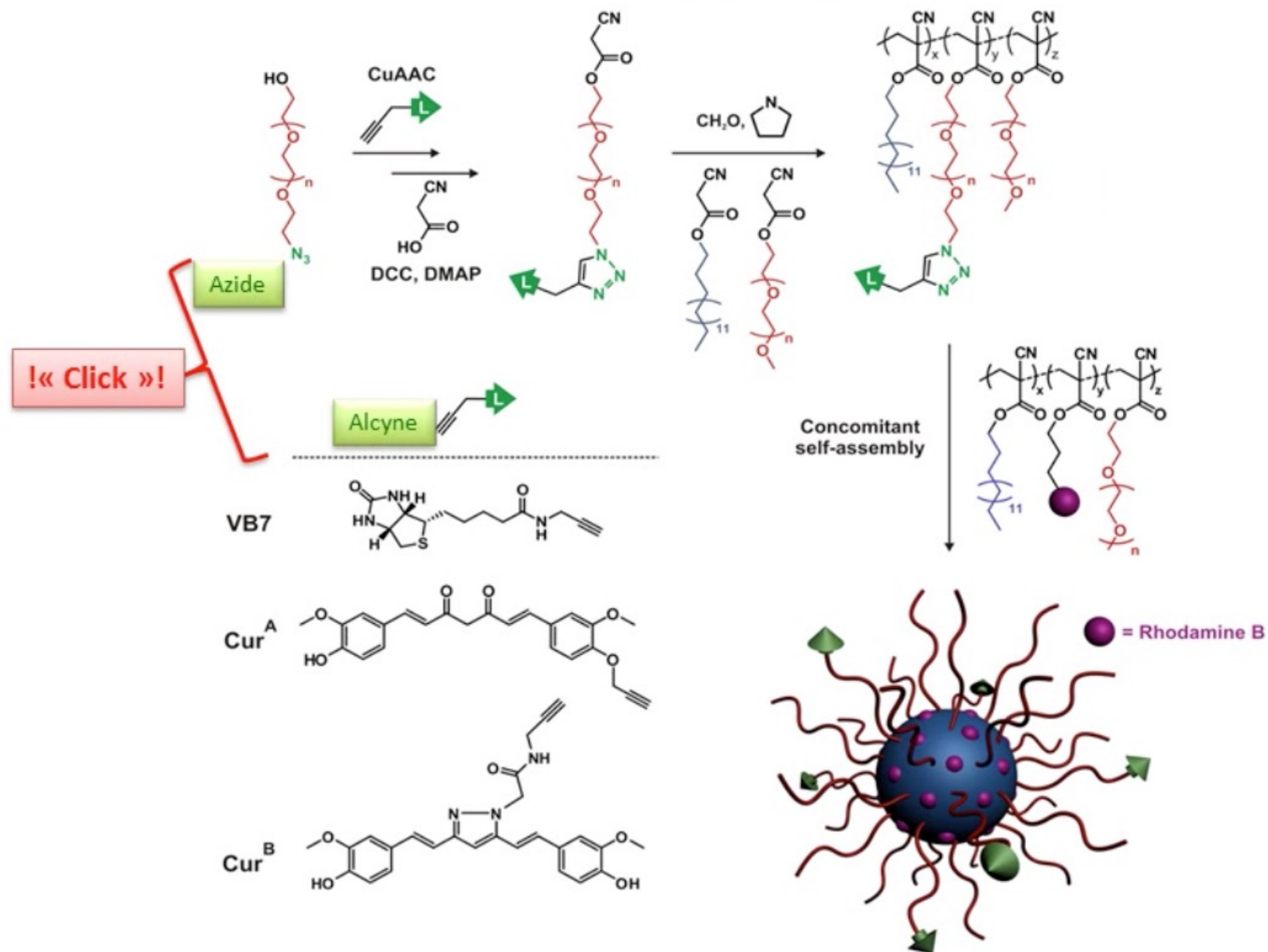


Mécanisme de détoxification

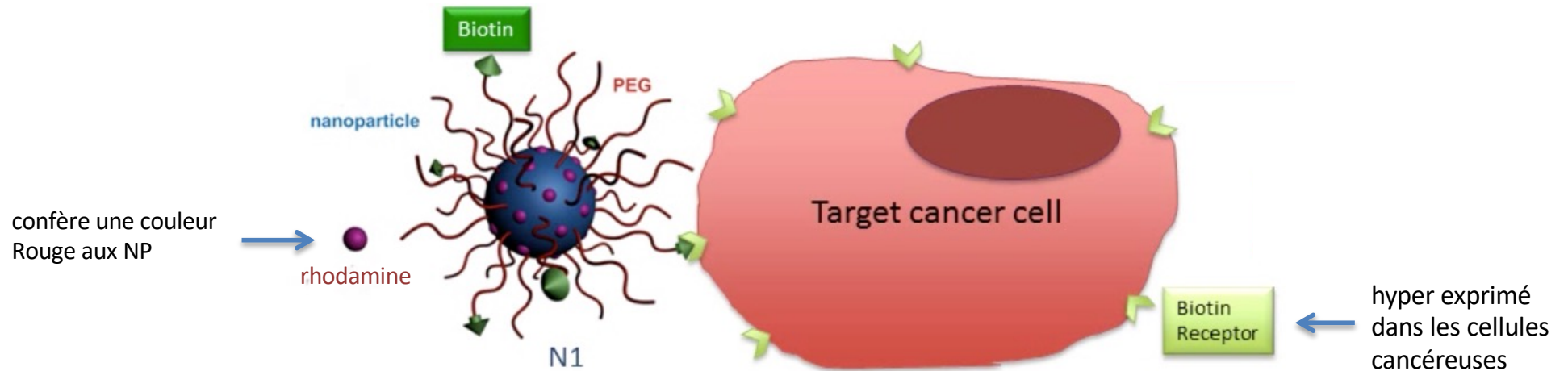
Nanoparticules PACA-plateforme



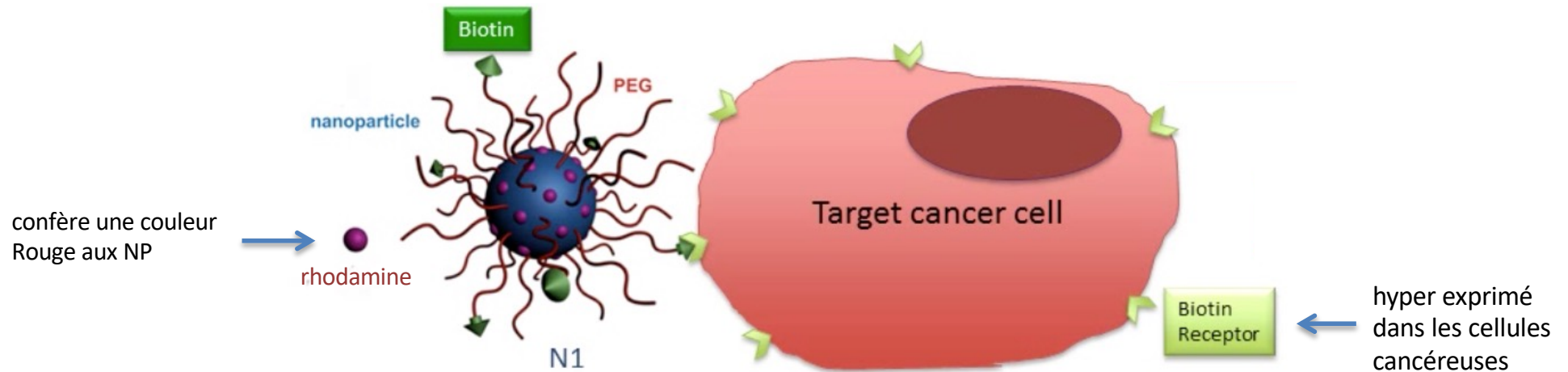
Nanoparticles PACA-plateforme



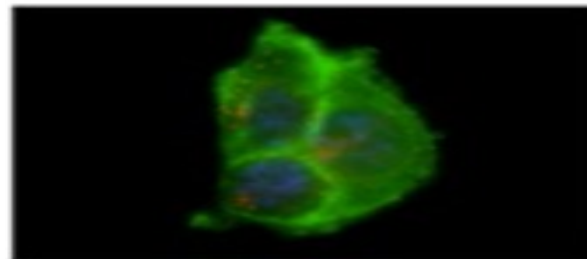
Nanoparticules PACA-plateforme



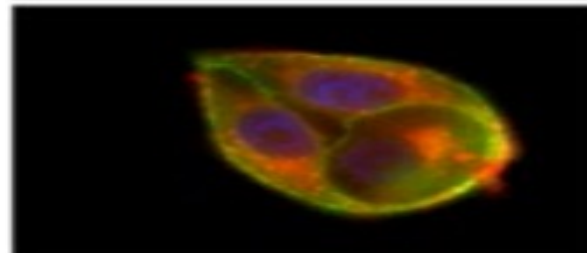
Nanoparticules PACA-plateforme



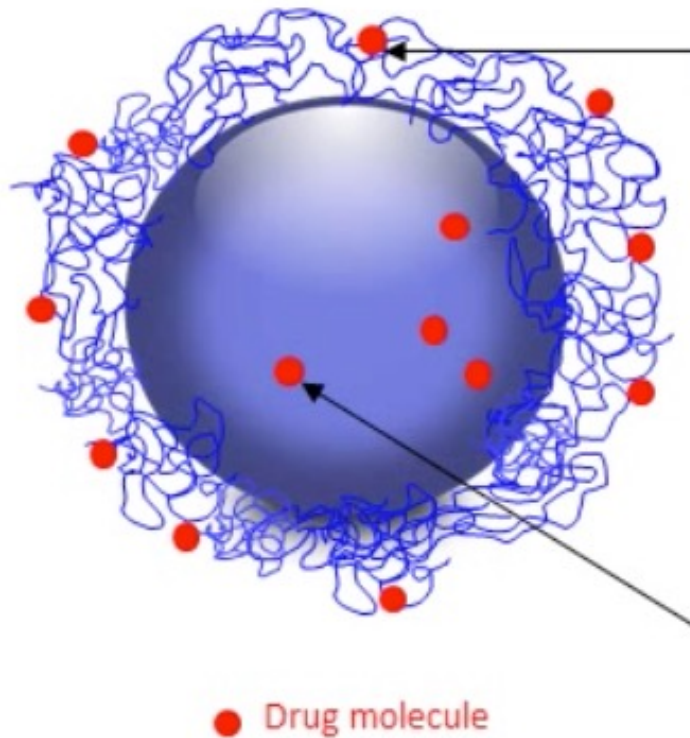
NP juste «pégilées» →



NP fonctionnalisées →



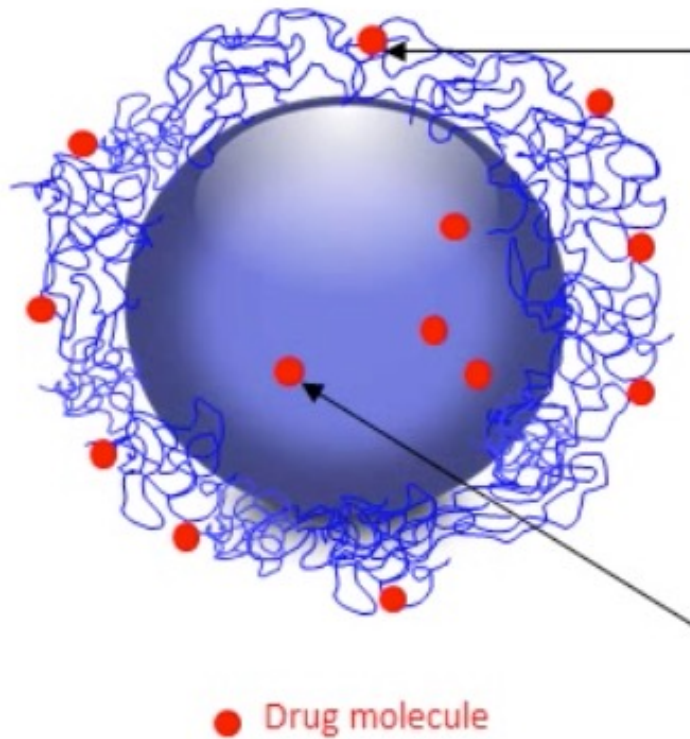
Quelles limitations pour les NP?



Lors de l'encapsulation, toutes les molécules actives ne sont pas à l'intérieur

Charge en principe actif:
nombre de mg de p.a. par rapport au
nombre de mg de matériel porteur
exprimé en %

Quelles limitations pour les NP?

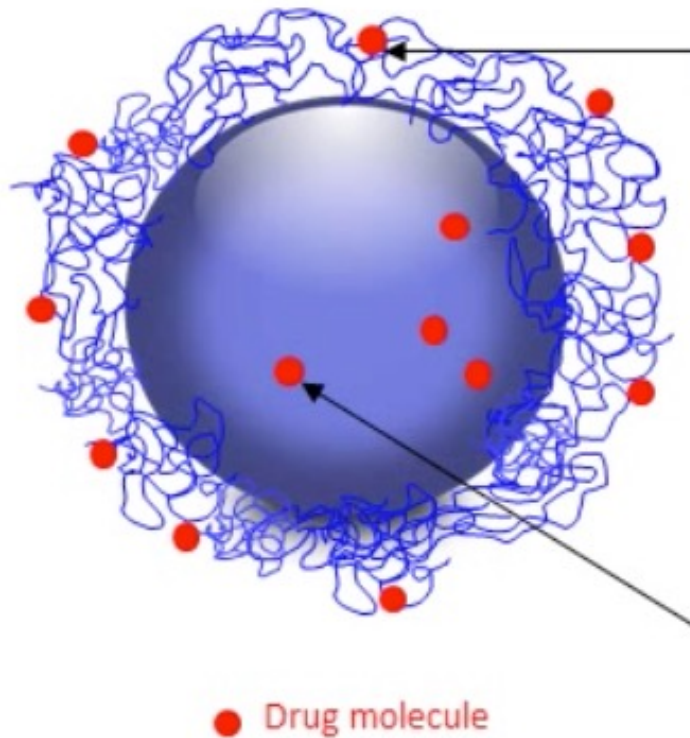


Lors de l'encapsulation, toutes les molécules actives ne sont pas à l'intérieur

Charge en principe actif:
nombre de mg de p.a. par rapport au
nombre de mg de matériel porteur
exprimé en %

Environ 1%

Quelles limitations pour les NP?



Lors de l'encapsulation, toutes les molécules actives ne sont pas à l'intérieur

Charge en principe actif:
nombre de mg de p.a. par rapport au
nombre de mg de matériel transporteur
exprimé en %

• Nouveaux matériaux
biocompatibles, nontoxiques, uploading élevé,
ne libérant pas tout de suite le p.a.

Vers de nouveaux transporteurs

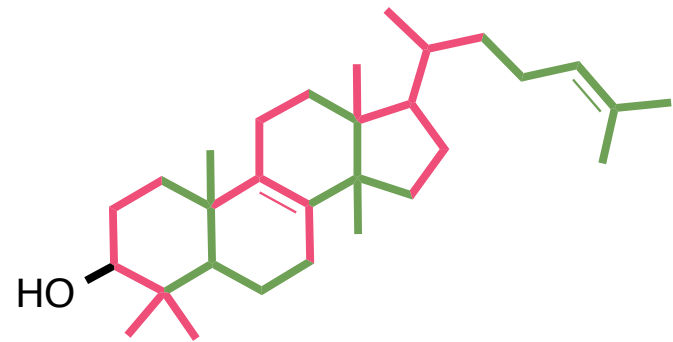


Squalene

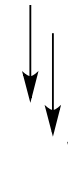
Vers de nouveaux transporteurs



Squalene



Lanosterol



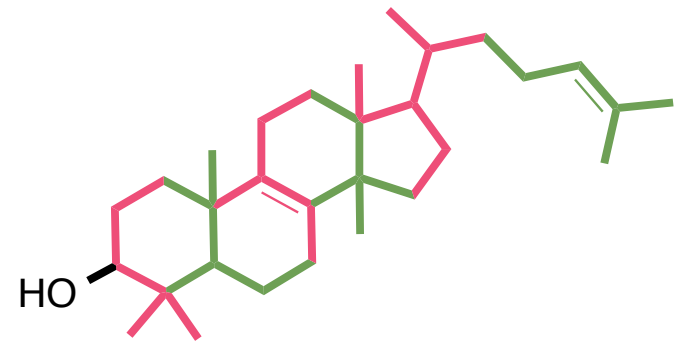
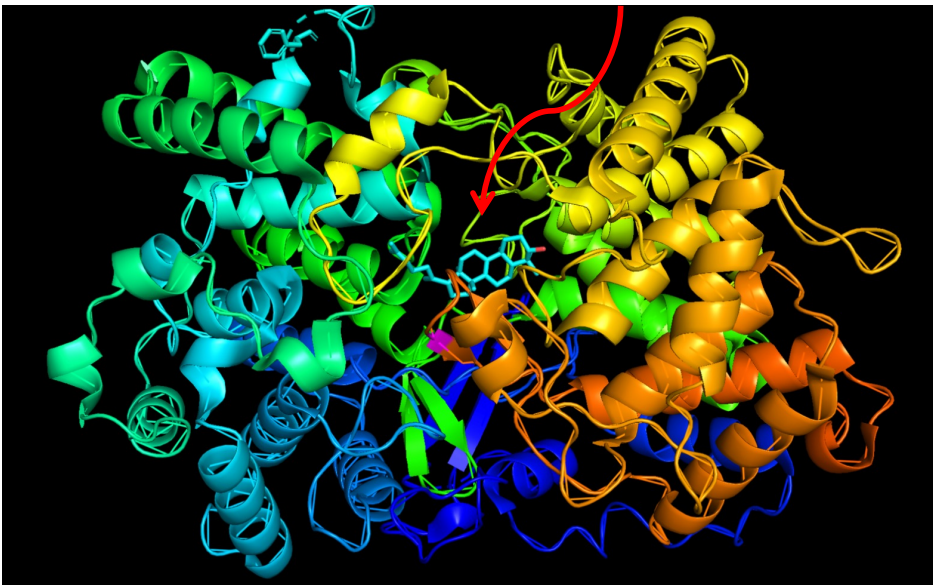
Stéroïdes

Vers de nouveaux transporteurs

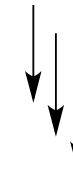


Squalene

oxydosqualene cyclase, poche hydrophobe

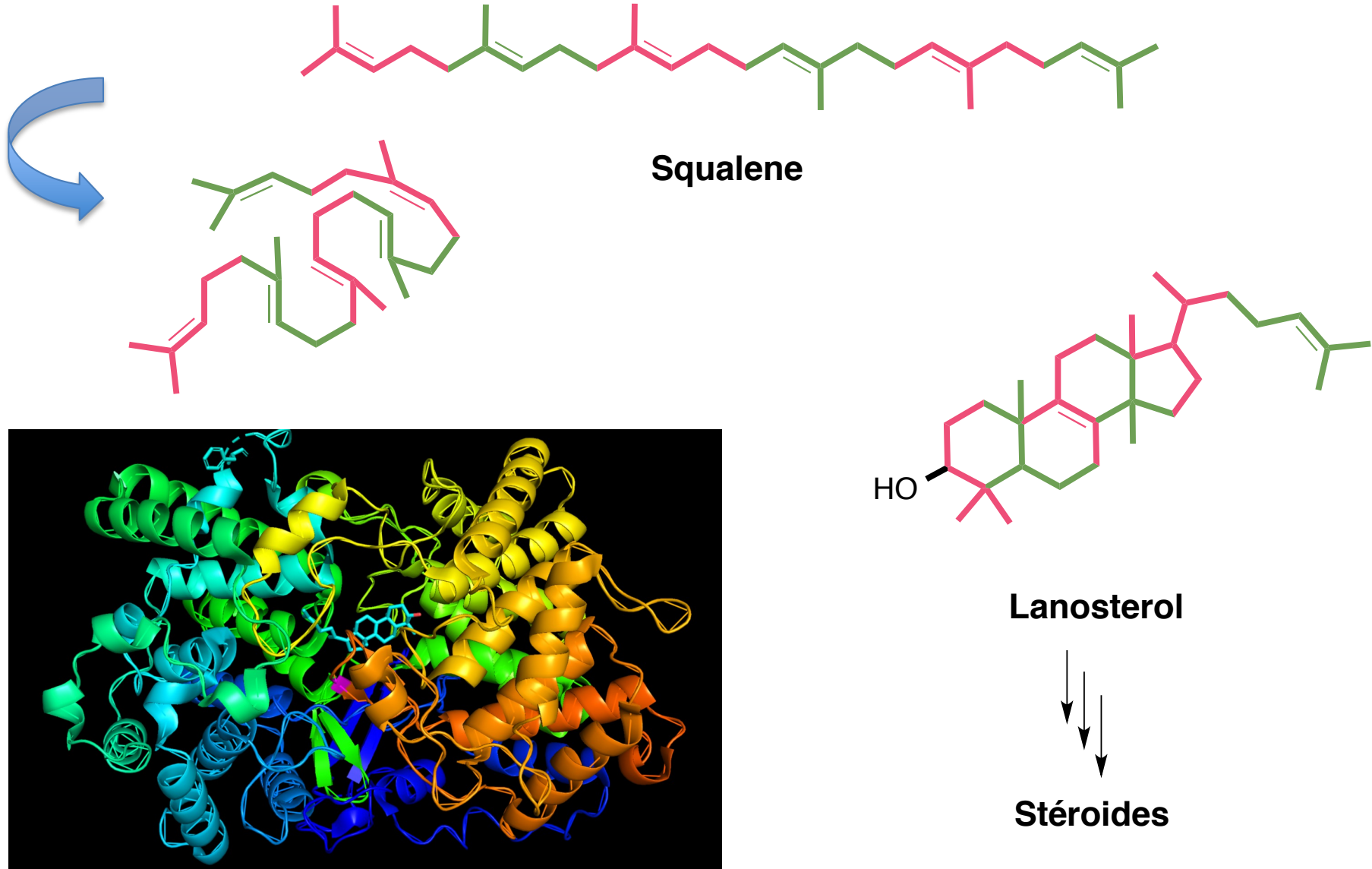


Lanosterol

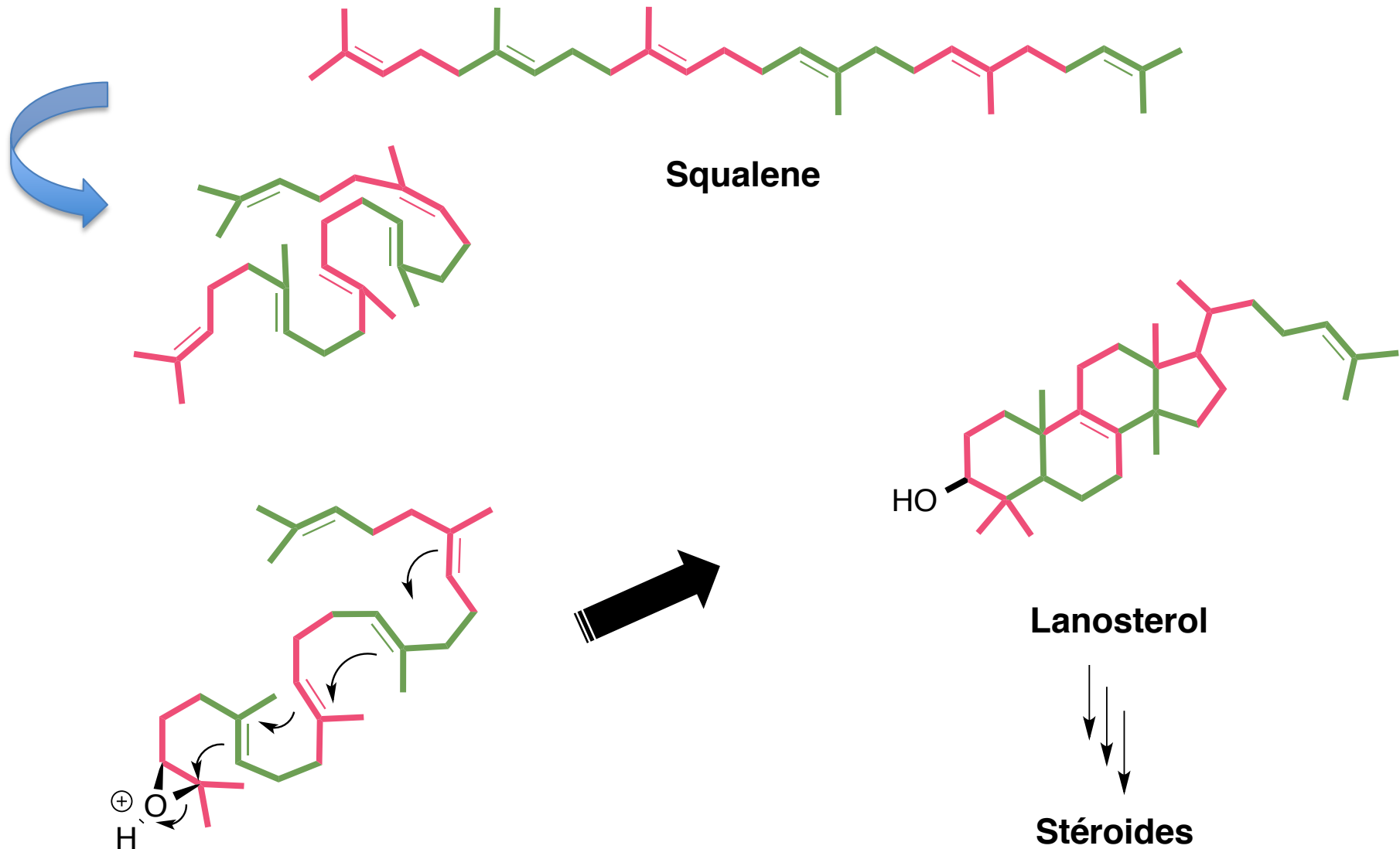


Stéroïdes

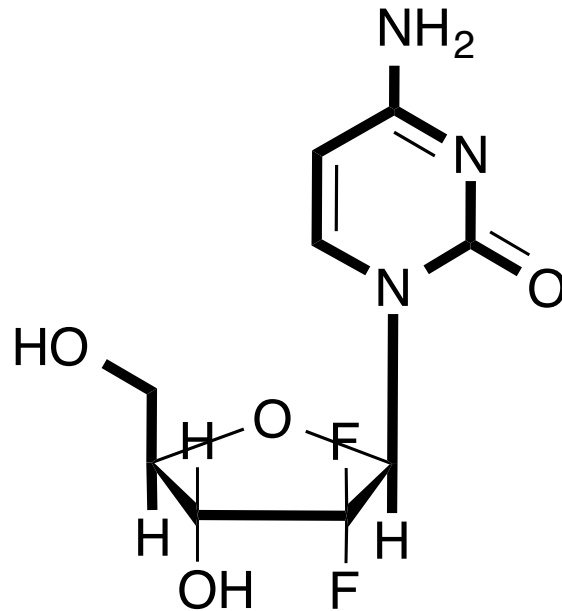
Vers de nouveaux transporteurs



Vers de nouveaux transporteurs



Exemple de la Gemcitabine



Gemcitabine

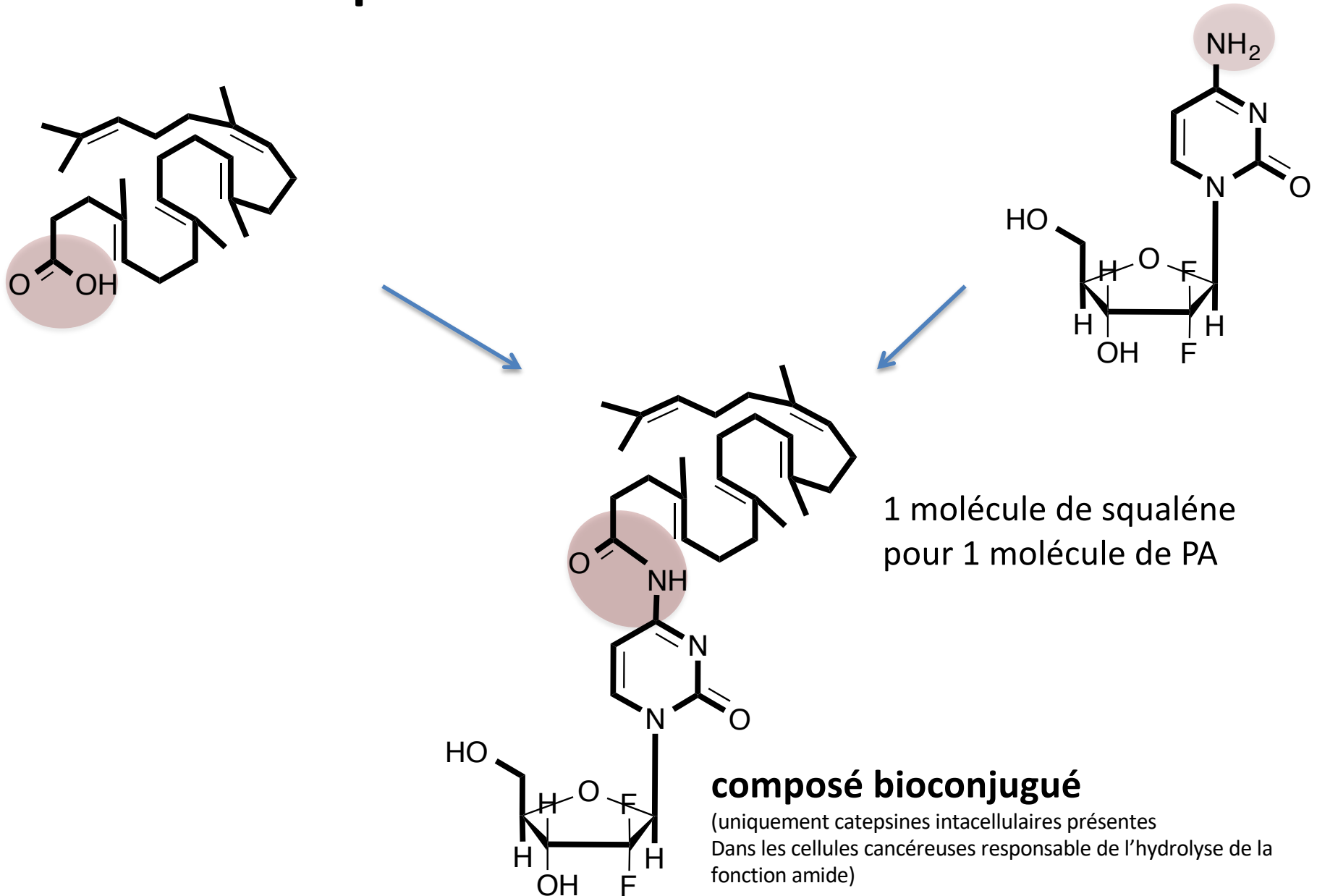
anticancéreux de première importance

cancer du pancréas

analogue nucléosidique:

- métabolisé rapidement
- désamination par des enzymes
- très hydrophile donc rentre très difficilement dans les cellules
- développement de résistance

Exemple de la Gemcitabine



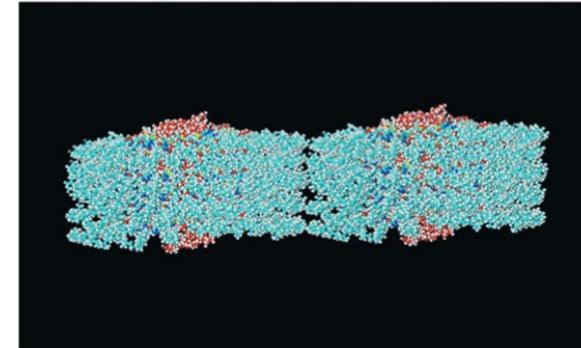
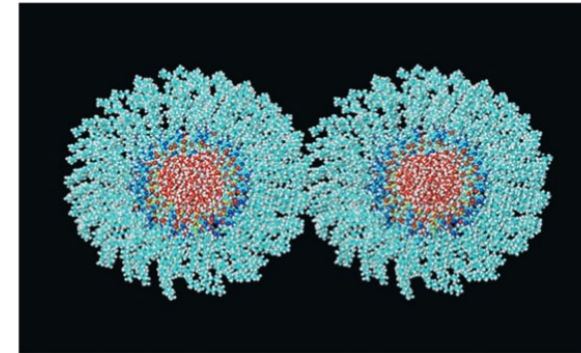
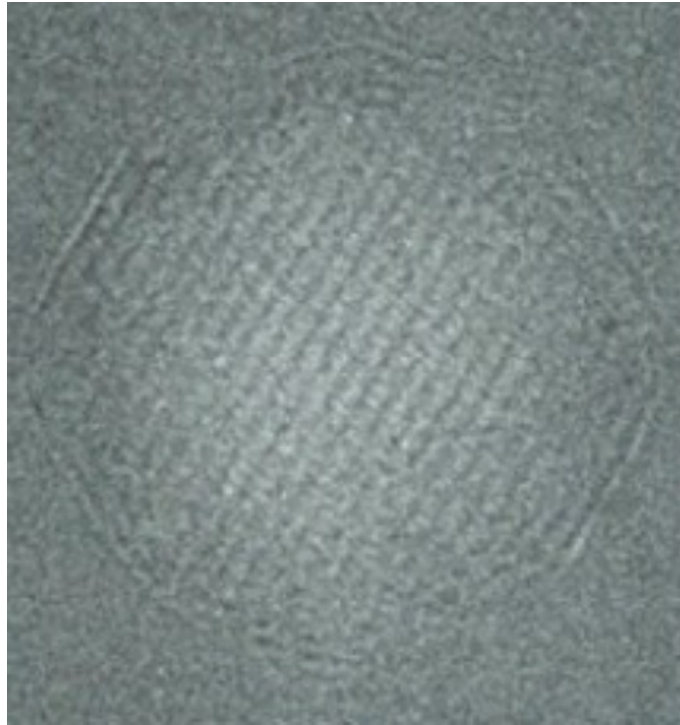
Exemple de la Gemcitabine

placé en
milieu aqueux

NP 100-150 nm

Charge loading

≈ 50%



Pas de relargage anticipé car création d'un lien chimique
Libération du PA seulement une fois dans le tissu/cellule ciblé

Exemple de la Gemcitabine

Leucémie



control

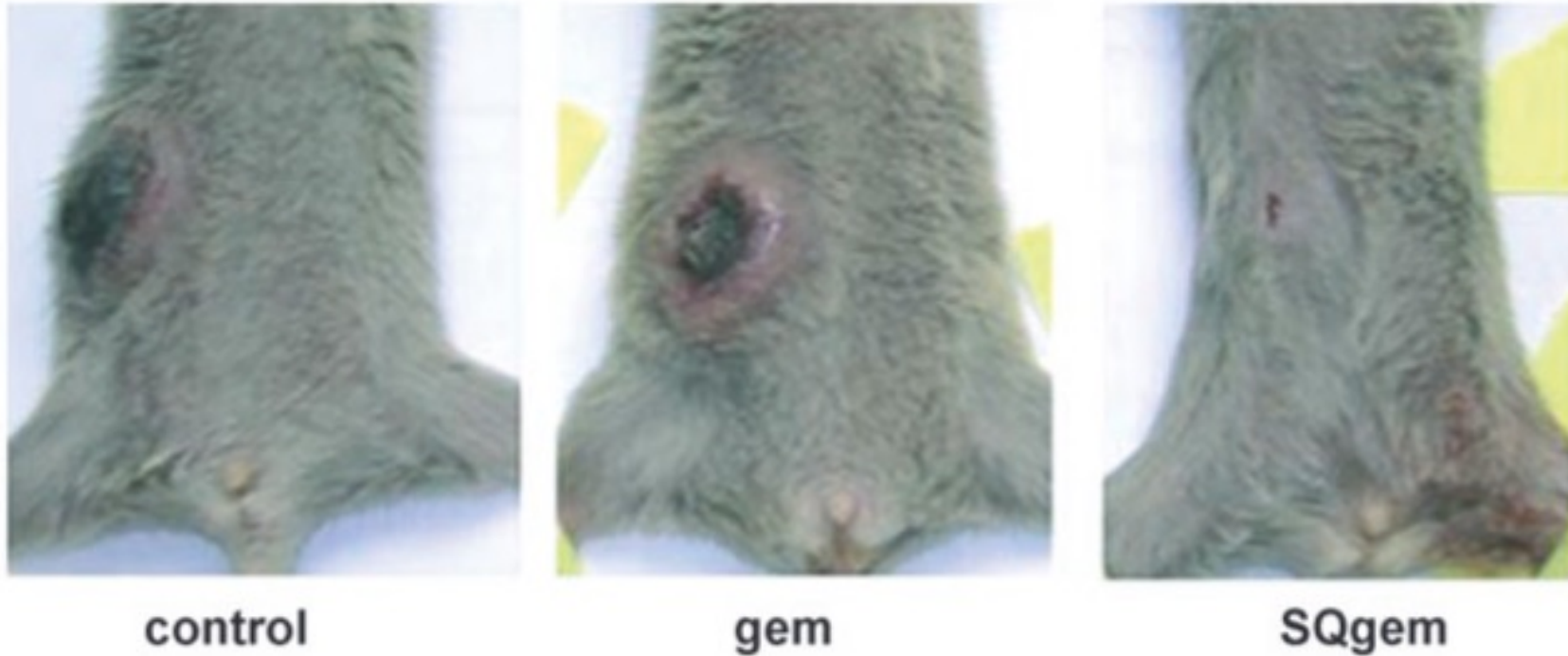


gem



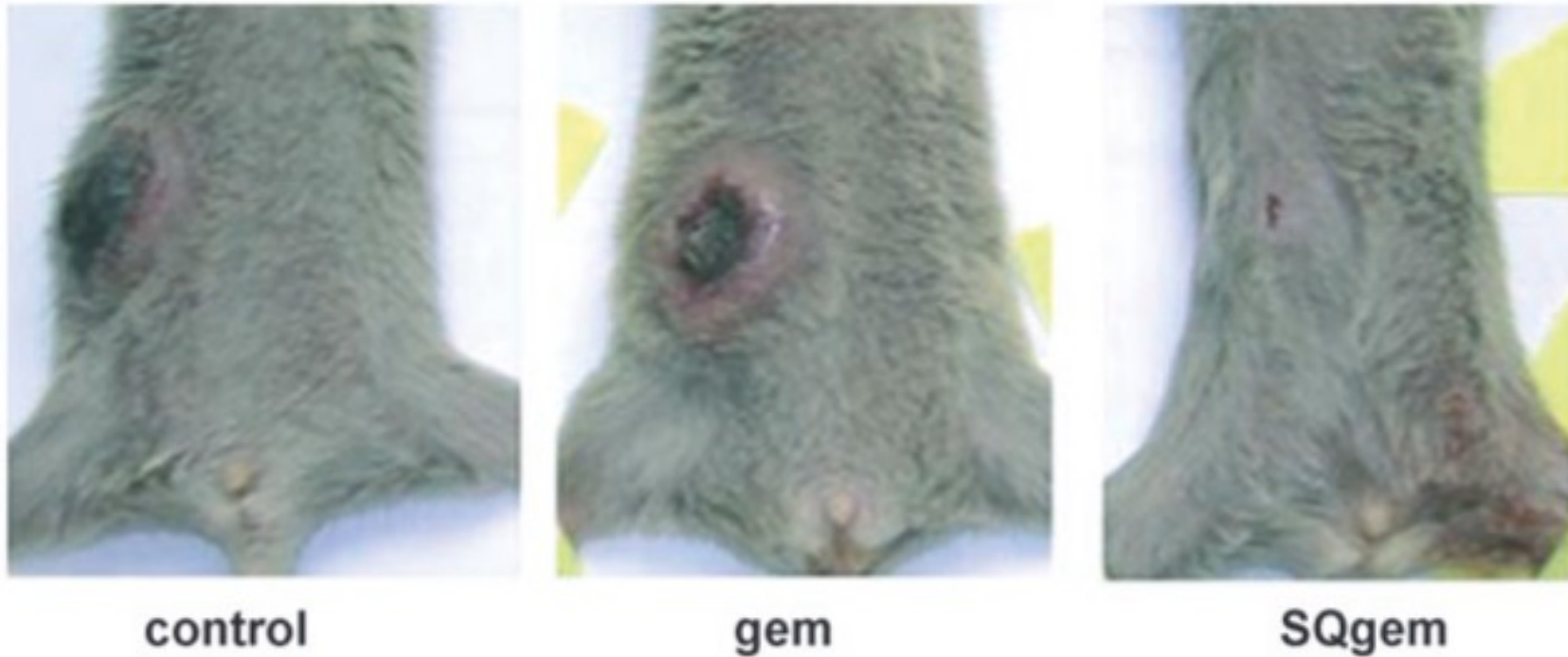
SQgem

Exemple de la Gemcitabine



Comment les nanos squalénés atteignent-elles les cellules tumorales?
Hyper-expression de récepteurs aux LDL qui captent le cholestérol

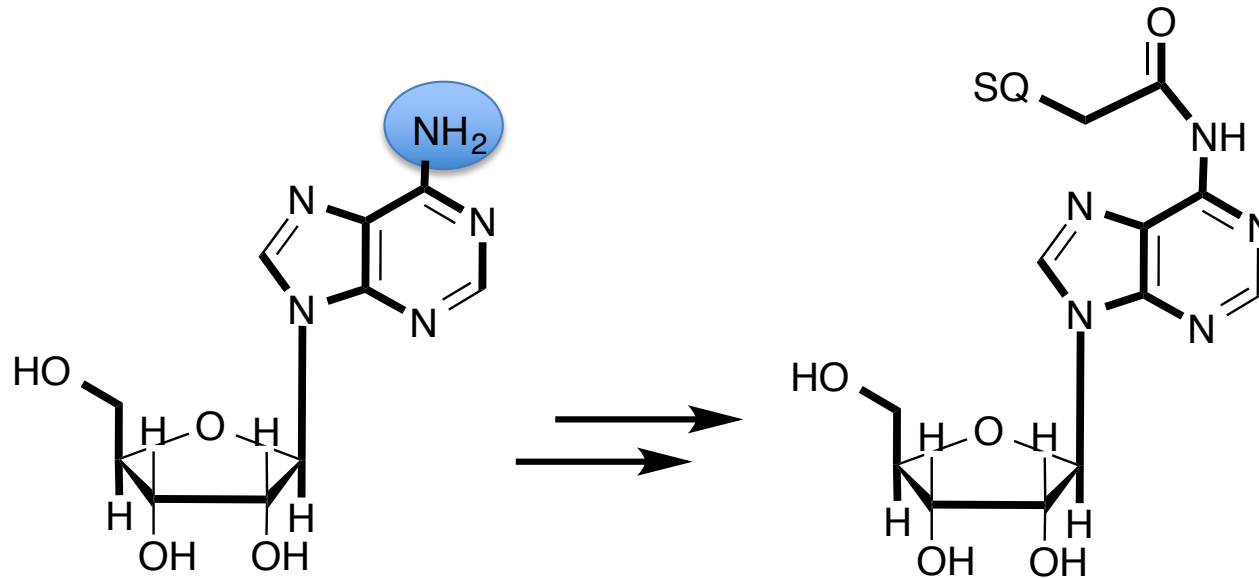
Exemple de la Gemcitabine



Comment les nanos squalénées atteignent-elles les cellules tumorales?
Hyper-expression de récepteurs aux LDL qui captent le cholestérol

Utilisation d'oxydes de fer déposés à la surface de la nanoparticule

Exemple de l'adénosine

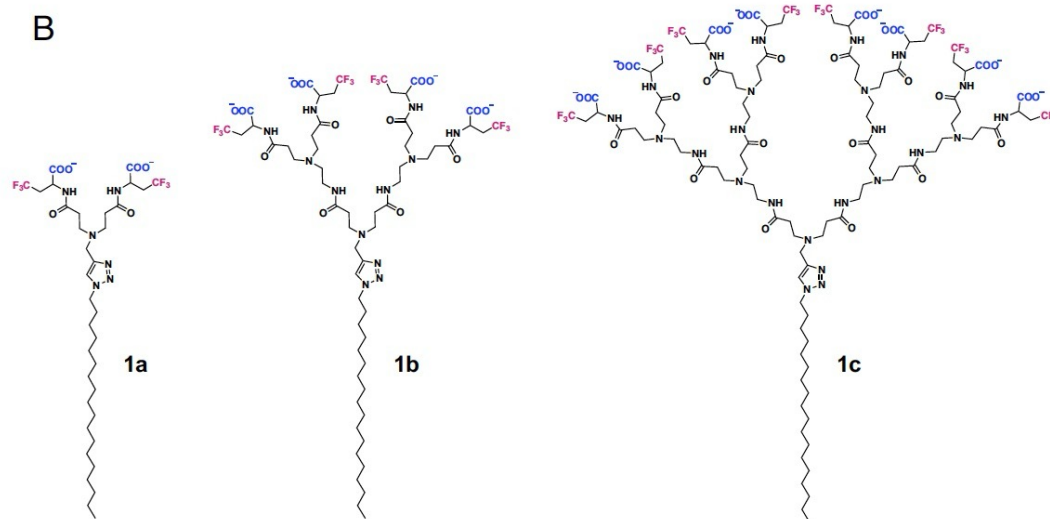
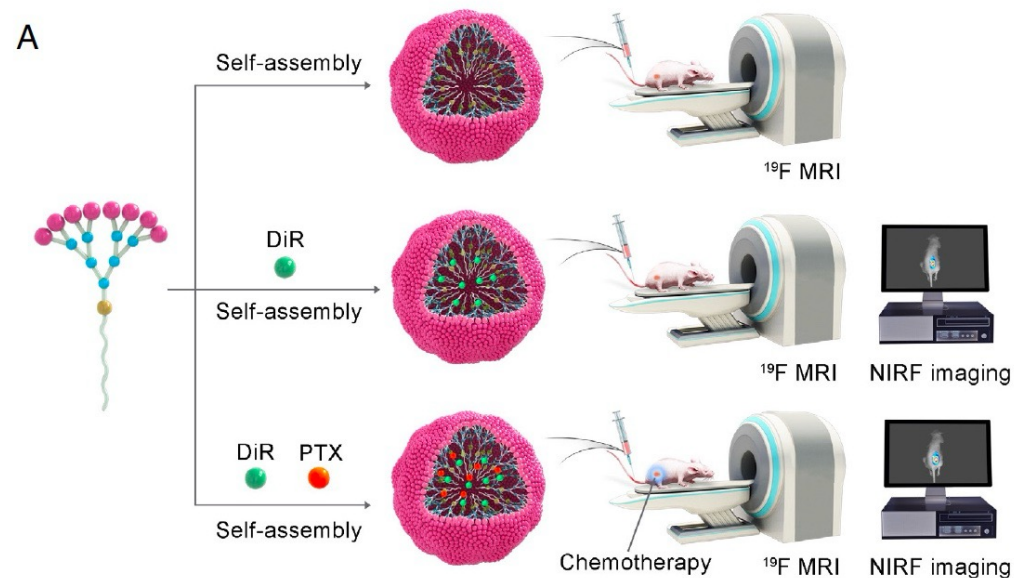


**Adenosine: neurotransmetteur
neuromodulateur**

⇒ **activité pharma. maladie du Système
Nerveux Central**

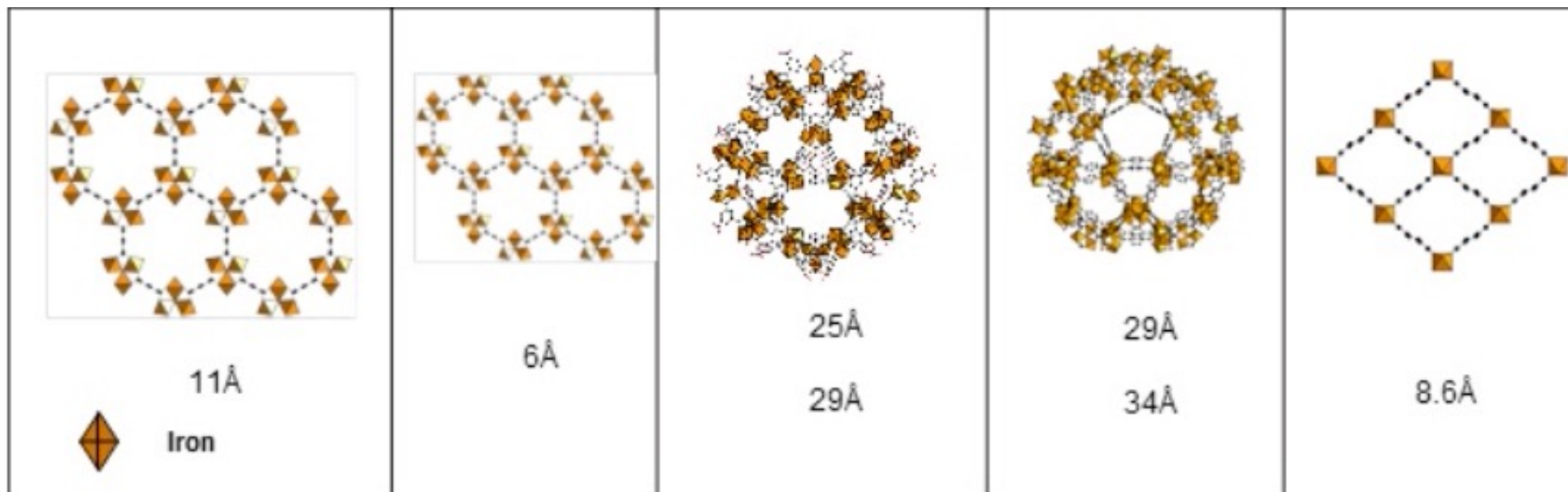
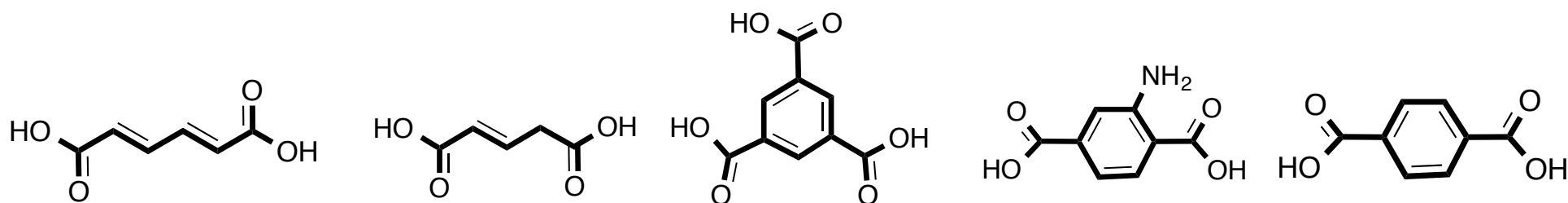
- métabolisée très rapidement
(temps de demi-vie 10s)
- désamination par des enzymes**
- très hydrophile donc rentre très
difficilement dans les cellules

Self-assembling dendrimer nanosystems for specific fluorine magnetic resonance imaging and effective theranostic treatment of tumors *PNAS*, 2024



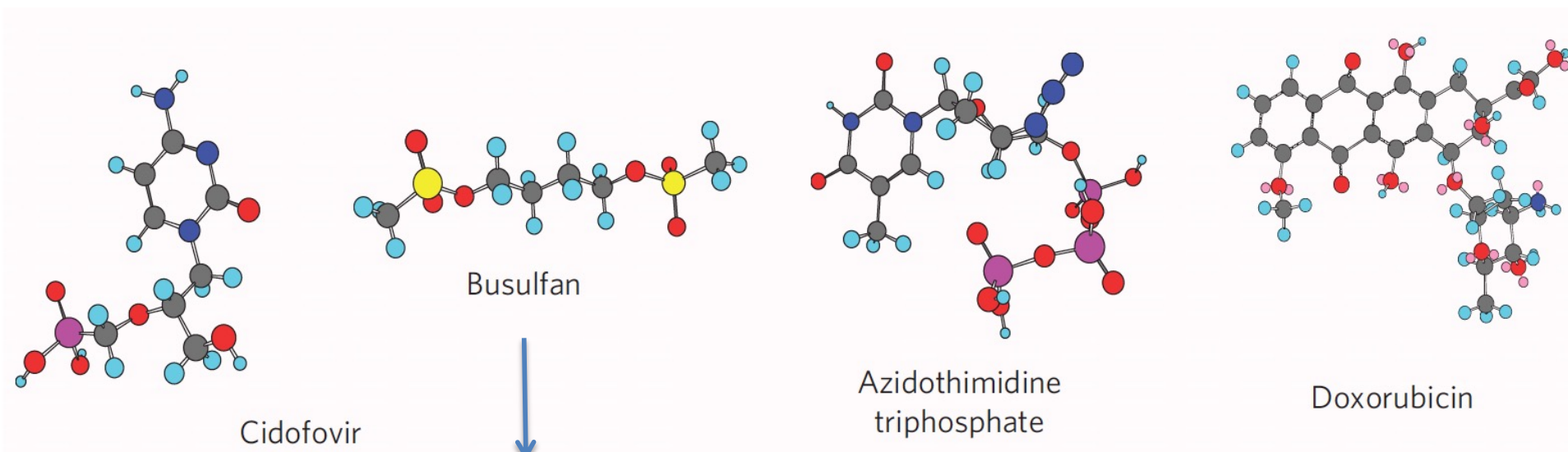
NP hybrides organique/inorganique

NANOMOFs



Imagerie possible par IRM (oxyde de Fe): particules theranostiques

NP hybrides organique/inorganique NANOMOFs



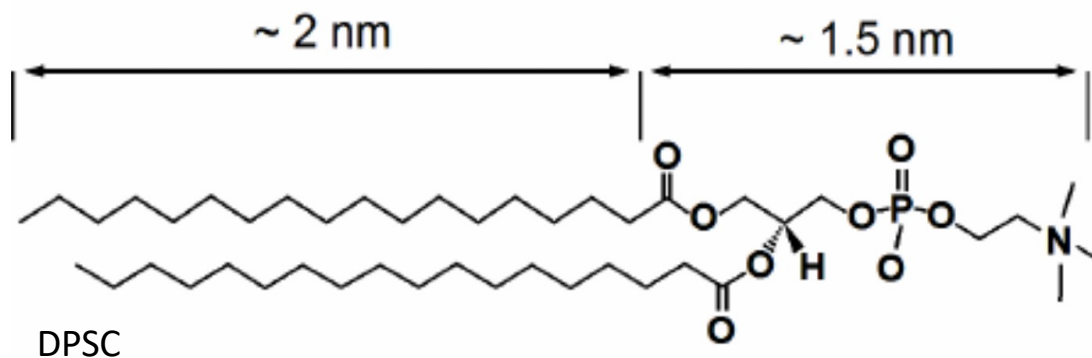
Oncologie pédiatrique
Complication hépatique
Pathologie veno-occlusive suite à une cristallisation du produit
Dans un MOF à 6 Å
25% de taux de charge

Vaccin Pfizer-BioNTech :

- ARN messenger codant la protéine Spike.
- Lipides : (4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis (2-hexyldecanoate) [ALC-0315] ; 2-[(polyéthylène glycol)-2000]-N,N-ditétradécylacétamide (ALC-0159) ; 1,2-distéaroyl-snglycéro-3-phosphocholine (DSPC) ; cholestérol.
- Solution saline : chlorure de potassium ; phosphate monopotassique ; chlorure de sodium ; phosphate disodique dihydraté ; saccharose.

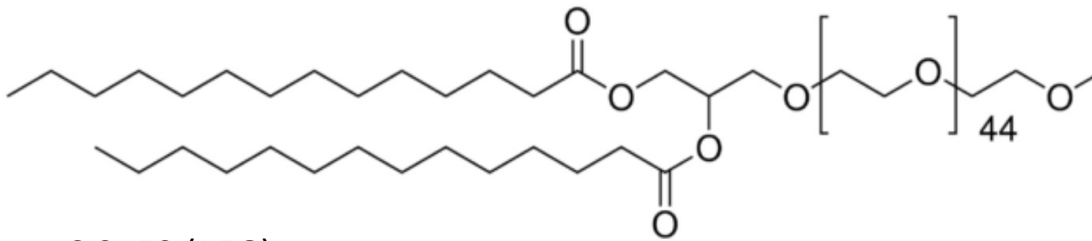
Vaccin Moderna :

- ARN messenger codant la protéine Spike.
- Lipides : SM-102 ; 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC) ; 1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3-méthoxypolyéthylène glycol-2000 (PEG2000 DMG) ; cholestérol.
- Solution saline : trométamol, trométamol hydrochloride, acide acétique, acétate de sodium trihydraté, saccharose.

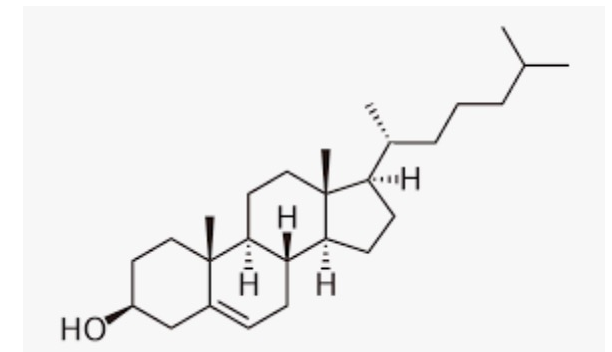


DPSC

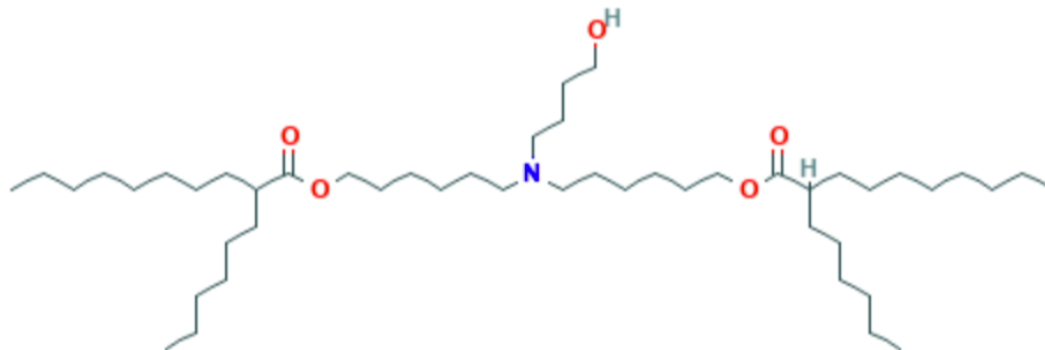
Molecular structure of 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine.



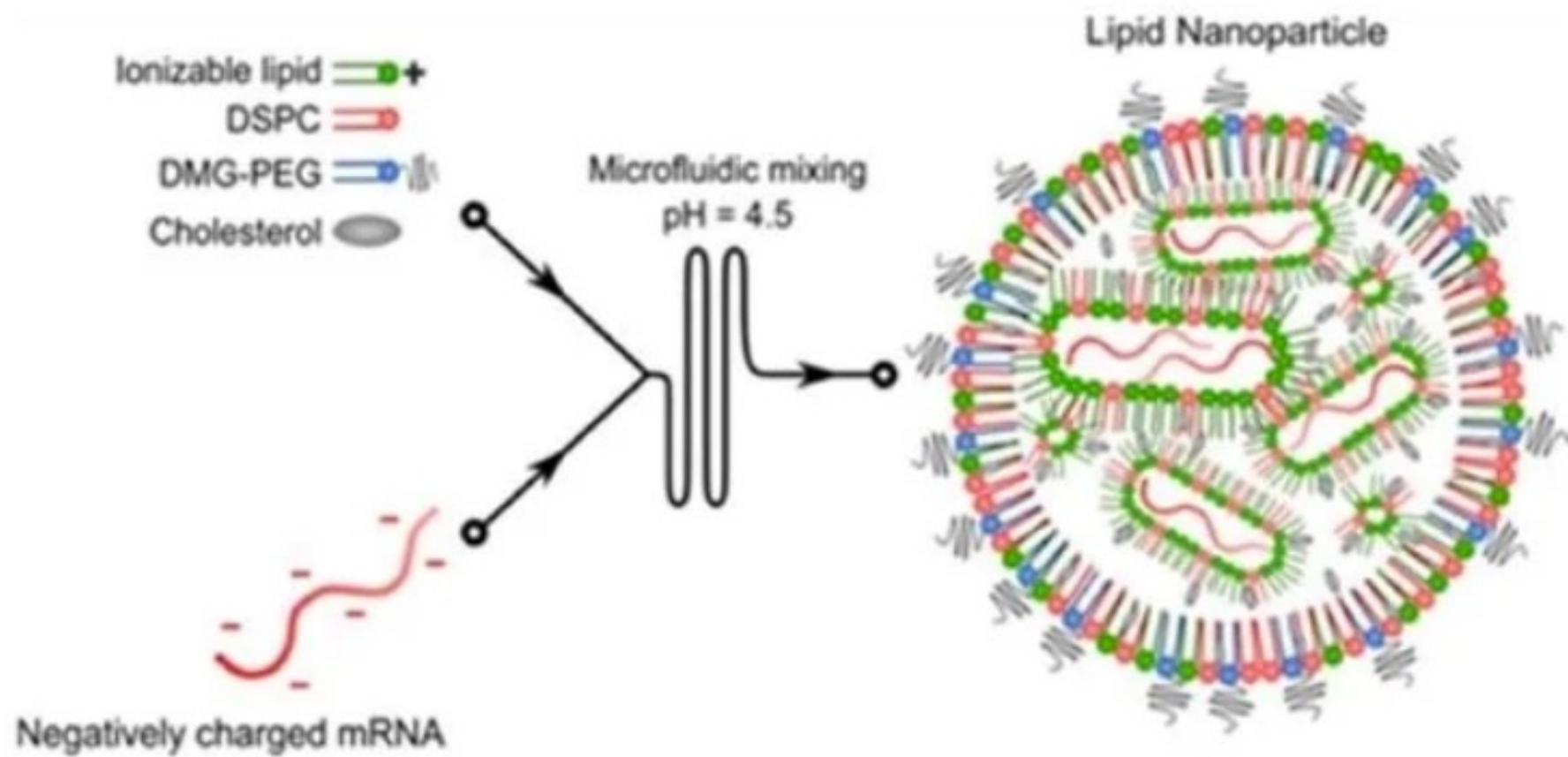
ALC 0159 (PEG)



Cholesterol



ALC 3015 (SM-102, ionizable amino lipid)



Les futurs défis des NP

Contournement des résistances (cancers et maladies infectieuses)

Utilisation dans le domaine du « théragnostique » (isotopes)