



Les métaux en biologie

Anne Vessières-Jaouen (DR1 CNRS)

Directrice du laboratoire Charles Friedel de l'ENSCP

Thème de Recherche : Chimie Médicinale et Organométallique

Stage de formation des professeurs des classes préparatoires

14 - 15 Mai 2009

Les deux visages des complexes métalliques : poison de toujours et thérapie nouvelle

Plan de l'exposé

- 1- Certains métaux sont systématiquement et presque exclusivement associés à leurs effets toxiques (quelques exemples)
- 2- Les métaux sont essentiels à la vie
- 3- Il est possible d'appriivoiser la toxicité de certains métaux pour en faire des médicaments.

La toxicité de certains métaux est connue depuis l'antiquité

- Le développement de la métallurgie au cours de l'histoire de l'humanité (âges du bronze, du fer), s'est accompagné de **maladies associées aux métaux**.
- La toxicité du **mercure** a été très vite identifiée.
- Un récit de Pline l'ancien raconte qu'à l'époque romaine, l'on faisait travailler les prisonniers dans les mines de **cinabre** (HgS) en sachant que leur espérance de vie n'y dépasserait pas trois ans.
- Certaines **maladies professionnelles** liées au mercure sont connues depuis longtemps. Il s'agit par exemple des maladies dont souffraient les personnes qui traitaient les fourrures avec des solutions acides de nitrate de mercure (Hg²⁺) pour faire les feutres destinés à la fabrication des chapeaux.

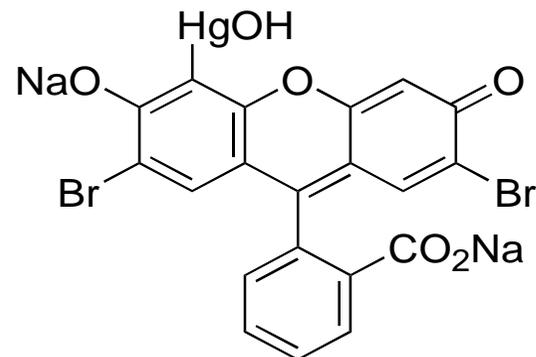
La molécule responsable de cette toxicité est le méthyl mercure

- Le méthyl mercure a été à l'origine de la **catastrophe écologique de la baie de Minamata** (1948 - 1960) qui a été une des plus dramatiques du 20^{ème} siècle.
- Elle a fait 1000 morts et qui a touché 2250 personnes.
- Le **méthyl mercure** (sous la forme $\text{CH}_3\text{-Hg-S-CH}_3$) était rejeté dans la baie par une usine chimique qui utilisait **un catalyseur à base de Hg** pour fabriquer du chlorure de vinyle et de l'acide acétique.
- Il contaminait le plancton, était ensuite concentré dans des coquillages, *Hormonya mutabilis*, qui étaient consommés en grande quantité par la population locale.
- Il était progressivement **concentré** dans le système neurologique des gens entraînant des troubles graves pouvant aller jusqu'à la mort.

La toxicité du mercure dépend de sa forme chimique et de la nature de l'exposition (ingestion, inhalation)

- Le mercure métallique n'est pas dangereux s'il est ingéré.
- Les amalgames ont été utilisés jusqu'à très récemment dans les soins dentaires.
- Le mercure est un métal volatil et les vapeurs de mercure sont dangereuses car le Hg absorbé par les poumons est oxydé dans le sang en Hg^{2+}
- Certains médicaments contenant du Hg ont été longtemps utilisés comme antiseptiques locaux ou antibactériens . La tendance actuelle est à leur abandon.

Mercurochrome
(dibromohydroxymercurifluorescein)



L'Arsenic sous sa forme As_2O_3 est un poison ...



César Borgia (1475 - 1507)

Cette substance, légèrement sucrée dans le vin, est aussi connue sous le nom de “poudre de succession” .

Effets: l'arsenic se substitue au phosphore entraînant la coagulation des protéines et la complexation des SH d'enzymes.

De nos jours la pollution par l'arsenic reste un problème environnemental important en raison de sa présence naturelles dans de nombreux points d'eaux (Bengla Desh, Chine, Etats-Unis).

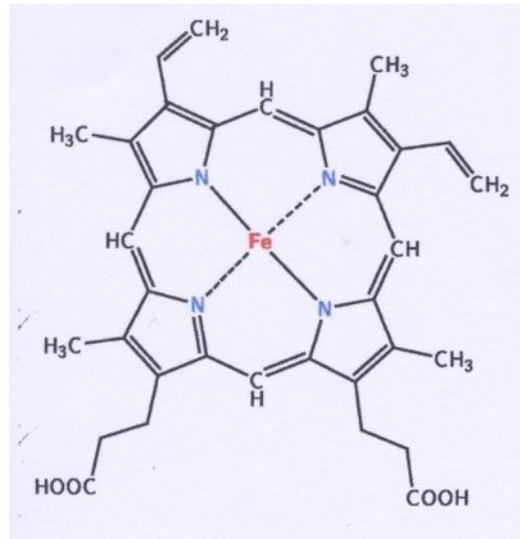
...ou un médicament (Trisenox) approuvé depuis 2000



- Il est utilisé pour le traitement de certains patients atteints de leucémie promyélocytaire aigüe (APL)
- Beaucoup d'autres dérivés de l'arsenic ont été testés mais le seul à être commercialisé actuellement est As_2O_3 .

De nombreux métaux sont indispensables à la vie

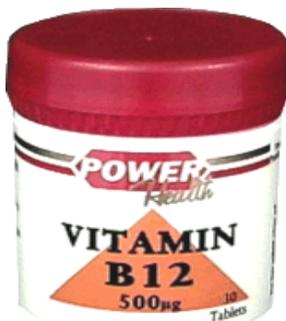
Le premier d'entre eux est le **Fer** présent dans l'hème de l'hémoglobine et qui sert à transporter l'oxygène dans le sang.
Il y a environ 4 à 6g de Fer chez un être humain.



Le deuxième métal le plus important **est le Zinc** (environ 2g) qui est présent dans de nombreux systèmes enzymatiques.

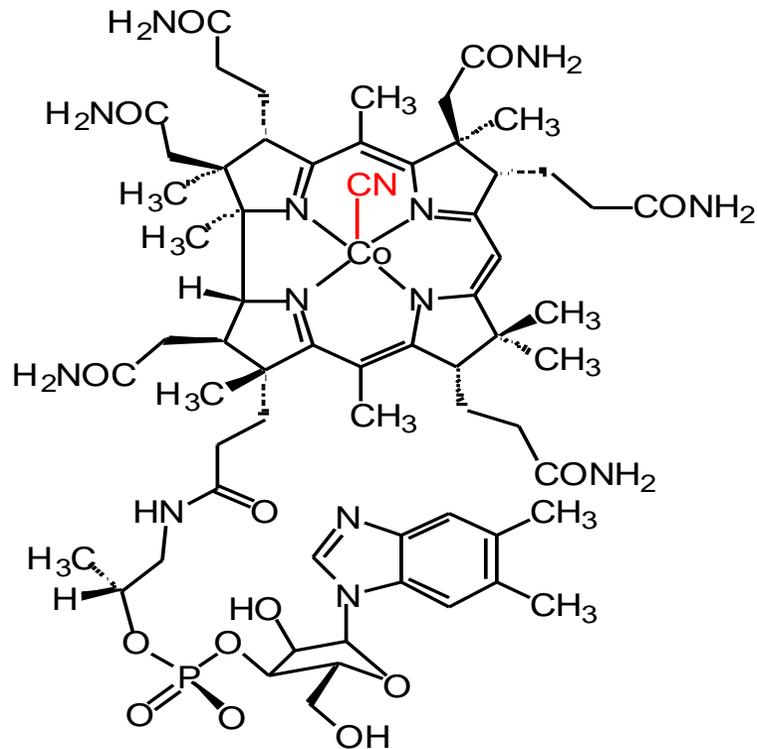
Les oligo-éléments sont indispensables à la vie

- Ils ne sont présents qu'en faible quantité dans l'organisme (< mg) et ne sont fournis que par l'alimentation
- De nombreux suppléments alimentaires sont accessibles sans ordonnance



Il n'y a aucun contrôle de qualité sur ces suppléments alimentaires !

Les métaux constituent les centres actifs des métallo-enzymes

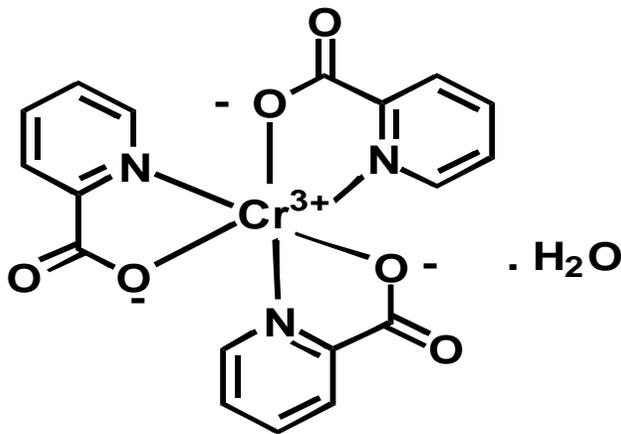


Vitamine B₁₂

- Le centre actif de la vitamine B₁₂ est un atome de **Cobalt**
- C'est un des rares exemples de complexe organométallique (liaison métal-carbone de la cyanocobalamine) existant chez les êtres vivants.
- Structure RX élucidée par Dorothy Hodgkin en 1948 (prix Nobel de Chimie en 1964)

Importance du degré d'oxydation du métal : exemple du Chrome

- De très **faibles quantités de chrome** sont nécessaires à la vie pour le métabolisme des carbohydrates.



- Le **picolinate de chrome** (Cr III) est vendu comme supplément alimentaire
- Une étude américaine a montré qu'une boisson enrichie au chrome **augmente de 7% les performances** des cyclistes au sprint



- Le chrome sous forme **d'anion chromate** présent dans le mélange sulfochromique (K₂CrO₃, H₂O, H₂SO₄, Cr IV) est allergène et cancérigène
- Le chrome (VI) est plus dangereux que le chrome (III) [cf le film Erin Brockovich, cas de cancers associés à la pollution de l'eau potable par Cr(VI)]

Paracelse (1493(4)-1541)



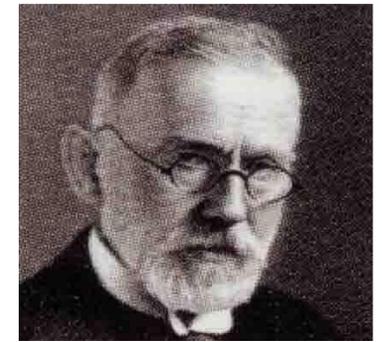
Alchimiste, astrologue, médecin suisse. Il est considéré comme le père de **la médecine expérimentale**.

Il est le premier à avoir observé que le mercure pouvait **soigner** la syphilis, mais aussi qu'il **tuait** en cas de mauvais dosage.

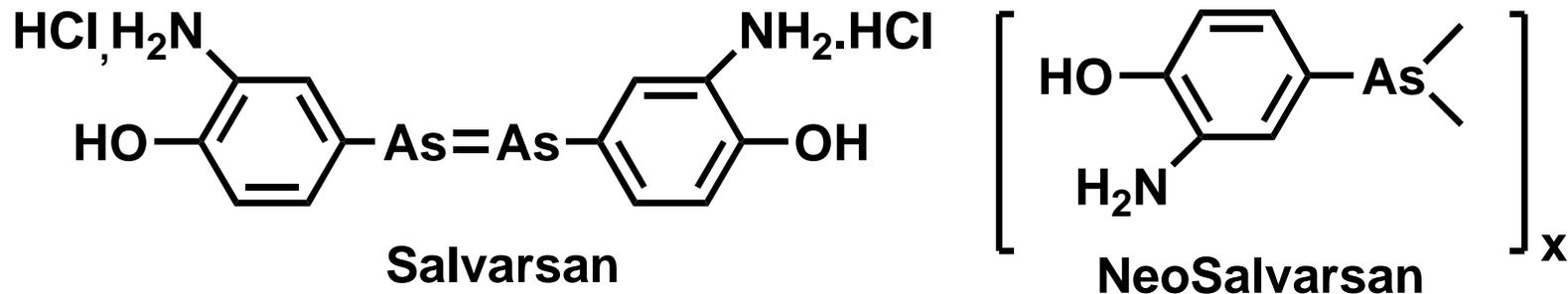
Tout est poison, rien n'est poison, ce qui fait le poison est la dose".

des substances souvent considérées comme **toxiques** peuvent être **bénéfiques** à petites doses.

Paul Erlich (1854 - 1915)



Paul Ehrlich, a recherché « **l'arme magique (magic bullet)** » une molécule qui attaquerait l'agent responsable d'une maladie et sans toucher au tissu sain. Il a trouvé, en 1909, une molécule active **le salvarsan (la 606^{ème} de la série)**.



- **Le salvarsan** puis le **neosalvarsan** ont été utilisés pour soigner **la syphilis** jusqu'à l'apparition de la pénicilline après la seconde guerre mondiale.
- Erlich a été récompensé par le **prix Nobel de médecine en 1908** pour ses travaux sur l'immunologie.

Le stalinon : le remède pire que le mal

$(C_2H_5)_2SnI_2$ (le stalinon : la **molécule active**)

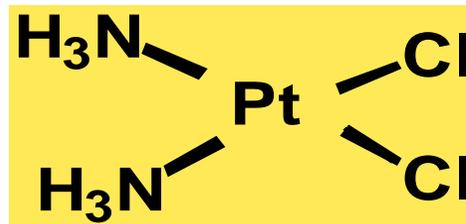
$(C_2H_5)_3SnI$ (**l'impureté toxique**)

Commercialisé **en 1954** en France pour le traitement d'affections bactériennes il a causé **la mort de 102 personnes** suite à des troubles neurologiques.

Cette expérience malheureuse a été très néfaste pour le développement de nouveaux médicaments contenant des métaux, jusqu'en 1978 date de l'apparition du cisplatine

... du Cisplatine, le plus connu des médicaments inorganiques

Cis-diaminodichloroplatine

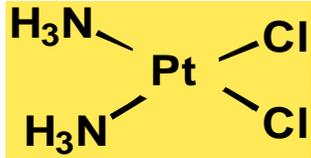


Médicament actuellement utilisé dans **70% des chimiothérapies**.

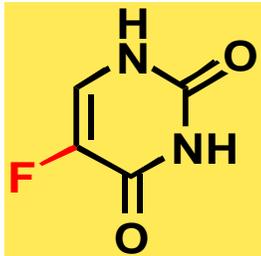
Particulièrement efficace dans le traitement **du cancer des testicules, ovaires**.

Commercialisé sous le nom de **Platinol**, **vendu depuis 1978** par Bristol-Myers.
Chiffres d'affaires \$ 905 millions (2003), 673 millions (2004).

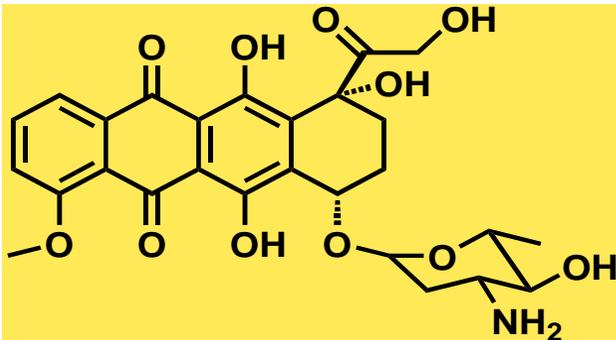
La structure du cisplatine est beaucoup plus simple que celle d'autres médicaments utilisés en chimiothérapie



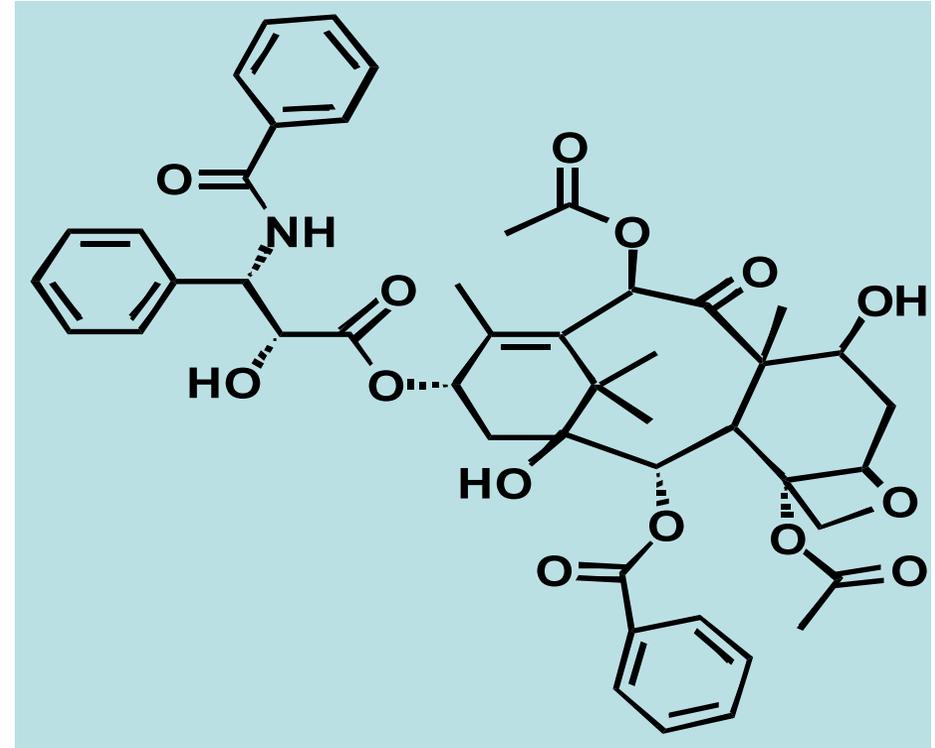
Cisplatin



5-Fluorouracyl
(inhibiteur de la thymidilate synthase)

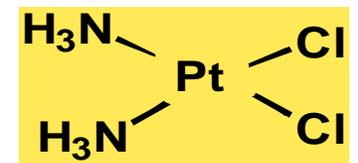


Adriamycin
(antibiotique)



Taxol extrait de l'écorce d'if du Pacifique. Découvert en 1963, mis sur le marché en 1993

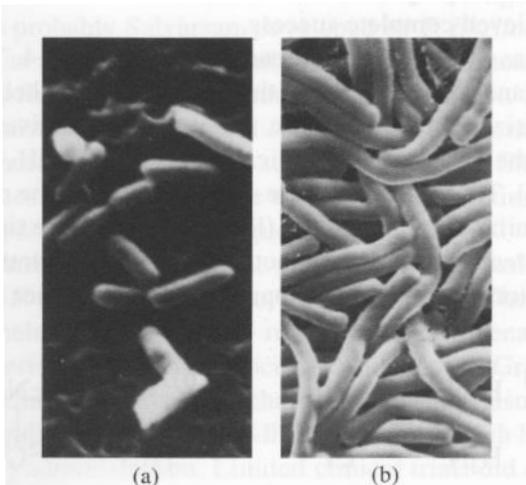
Historique de la découverte du cisplatine



En 1961 **Barnett Rosenberg** physicien de formation décide d'étudier l'effet d'un champ électromagnétique sur la croissance des bactéries *Escherichia Coli*. Pour cela il introduit des électrodes de Pt dans le milieu de culture.

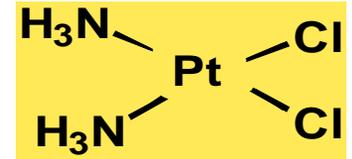
Il observe l'arrêt de la division des bactéries.

Il cherche à comprendre pourquoi et découvre que la molécule responsable est le cisplatine



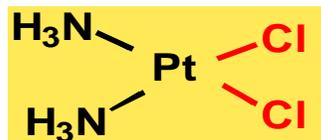
- (a) Croissance des bactéries en l'absence de cisplatine
- (b) Croissance des bactéries en présence de cisplatine

Découverte du cisplatine (suite)

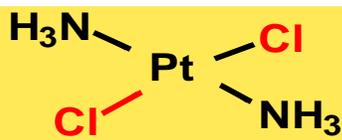


- Découvert par Michel Peyrone en 1845
- Structure élucidée par Alfred Werner en 1893 (prix Nobel 1913)
- Effet sur la croissance des bactéries découvert par hasard (serendipity) par Barnett Rosenberg en 1961
- Propriétés antitumorales publiées dans Nature, 205, 698 (1965)
- Mis sur le marché en 1977

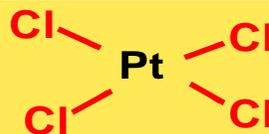
Les complexes du Pt(II) ont des activités biologiques contrastées



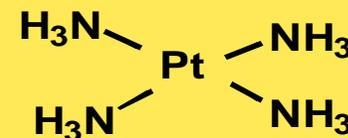
isomère "cis"
médicament
anticancéreux



isomère trans
inactif



allergène



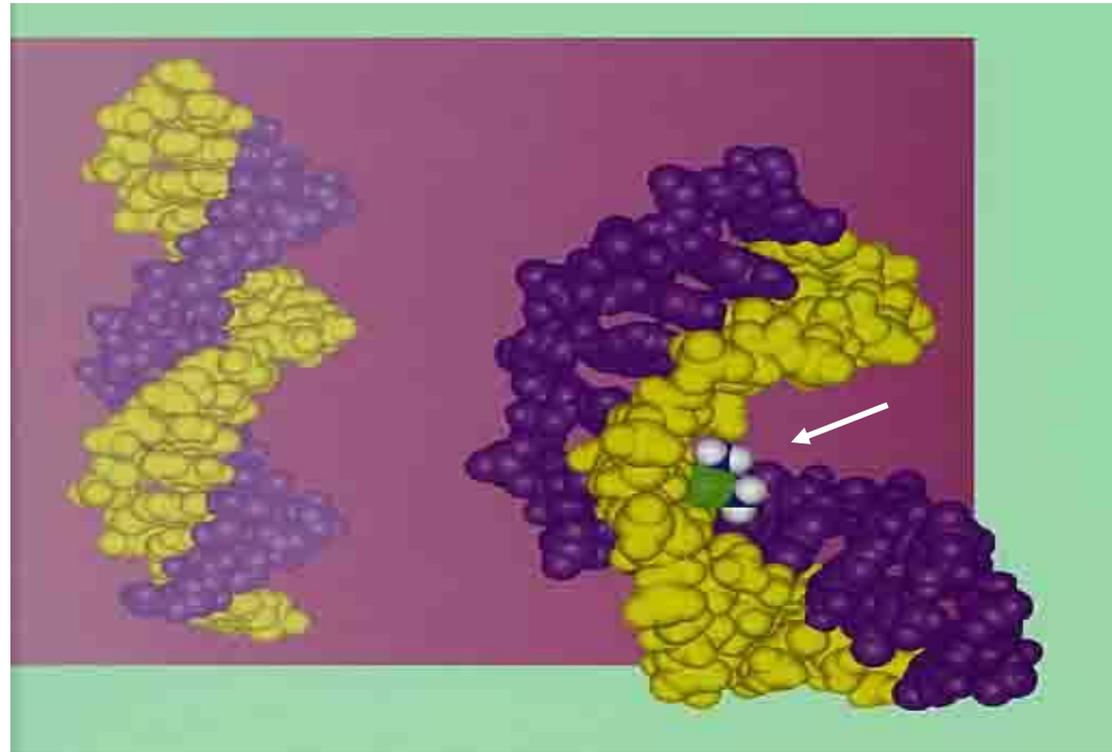
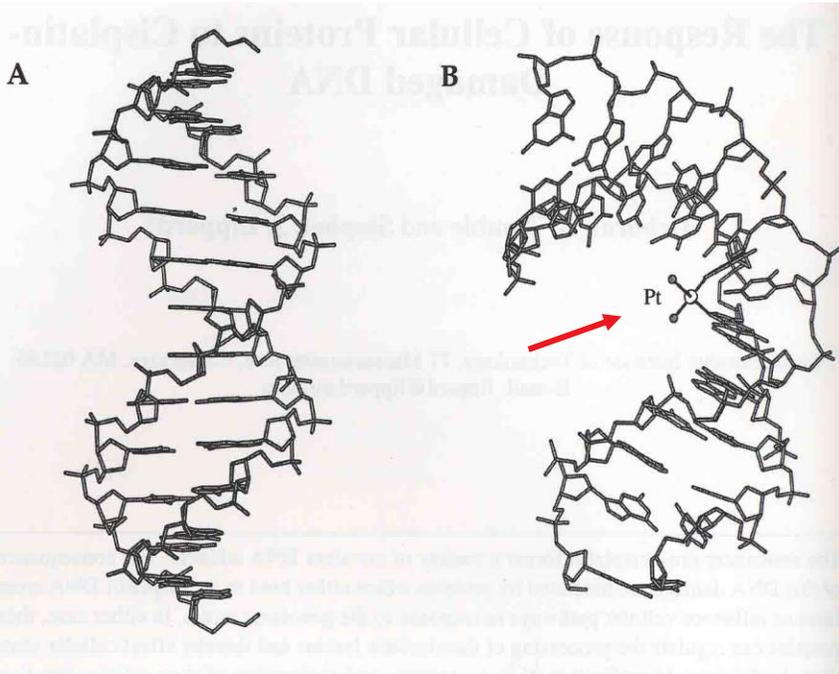
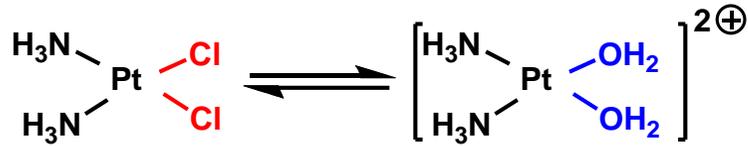
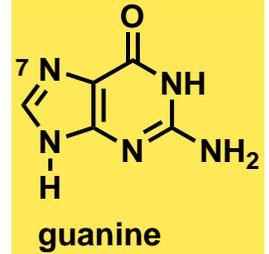
non toxique

La position « cis » des deux Cl est essentielle pour l'activité du Cisplatin

Y. K. Yan, M. Melchart, A. Habtemariam, P. J. Sadler, Chem Commun. 4764 (2005)

La liaison du Cisplatine au DNA entraîne sa distorsion

Le Cisplatine, molécule bifonctionnelle, se lie sous sa forme hydrolysée, à deux guanines contigües du même brin d'ADN entraînant sa distorsion



deoxyoligonucléotide de séquence d(CCTCTG*G*TCTCC).

D. B. Zamble, S. Lippart in Cisplatin, B. Lippert Ed., Wiley-VCH (1999)

Effets secondaires du cisplatine

Le cisplatine a de nombreux effets secondaires (toxicité rénale, sur l'audition)

Il est nécessaire de prescrire un traitement pour diminuer ces effets secondaires (hydratation par exemple)

De milliers de nouvelles molécules* ont été préparées dans le but d'améliorer son efficacité et de diminuer sa toxicité rénale.

Seules 3 sont utilisées comme médicaments dans le monde entier

**(E. Wong, C M Giandomenico, Chem. Rev. 99, 2451, 1999)*

Molécules entrées en phase clinique depuis 1970

- Depuis 1970, 33 complexes sont entrés en étude clinique.
- 3 sont utilisés dans les grands pays industrialisés.
- Les causes d'abandon sont variées. La 1^{ère} cause est la néphrotoxicité (rein)

Table 1 Platinum compounds in clinical studies since 1971 in roughly chronological order (based mainly on Lebwohl and Canetta 1998; updated)

Compound Current status

Entered clinical studies in 1970s

Cisplatin (CDDP) Approved worldwide for a broad range of solid neoplasms
 PAD Abandoned during phase I (insufficient solubility)
 Platinum uracil blue (PUB) Abandoned during phase I (cardiac toxicity)
 MBA Abandoned during phase I (one case of severe hypersensitivity)
 JM-20 (SHP) Abandoned during phase I (severe allergic reactions)
 JM-74 (PHM) Abandoned during phase II (nephrotoxicity, inferior activity)
 Neo-SHP Abandoned during phase I (severe allergic reactions)
 Neo-PHM Abandoned during phase II (nephrotoxicity, inferior activity)
 BOP Abandoned during phase I (insufficient solubility)

Entered clinical studies in 1980s

Carboplatin (CBDCA; JM-8) Approved worldwide for a broad range of solid neoplasms
 Iproplatin (CHIP; JM-9) Abandoned during phase III (lower activity than carboplatin)
 JM-82 (DACCP) Abandoned during phase II (chemical instability, low activity)
 JM-11 Abandoned after pharmacokinetic study
 Spiroplatin (TNO-6) Abandoned during phase II (nephrotoxicity)
 PYP Abandoned during phase I (nephrotoxicity + myelosuppression)
 JM-40 Abandoned during phase I (nephrotoxicity)
 PHIC Abandoned during phase I (difficulties in synthesis)

Oxaliplatin (l-OHP) Approved in over 60 countries for metastatic colorectal cancer

Nedaplatin (254-S) Approved in Japan for several solid neoplasms

CI-973 (NK-121) Abandoned during phase II (lack of activity)
 DWA2114R (miboplatin) Abandoned during phase III (no advantage over cisplatin)
 Enloplatin Abandoned during phase II (nephrotoxicity)
 Zeniplatin Abandoned during phase II (nephrotoxicity)

L-NDDP (aroplatin) Phase II

Entered clinical studies in 1990s

Lobaplatin (D-19466) Approved in China
 Ormaplatin (tetraplatin) Abandoned during phase I (neurotoxicity)
 Cycloplatin Phase II

JM-216 (satraplatin) Phase III

SKI 2053R Approved in South Korea for advanced gastric cancer

ZD0473 (AMD473) Phase III

SPI-77 (liposomal CDDP) Phase II

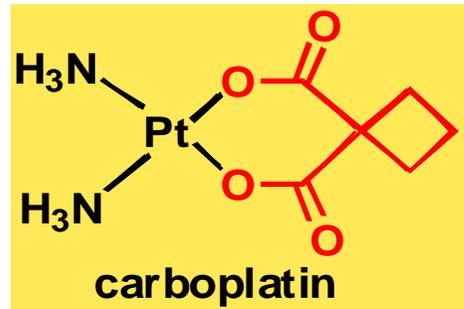
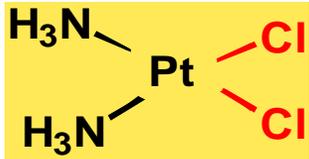
TRK-710 Phase I

BBR3464 Phase II

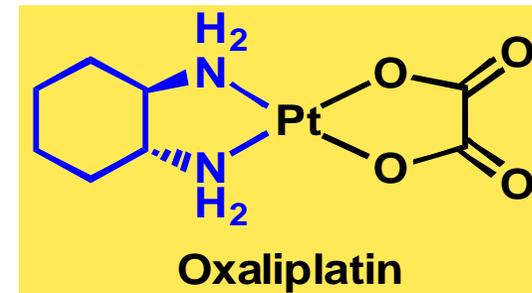
Entered clinical studies in 2000s

AP5280 Phase I

Deuxième génération - but : obtenir des produits moins toxiques



1,1-cyclobutanedicarboxylic acid platinum complex

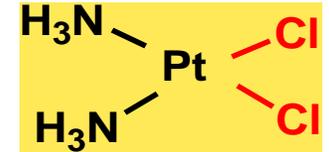


Trans-R,R-1,2-(diamino cyclohexane)oxaloplatinum

Le **carboplatin** (mis sur le marché en 1986) est moins toxique pour les reins. Il est actuellement utilisé en association avec le taxol ou l'étoposide pour le traitement du cancer des ovaires et certains cancers du poumon

L'**oxaliplatin** est actif sur les tumeurs du colon en association avec le 5-FU. Approuvé par la FDA en 2004 il est devenu rapidement un « blockbuster »

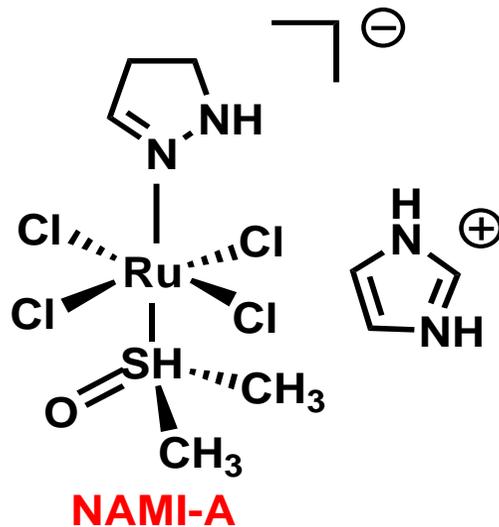
Complexes inorganiques d'autres métaux



Complexes du Pd et Ni : **trop réactifs**

Complexes d'Ir et Os : **pas réactifs**

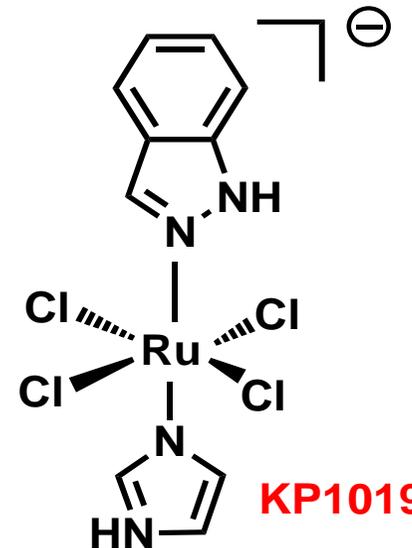
Complexes du Ru et du Rh : bon effet antiprolifératif



NAMI-A

sel d'imidazolium

Pas d'effet antiprolifératif mais produit en étude **clinique phase II** pour **métastases** des cancers du poumon. (2000)

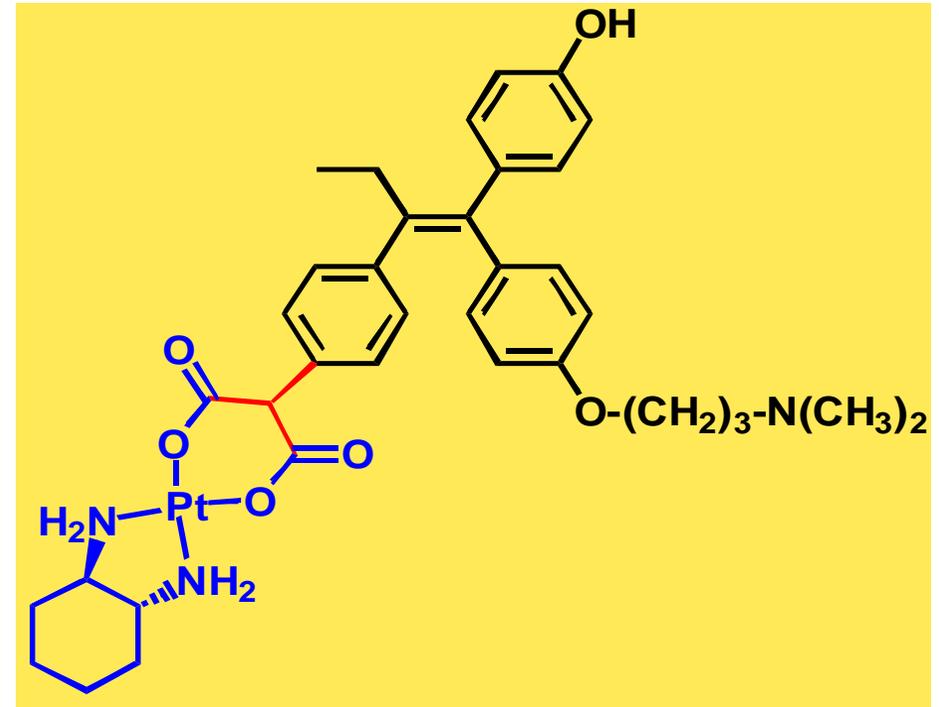
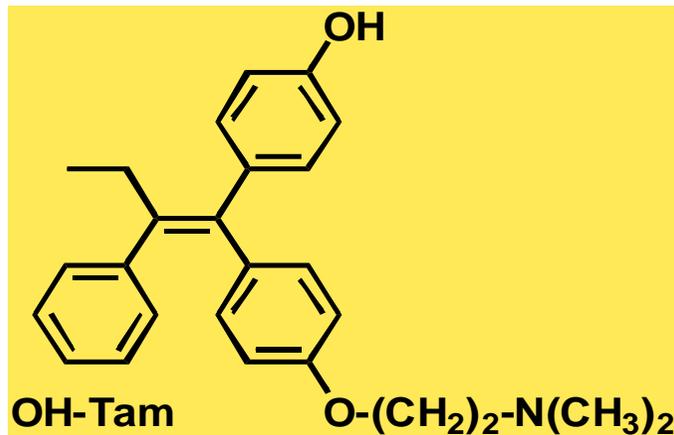
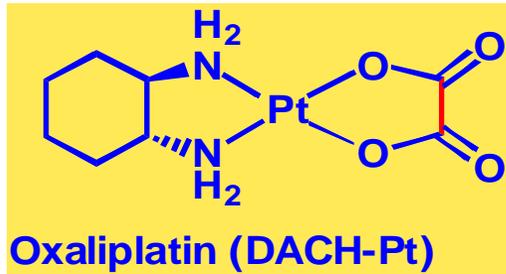


KP1019

sel d'inazolinum

Produit en étude **clinique phase II** pour les cancers du colon (2003)

Vectorisation de l'oxaliplatine sur le tamoxifène, le médicament de référence dans le traitement des cancers du sein hormono-dépendants



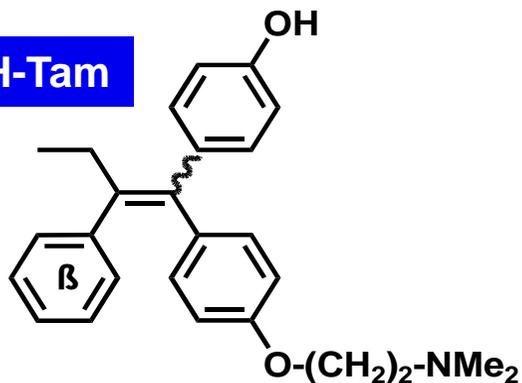
L'effet observé avec le DACH-Pt couplé au OH-Tam est exclusivement un effet antiœstrogénique.

Remarque : les complexes du Pt sont inactifs sur les cancers du sein

S. Top, E. B. Kaloun, A. Vessières, G. Leclercq et al. ChemBioChem, 2003, 4, 754

Préparation d'un complexe ferrocénique de l'OH-Tamoxifène

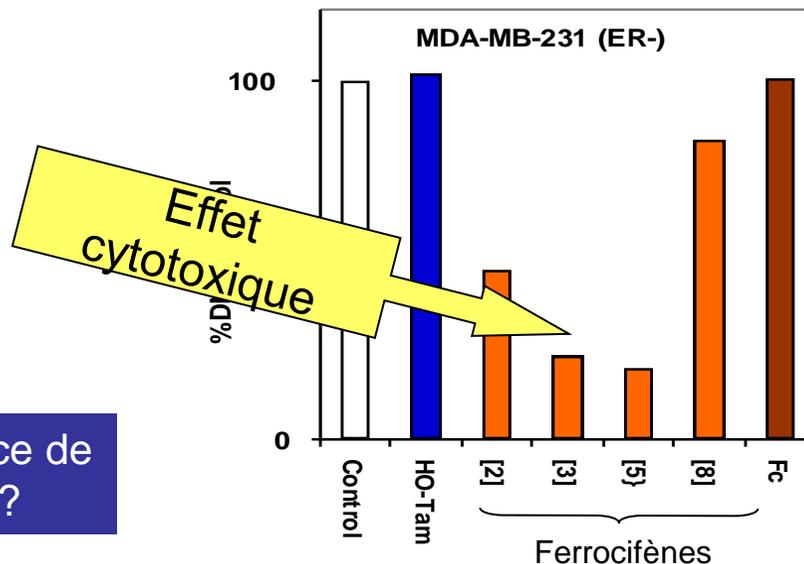
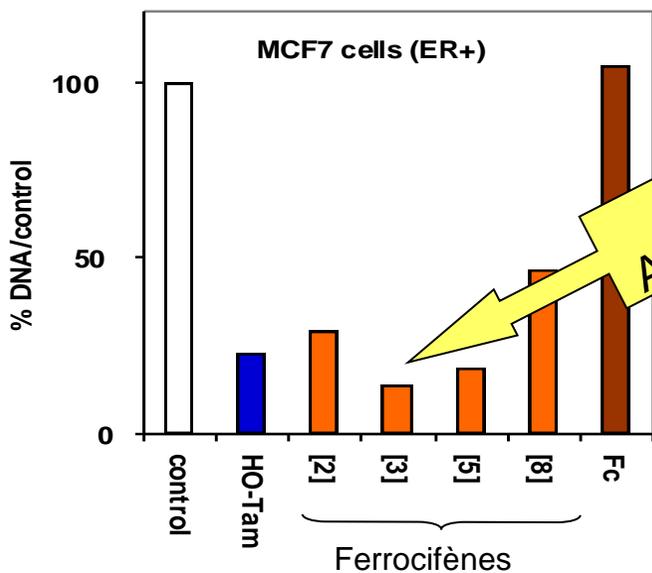
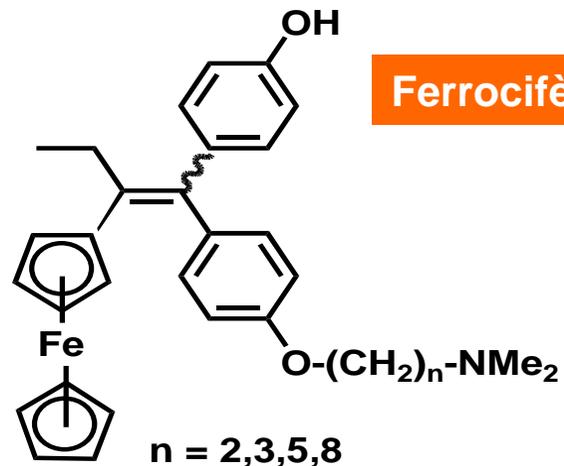
OH-Tam



Ferrocene (Fc)

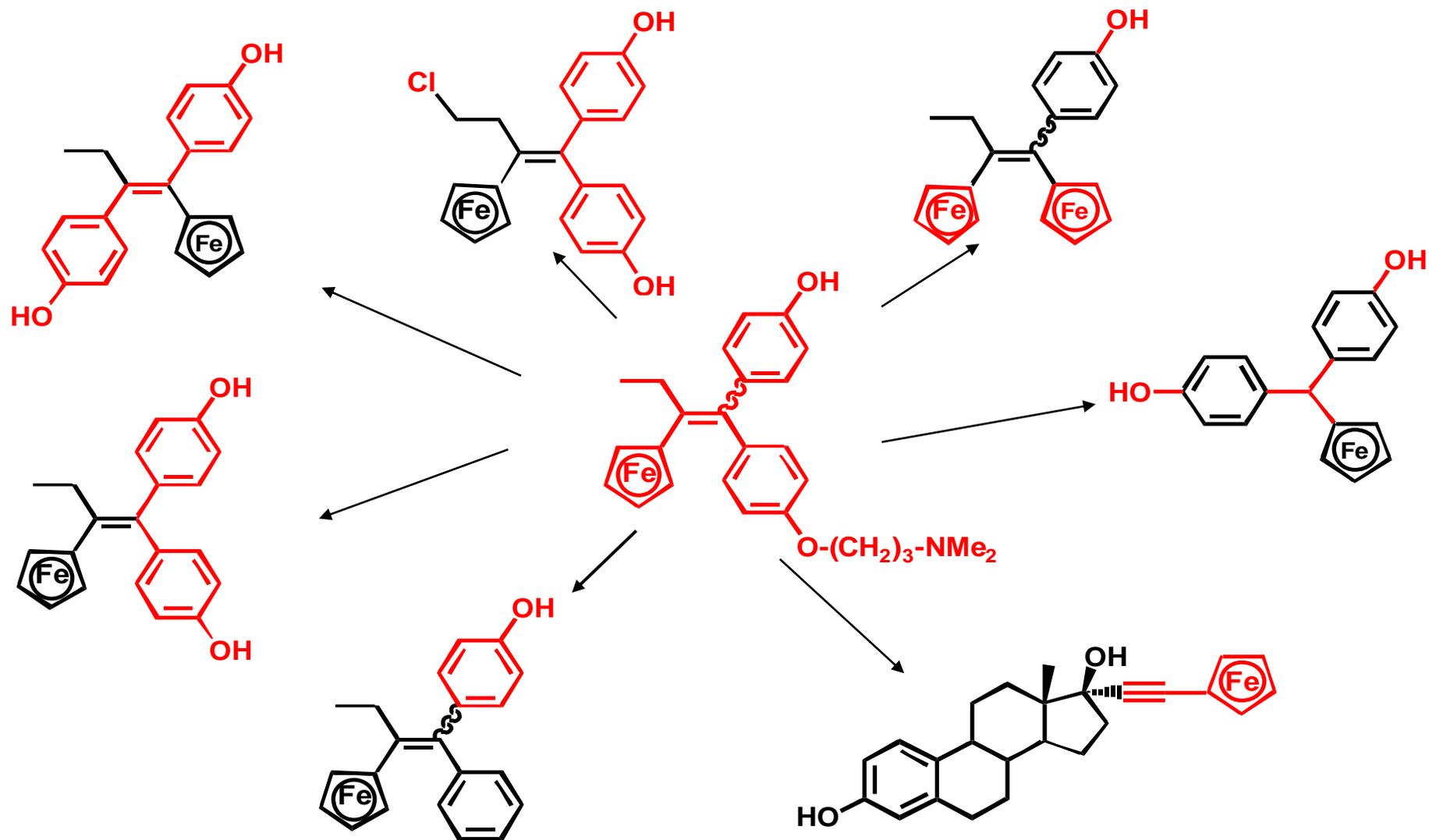


Ferrocifènes

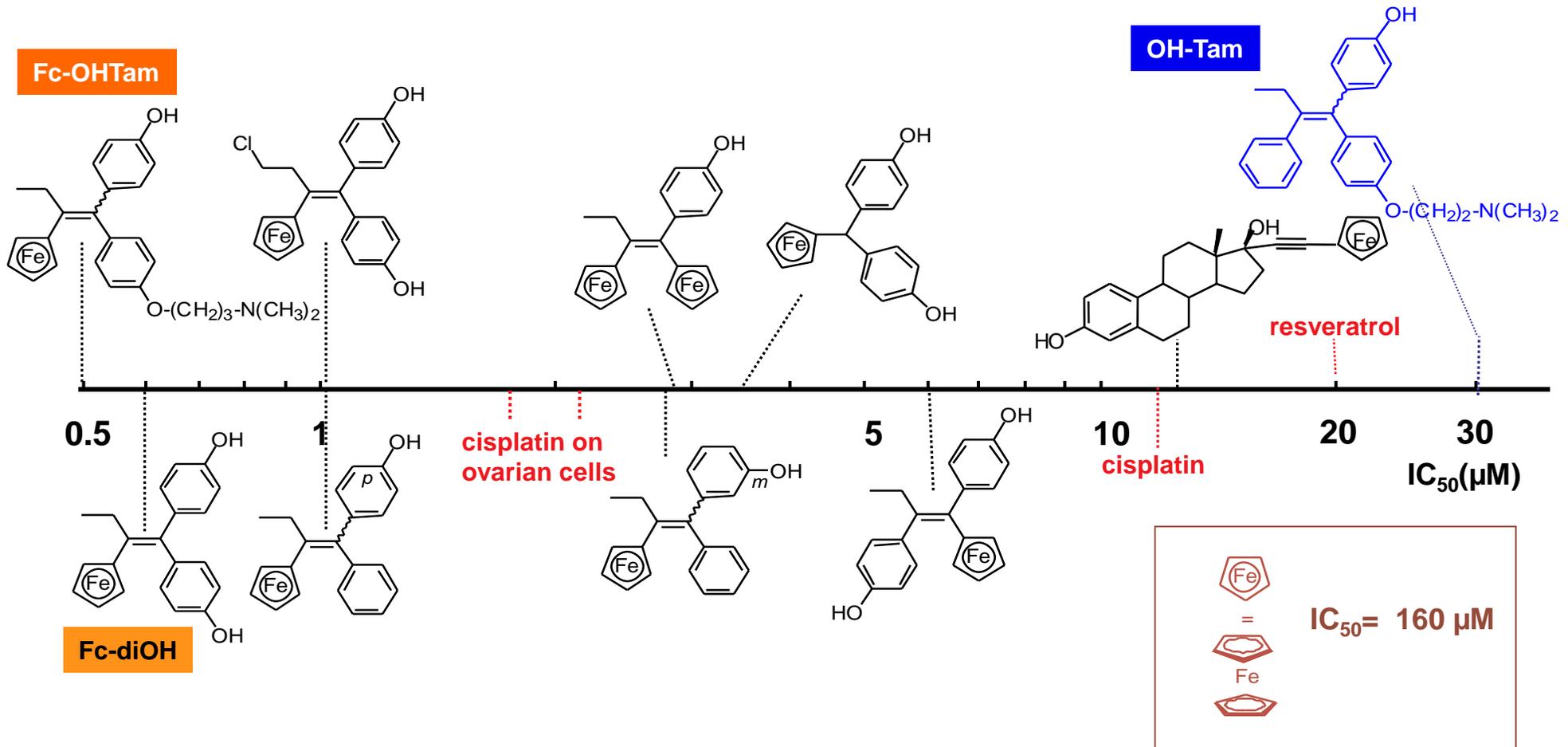


Quelle est la source de l'effet cytotoxique ?

Synthèse de nouveaux complexes ferrocéniques



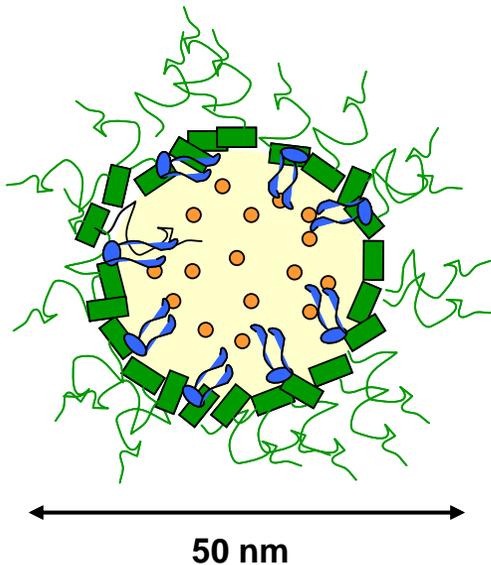
Valeurs d'IC₅₀ de différents complexes ferrocéniques sur des cellules de cancer du sein hormono-indépendant (MDA-MB-231)



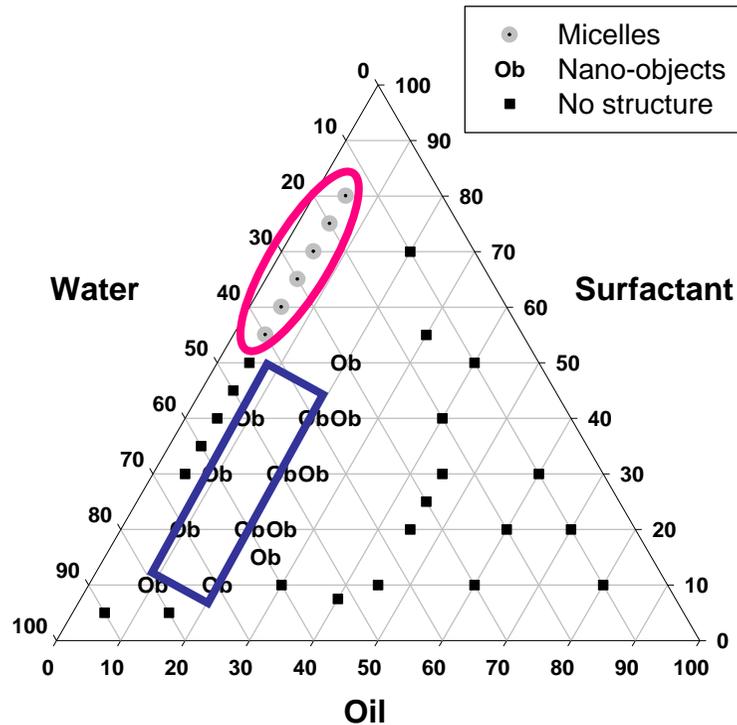
- La combinaison de deux espèces peu réactives (OH-Tam et Fc) conduit à une molécule Fc-OHTam **60 fois plus active**.
- La présence du ferrocène potentialise l'effet non-génomique du OH-Tam

Préparation des nanocapsules et micelles

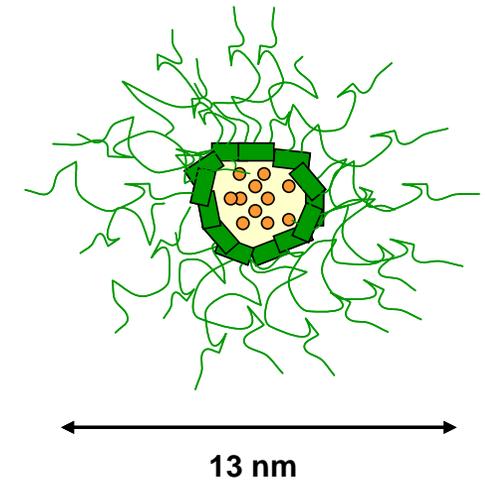
-  PEG-HS (Solutol®HS15)
-  Lécithine (Lipoid®)
-  Triglycérides (Labrafac®)
-  Fc-diOH



**Nanocapsules
(LNC)**

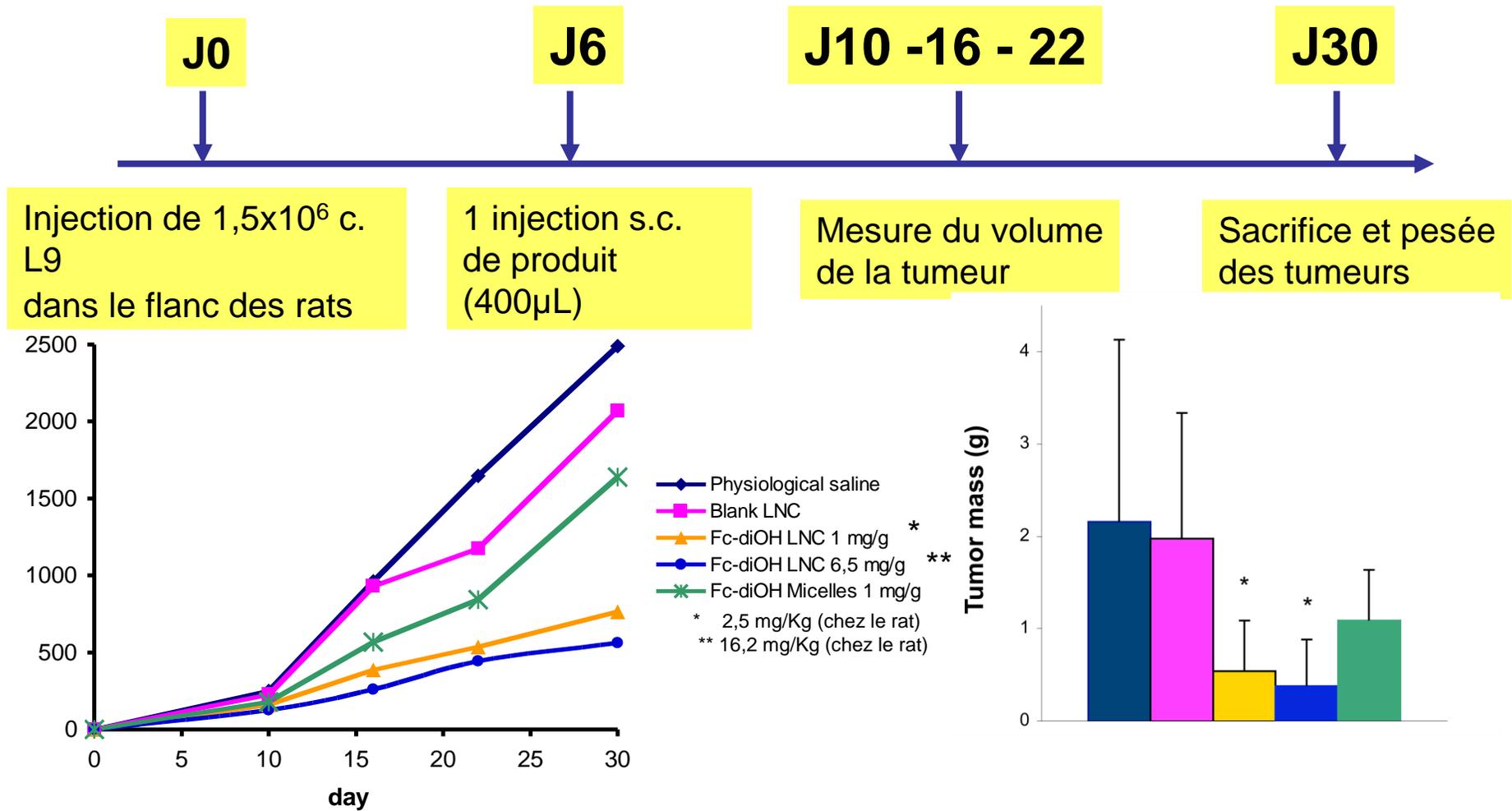


-  PEG-HS (Solutol®HS15)
-  Triglycérides (Labrafac®)
-  Fc-diOH



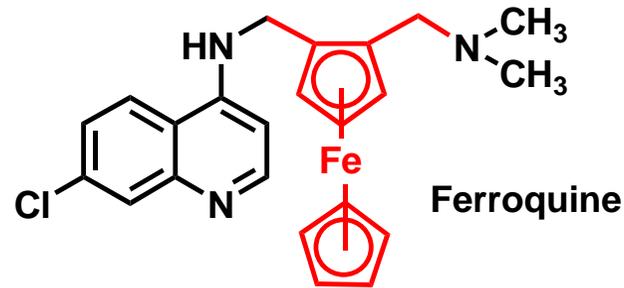
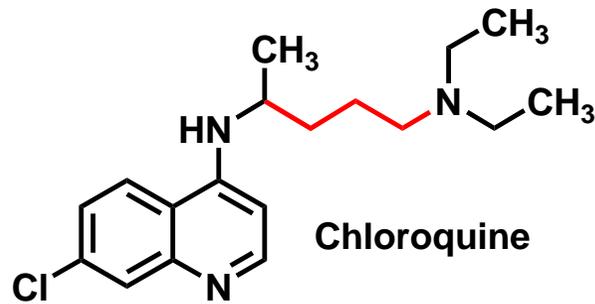
Micelles

Effet *in vivo* de l'effet de nanocapsules ou de micelles de Fc-diOH sur la croissance de gliome de rat (cellules L9)



L'administration de Fc-DiOH sous forme de nanocapsules entraîne une diminution très importante des tumeurs

La ferroquine : un dérivé ferrocénique de la chloroquine



- La malaria tue environ 1,5 million de personnes chaque année dans les pays en voie de développement
- L'on trouve dans de nombreux pays de nouvelles souches de parasites résistantes à la chloroquine.
- La Ferroquine est **active** sur les souches de parasites résistantes à la **chloroquine**.
- Ce nouveau médicament, développé par Sanofi-Aventis, est actuellement en **phase II d'étude clinique (2007)**. Il est prescrit en association avec l'artémisine.
- **C'est le seul dérivé ferrocénique actuellement en phase clinique.**

Conclusion

Paracelse avait raison :

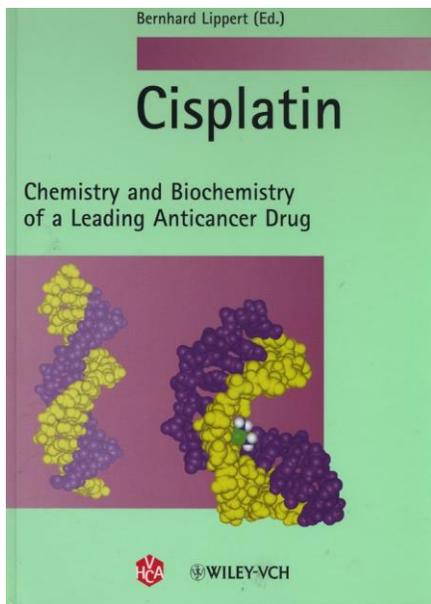
Tout est poison, rien n'est poison, ce qui fait le poison est la dose”.

On peut toutefois y ajouter quelques nuances.

Le but de la chimie médicinale est de d'apprivoiser la toxicité des molécules, chercher la « arme magique » d'Erlich.

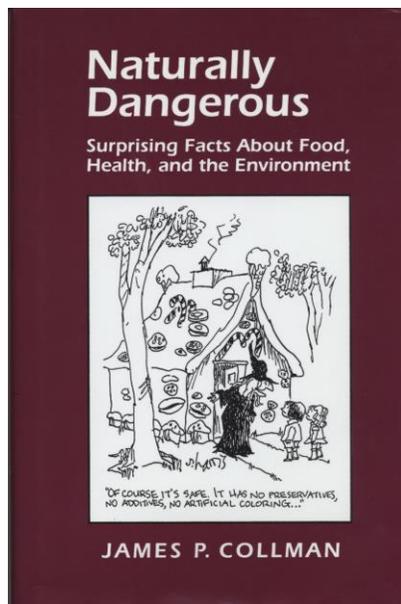
Cette recherche est toujours d'actualité.

Quelques ouvrages de référence



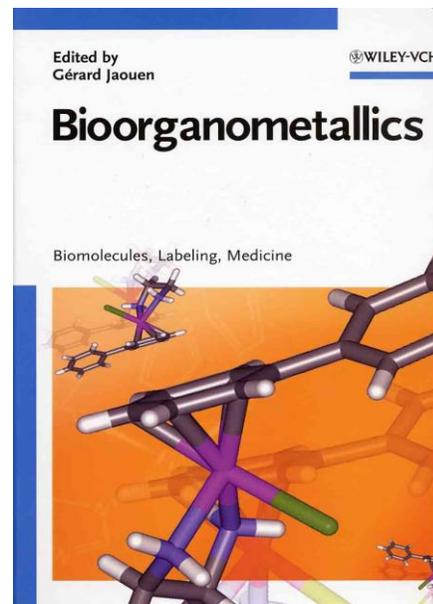
(1999)

ISBN 3-906390-20-9



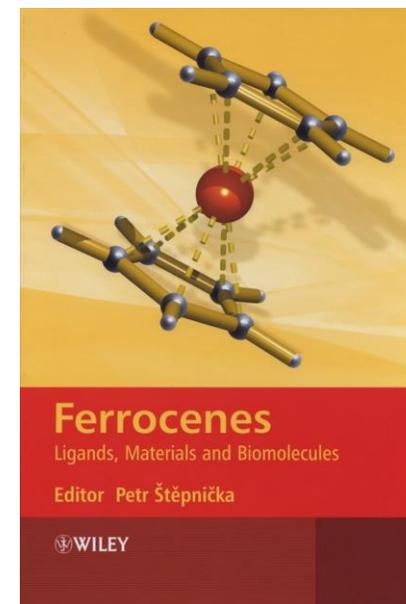
(2001)

1-891389-09-2



(2006)

3-527-30990-X



(2008)

978-0-470-03585-6