

Rapport Toxicologique

Doxorubicine (Adriamycine)

Analyse prédictive ToxTwin V2.3 — GINEConv OGB

7 avril 2026

1. Identification de la molécule

Dénomination commune internationale (DCI) : Doxorubicine

Classe pharmacologique : Anthracycline — antibiotique antitumoral cytotoxique

Code ATC : L01DB01

CAS : 23214-92-8

Formule brute : C₂₇H₂₉NO₁₁

Masse molaire : 543,52 g/mol

SMILES canonique :

O=Cc1cccc2c1C(=O)c1c(O)c3c(c(O)c1C2=O)CC(O)(C(=O)CO)CC3OC1CC(N)C(O)C(C)O1

Domaine applicatif : Score composite 0,546 → la molécule se situe dans le domaine d'applicabilité du modèle ToxTwin.

2. Résultats des prédictions ToxTwin V2.3

Endpoint	Description	Score	Niveau
Récepteurs nucléaires			
NR-AR	Récepteur androgène	0.333	Modéré
NR-AR-LBD	Récepteur androgène · LBD	0.667	Élevé
NR-AhR	Récepteur aryl-hydrocarbène	0.750	Critique
NR-Arom.	Aromatase CYP19A1	0.372	Modéré
NR-ER	Récepteur estrogène α	0.289	Modéré
NR-ER-LBD	Récepteur estrogène α · LBD	0.096	Faible
NR-PPAR-γ	Métabolisme lipidique	0.750	Critique
Réponse au stress			
SR-ARE	Nrf2-ARE (stress oxydant)	1.000	Critique
SR-ATAD5	Instabilité génomique	0.064	Faible
SR-HSE	Stress thermique HSP70	0.165	Faible
SR-MMP	Dysfonction mitochondriale	0.957	Critique
SR-p53	Voie p53 (dommages ADN)	0.395	Modéré

Pharmacotoxicologie			
hERG	Canal K ⁺ cardiaque · ICH S7B	0.227	Faible
Ames	Mutagénicité · ICH S2(R1)	0.809	Critique

Validation du modèle : Tox21 AUC 0,8668 · Ames AUC 0,8434 · hERG AUC 0,7851

3. Analyse et interprétation toxicologique

3.1. Signaux critiques

Stress oxydant (SR-ARE = 1,000). La prédiction maximale sur cet endpoint est cohérente avec le mécanisme d'action connu de la doxorubicine. La génération de radicaux libres via le cycle rédox de la quinone constitue un déterminant majeur de sa cardiotoxicité et de sa cytotoxicité non sélective. L'activation de la voie Nrf2-ARE représente une réponse adaptative cellulaire à ce stress oxydant massif.

Dysfonction mitochondriale (SR-MMP = 0,957). Ce score élevé corrobore les données expérimentales démontrant que la doxorubicine provoque une dépolarisation du potentiel de membrane mitochondriale, une ouverture du pore de transition de perméabilité (mPTP) et une libération du cytochrome c. Ce mécanisme est directement impliqué dans la cardiomyopathie dose-dépendante observée en clinique.

Mutagénicité (Ames = 0,809). La prédiction d'un potentiel mutagène élevé est attendue pour un intercalant de l'ADN qui inhibe la topoisomérase II. La doxorubicine induit des cassures double brin, des aberrations chromosomiques et des échanges de chromatides sœurs, ce que le test d'Ames capte partiellement via l'activité frameshift et les substitutions de bases.

Activation de l'Ahr (NR-AhR = 0,750). L'activation du récepteur aryl-hydrocarbène par la doxorubicine est documentée dans la littérature. Ce signal suggère une modulation possible du métabolisme des xénobiotiques via l'induction des CYP1A1/1B1, avec des implications potentielles pour les interactions médicamenteuses et la bioactivation de prométabolites toxiques.

Perturbation de PPAR-γ (NR-PPAR-γ = 0,750). Ce signal élevé est intéressant au regard des données récentes impliquant une dysrégulation du métabolisme lipidique dans la cardiotoxicité aux anthracyclines. La perturbation de la signalisation PPAR-γ pourrait contribuer à l'accumulation lipidique intracellulaire et au déficit énergétique myocardique.

3.2. Signaux modérés

Les scores modérés sur les récepteurs androgène (NR-AR = 0,333), estrogène (NR-ER = 0,289), aromatasase (NR-Arom. = 0,372) et p53 (SR-p53 = 0,395) reflètent une interférence endocrinienne et génotoxique compatible avec les effets secondaires connus de la doxorubicine : aménorrhée, infertilité, et risque de néoplasies secondaires. Le score NR-AR-LBD élevé (0,667) mérite une attention particulière dans les contextes de cancers hormono-dépendants.

3.3. Signaux favorables

Le score hERG faible (0,227) est un résultat notable. Si la doxorubicine est associée à une cardiotoxicité sévère, celle-ci opère principalement via le stress oxydant mitochondrial plutôt que par inhibition directe du canal hERG. La prédiction ToxTwin distingue correctement ces deux

mécanismes, ce qui constitue un indicateur de la cohérence du modèle. Les scores faibles sur SR-ATAD5 (0,064), SR-HSE (0,165) et NR-ER-LBD (0,096) indiquent l'absence de signaux parasites sur ces voies.

4. Concordance avec les données expérimentales

Le profil toxicologique prédit par ToxTwin V2.3 pour la doxorubicine présente une concordance élevée avec les mécanismes de toxicité établis dans la littérature. Les trois axes de cardiotoxicité des anthracyclines — stress oxydant (SR-ARE), dysfonction mitochondriale (SR-MMP) et perturbation métabolique (NR-PPAR- γ) — sont identifiés comme signaux critiques. Le modèle discrimine par ailleurs correctement la cardiotoxicité mécanistique (mitochondriale/oxydative) de la cardiotoxicité électrophysiologique (hERG), distinction cliniquement pertinente.

Le signal mutagène (Ames = 0,809) est cohérent avec la classification IARC de la doxorubicine en tant qu'agent probablement cancérigène (Groupe 2A) et avec les données de génotoxicité positives in vitro et in vivo.

5. Limites méthodologiques

Plusieurs limites doivent être mentionnées : (i) le modèle ToxTwin V2.3 repose sur des descripteurs moléculaires 2D (GINEConv OGB) et ne capture pas les interactions 3D spécifiques avec les cibles biologiques ; (ii) la doxorubicine est un substrat métabolique complexe (doxorubicinol, aglycone, semi-quinone), et les prédictions portent sur la molécule parente uniquement ; (iii) les endpoints Tox21 reflètent des dosages in vitro à concentration fixe, sans prise en compte de la pharmacocinétique ni de l'exposition tissulaire ; (iv) le score p53 modéré (0,395) sous-estime probablement l'activation réelle de cette voie, qui est centrale dans le mécanisme d'action antitumoral et dans la génotoxicité de la doxorubicine.

6. Conclusion

L'analyse ToxTwin V2.3 de la doxorubicine démontre la capacité du modèle à identifier les mécanismes de toxicité principaux d'une molécule dont le profil toxicologique est bien caractérisé dans la littérature. Le triplet critique SR-ARE / SR-MMP / Ames constitue une signature toxicologique cohérente avec la classe des anthracyclines. La prédiction peut être considérée comme un cas de validation positif du modèle sur une molécule de référence.