

# A la recherche de nouveaux médicaments au fond des océans

Pavlina Dubois

Les océans sont un véritable trésor pour la recherche de nouvelles molécules pharmacologiques. Certaines de ces molécules sont déjà commercialisées, tandis que d'autres restent encore à découvrir. Aujourd'hui, l'exploitation durable et économiquement viable des milieux marins présente un véritable enjeu pour la recherche de nouveaux médicaments.

## *La bioprospection, ou comment exploiter la biodiversité marine*

Les océans recouvrent 71% de la surface de la Terre et abritent environ 95% de la biosphère. Alors que, depuis le XVII<sup>e</sup> siècle, l'Homme a décrit et recensé de nombreuses espèces terrestres, l'étude des organismes marins, et en particulier ceux vivant dans les eaux profondes, n'est possible que depuis quelques décennies et de nombreuses espèces restent à découvrir.

Quelques années après le développement et la démocratisation de la plongée sous-marine dans les années 1950, les biologistes et les chimistes ont commencé à s'intéresser aux organismes des océans. Depuis, plus de 300 000 espèces marines ont été décrites, mais les scientifiques estiment que le nombre d'organismes non répertoriés pourrait atteindre plusieurs millions. L'étude de la biodiversité marine a permis de découvrir de nouvelles molécules utiles à l'Homme avec des applications en industrie agroalimentaire, cosmétique et surtout pharmaceutique. En effet, de nombreux organismes marins produisent des **métabolites secondaires**<sup>1</sup>, molécules déjà largement étudiées chez les plantes terrestres pour leur potentiel thérapeutique. Le rôle biologique de la plupart de ces molécules est encore peu compris, mais on pense qu'elles permettraient aux organismes de survivre et de s'adapter dans l'environnement marin, en particulier dans les eaux froides des abysses<sup>2</sup>.

Au fil des années, quelques molécules intéressantes produites par les organismes marins ont été découvertes mais globalement le potentiel réel des espèces marines reste encore sous-exploité. Cette sous-exploitation reflète en réalité le manque de connaissance sur la biodiversité marine. La découverte et l'étude de nouveaux organismes marins est donc essentielle pour la découverte de nouveaux médicaments.

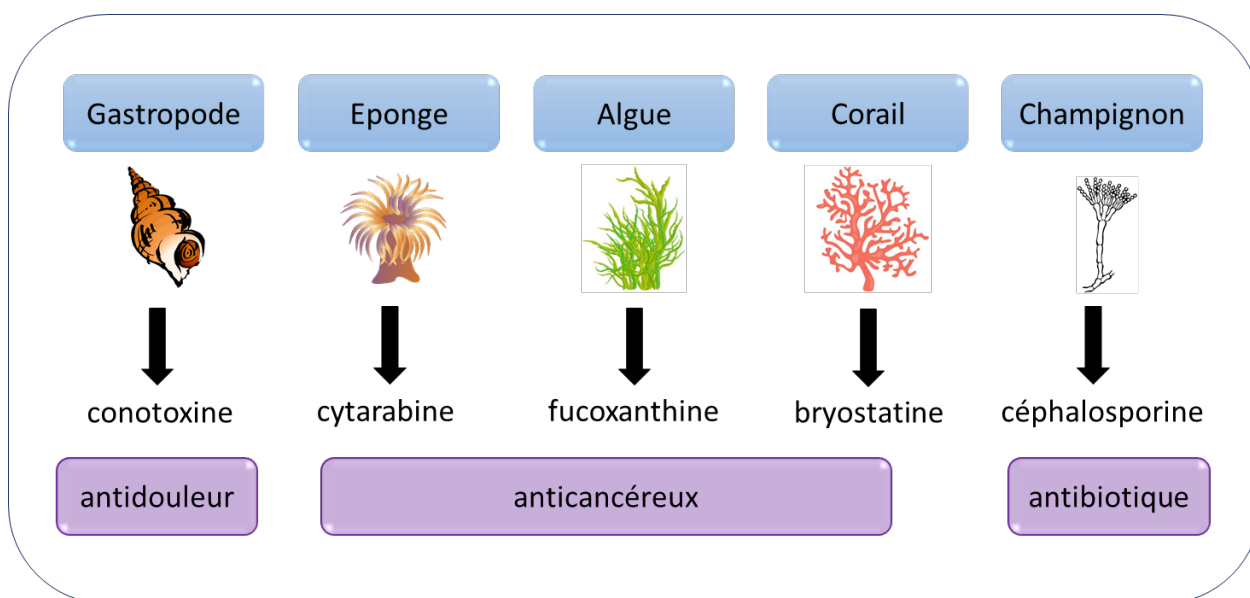
Pour découvrir de nouveaux organismes marins, de nombreuses campagnes de **bioprospection** ont été menées dès les années 1980. La bioprospection a pour but d'inventorier les organismes marins à travers des expéditions océaniques qui regroupent des spécialistes et chercheurs de différents domaines. Des avancées scientifiques et technologiques, et notamment le séquençage massif des génomes dans les années 2000, a facilité l'étude des organismes marins. Plus récemment, deux projets de bioprospection ont été médiatisés : l'expédition Tara Oceans qui a collecté et étudié le plancton aux quatre coins du globe permettant ainsi d'identifier de nouvelles espèces de microorganismes marins ; et le projet Pharmasea dont l'objectif était de collecter des microorganismes avec une finalité unique : développer de nouveaux médicaments.

## ***Obtenir de nouvelles molécules à partir des organismes marins***

Le développement de nouveaux médicaments à partir d'organismes marins repose sur une collaboration étroite et essentielle entre chimistes et biologistes marins. L'étude des organismes producteurs de ces molécules et de leur environnement est primordiale pour comprendre le contexte dans lequel ces molécules sont produites.

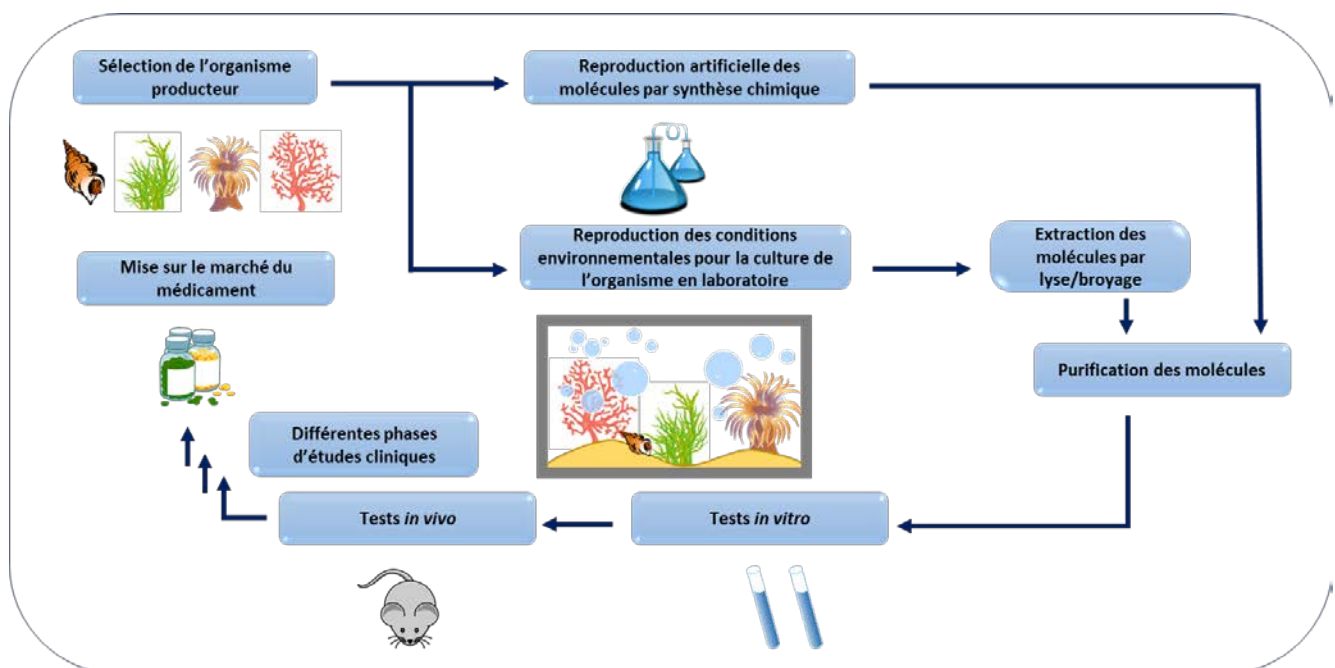
Pour choisir un organisme producteur de molécules intéressantes, plusieurs critères entrent en jeu : l'aspect de l'organisme (sa couleur et sa texture traduisent souvent une intéressante diversité chimique), son milieu de vie (traduisant sa capacité à résister à de hautes pressions, de basses températures, de faibles concentrations en oxygène, à des molécules toxiques, aux métaux lourds, ou à se défendre contre les prédateurs etc.), et son utilisation par des populations indigènes, ce que l'on appelle l'ethnopharmacologie. L'ethnopharmacologie est une importante source de connaissance sur les produits naturels. Elle se base sur l'utilisation thérapeutique de certaines plantes et animaux par les populations indigènes d'une région donnée du globe terrestre pour découvrir de nouvelles molécules. En ce qui concerne les organismes marins, les données ethnopharmacologiques sont beaucoup plus pauvres et parcellaires que dans le cas des organismes terrestres. Néanmoins, quelques organismes produisant des molécules à potentiel thérapeutique ont été révélés par cette voie. Il s'agit notamment de diverses algues utilisées depuis des siècles par les populations asiatiques, comme les algues kombu qui produisent la fucoxanthine, molécule anticancéreuse prometteuse<sup>3</sup>, et des algues domoi utilisées depuis longtemps au Japon pour soigner les enfants infectés par des vers<sup>4</sup>.

Un autre facteur important à prendre en compte est la toxicité des molécules produites par ces organismes. Depuis des centaines de millions d'années un grand nombre d'organismes marins, comme certains mollusques, coraux, tuniciens, champignons ou bactéries, ont développé un véritable arsenal chimique leur permettant de survivre dans cet environnement très compétitif (**figure 1**).



**Figure 1** Les organismes marins producteurs de médicaments. Les organismes marins tels que les mollusques, éponges, algues, coraux et champignons produisent principalement trois grandes classes de médicaments – des antidouleurs, des anticancéreux et des antibiotiques.

Les molécules produites par ces organismes, souvent extrêmement toxiques pour les autres espèces, sont une source d'inspiration pour les scientifiques par leurs structures chimiques et leurs activités biologiques inédites. Par exemple, les escargots marins prédateurs de la famille des *Conidae* sécrètent du venin dont ils se servent pour neutraliser leurs proies, et pour se protéger de prédateurs. Malgré sa dangerosité, il s'est avéré que le venin composé de **conotoxines** est un antidouleur plus puissant et moins addictif que la morphine. Ces molécules sont souvent modifiées dans un second temps par les chimistes de façon à réduire leur dangerosité et augmenter leur potentiel thérapeutique. En 2010, les chercheurs de l'Université de Queensland en Australie ont ainsi modifié un type de conotoxine, l'alpha-conotoxine, molécule candidate pour le traitement de douleurs neuropathiques<sup>5</sup>. Il leur a suffi de relier les deux extrémités de l'α-conotoxine pour former une molécule circulaire, moins susceptible à la dégradation par l'organisme du patient et permettant une administration plus adaptée par voie orale.



**Figure 2 Le développement de nouvelles molécules thérapeutiques.** Il existe deux stratégies pour développer de nouvelles molécules thérapeutiques. La première consiste à s'inspirer des molécules retrouvées dans la nature et à l'aide des réactifs chimiques reproduire ses molécules. La deuxième approche comprend la culture des organismes producteurs en laboratoire en essayant de s'approcher des conditions environnementales. Cette stratégie nécessite par ailleurs des étapes d'extraction de molécules par lyse chimique ou broyage mécanique des cellules permettant la libération des molécules d'intérêt. Les molécules sont par la suite purifiées, puis leur activité/action thérapeutique est testée in vitro et in vivo sur des cobayes lors des phases précliniques. L'efficacité et les effets secondaires sont étudiés lors des phases d'études cliniques qui peuvent durer une dizaine d'année avant la mise sur le marché du médicament.

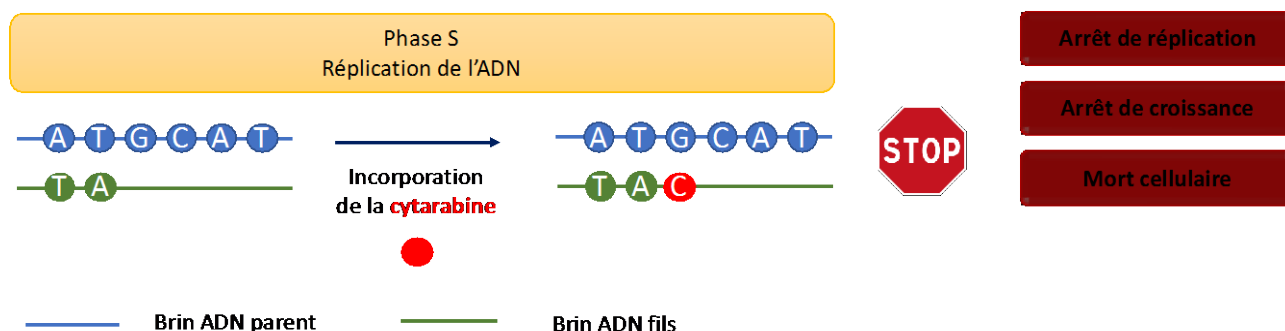
Une fois les molécules naturelles intéressantes identifiées, les chercheurs tentent de les reproduire au laboratoire. Ceci est essentiel, d'une part pour la préservation de l'environnement et des espèces marines, et d'autre part pour augmenter le rendement de production de ces molécules, ou pour optimiser leur action thérapeutique. Ces molécules peuvent être fabriquées par synthèse chimique, en s'inspirant de la molécule naturelle et en utilisant divers réactifs chimiques. Une production qui

se veut plus proche de la production naturelle est la synthèse de ces molécules au sein de l'organisme producteur (éponges, algues, mollusques, tuniciens) dans des élevages aquacoles. Les conditions de culture de ces organismes comme une haute pression, une basse température et une concentration en sels élevée, mais aussi la présence d'autres organismes qui font partie de leur écosystème, influencent la production efficace de molécules intéressantes car elles permettent de mimer l'environnement naturel de l'organisme producteur.

L'extraction des molécules d'intérêt passe classiquement par des étapes de broyage et de destruction des cellules, puis par des étapes de purification. Enfin, la solution obtenue est analysée et caractérisée par des technologies de pointe, comme la chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse, ou la résonance magnétique nucléaire ; et l'effet biologique des molécules purifiées est évalué<sup>2</sup>. Les tests d'activité *in vitro*, dans les tubes à essai, ou sur des cellules cultivées sur milieu artificiel ; et *in vivo* au sein des organismes cobayes s'effectuent dans un premier temps dans le cadre d'une étude préclinique. Le parcours d'une telle molécule de sa découverte jusqu'à sa mise sur le marché est long et peut durer en moyenne une dizaine d'années (**figure 2**).

### Les médicaments des océans

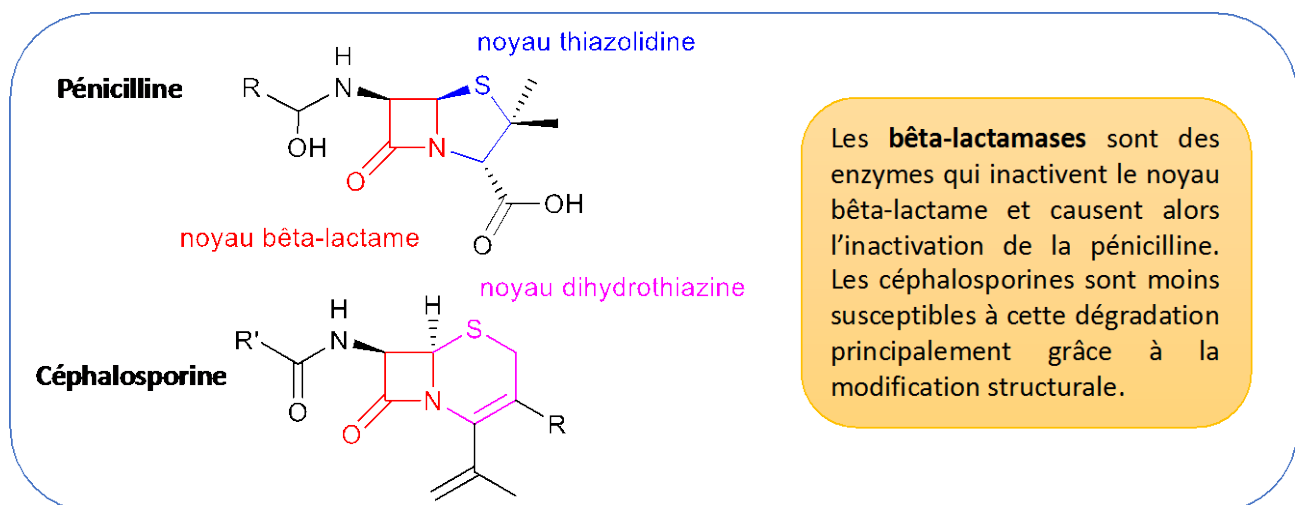
Parmi les médicaments commercialisés aujourd'hui, les anticancéreux sont les plus représentés<sup>1,3,6-10</sup>. Un des premiers médicaments anticancéreux mis sur le marché a été la **cytarabine**, issue d'une éponge de la côte de Floride appelée *Cryptotheca crypta*, commercialisée sous le nom de Cytosar-U. Incorporée dans l'ADN en remplacement d'un de ses constituants, la cytosine, la cytarabine stoppe la croissance des cellules cancéreuses en arrêtant le cycle cellulaire au niveau de la phase de réplication de l'ADN – la phase S (**figure 3**).



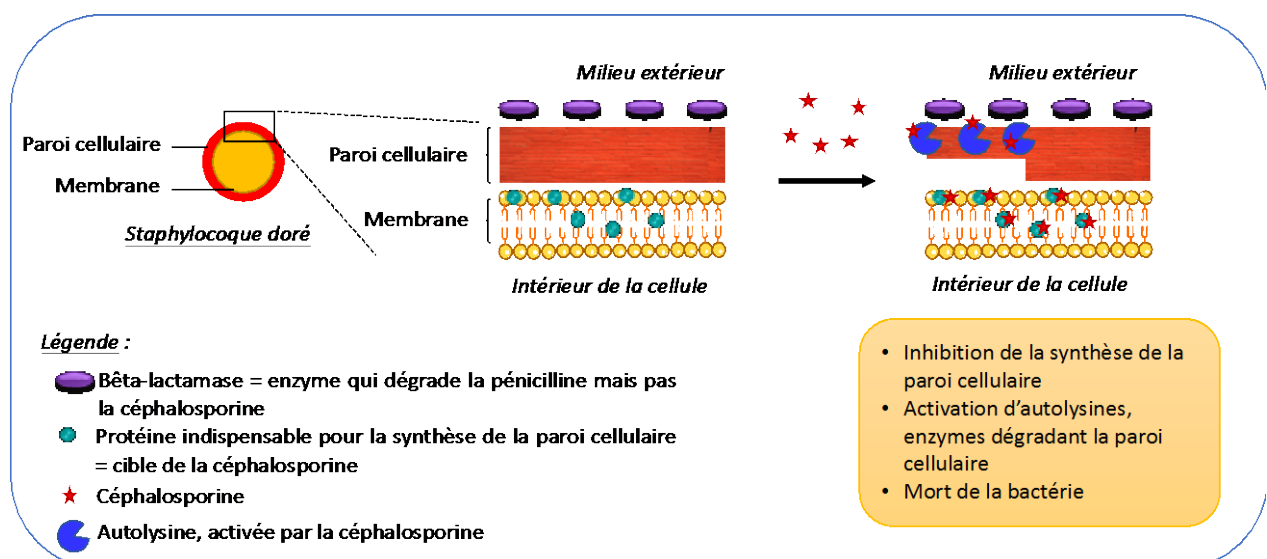
**Figure 3 Le mode d'action de la cytarabine.** La cytarabine est une molécule anticancéreuse incorporée dans l'ADN à la place de la cytosine, un des constituants de l'ADN. Cette molécule issue d'un tunicier permet alors d'arrêter la croissance des cellules cancéreuses mais aussi des cellules saines.

Hormis les anticancéreux, la seconde classe de médicaments au cœur de l'actualité scientifique sont sans aucun doute les antibiotiques. En effet, les infections causées par les microorganismes sont depuis toujours un problème majeur pour la santé humaine. En 1928, Sir Alexander Fleming a accidentellement découvert la pénicilline produite par un champignon<sup>11</sup>. Depuis, les champignons terrestres sont la première source d'antibiotiques. Mais la surconsommation de ces molécules notamment en milieu hospitalier a entraîné le développement de bactéries multirésistantes à de

nombreuses classes d'antibiotiques ce qui complique la lutte contre les maladies nosocomiales<sup>2</sup>. Ces infections peuvent être vraiment dangereuses pour les patients fragilisés après des interventions chirurgicales et dont le système immunitaire est affaibli. Pour tenter de trouver des solutions, dès les années 1980, la recherche de nouveaux antibiotiques s'est tournée vers le milieu marin. En 1948, le pharmacologiste Giuseppe Brotzu a découvert le premier antibiotique issu d'un champignon marin de la côte sarde : la **céphalosporine C**<sup>12</sup>. Depuis, la famille des céphalosporines s'est agrandie et compte plusieurs dizaines de membres. Leur utilisation a, elle aussi, évolué : à l'époque utilisées contre le typhus, les céphalosporines sont aujourd'hui administrées contre les infections post-opératoires causées par le *Staphylocoque doré*. Contrairement aux pénicillines, les céphalosporines ne sont pas dégradées par les enzymes de la bactérie cible. Cette protection est assurée par le noyau dihydrothiazine qui n'est pas présent au sein des pénicillines (**figures 4 et 5**).



**Figure 4** La structure de la pénicilline et des céphalosporines. La pénicilline et les céphalosporines comportent dans leur structure le noyau bêta-lactame (en rouge). Ce noyau est susceptible dans le cas de la pénicilline à la dégradation par des enzymes de la bactérie, les bêta-lactamases, qui empêchent alors l'action de la pénicilline. Dans le cas des céphalosporines, le noyau dihydrothiazine (en magenta) permet d'éviter la dégradation du noyau bêta-lactame par les bêta-lactamases.



**Figure 5 Le mode d'action des céphalosporines.** Les céphalosporines de la 4<sup>ème</sup> génération agissent sur le *Staphylocoque doré*. Elles captent et inactivent la protéine permettant la synthèse de la paroi cellulaire (représentée en vert), indispensable à la survie de la bactérie. De plus, les céphalosporines augmentent l'activité d'enzymes dégradantes de la paroi cellulaire, les autolysines. La paroi cellulaire est alors dégradée rapidement et ne peut être renouvelée.

### ***Les enjeux majeurs de l'exploitation du potentiel pharmaceutique des océans***

Les organismes marins et les molécules qu'ils renferment présentent incontestablement un très grand potentiel thérapeutique. Cependant, leur exploitation dans les océans reste encore aujourd'hui un défi majeur. Les profondeurs des océans sont difficiles à explorer et à exploiter, et la nécessité de préserver cet environnement fragile demande des techniques de pointe. La découverte et le recensement de nouvelles molécules est donc fastidieux et coûteux.

L'aquaculture de ces organismes marins, et en particulier d'invertébrés marins, au laboratoire est une solution qui a fait des progrès considérables au cours de ces dernières années. Cependant, malgré les progrès techniques récents, cette stratégie reste insuffisante pour satisfaire la demande du marché et les exigences des industriels car la demande croit constamment et finit par dépasser les capacités d'approvisionnement. De même, une stratégie reposant sur la synthèse chimique de ces molécules a fait ses preuves pour la production de certaines molécules, mais dans de nombreux cas, cette solution n'est pas économiquement viable à cause de la complexité structurale des molécules produites et les faibles rendements obtenus. Ainsi, de nouveaux procédés à la fois plus performants et plus écologiques de la synthèse de ces molécules doivent être développés.

En réalité, l'avenir de la recherche des médicaments en milieu marin repose sur l'étude des microorganismes qui vivent en symbiose avec les invertébrés marins et qui, comme le démontrent des données récentes, seraient la vraie source de molécules thérapeutiques<sup>1,2,9,13</sup>. Pour preuve, la semi-synthèse réussie de la trabectedine (Yondelis®) par fermentation à grande échelle du champignon *Pseudomonas fluorescens*. La trabectedine est un médicament anticancéreux dont la production a originellement été attribuée à un tunicier, elle est en réalité produite par un symbiote de celui-ci, *P. fluorescens*. Ainsi, la fermentation microbienne en association à la synthèse chimique pourrait ouvrir la voie vers une production durable de métabolites marins aux propriétés thérapeutiques.

Pour conclure, même si les résultats des recherches actuelles sont prometteurs, il reste encore un long chemin à parcourir pour mettre au point des techniques adaptées pour explorer et exploiter le potentiel inestimable des océans.

## ***Bibliographie***

1. Davidson, B. S. New dimensions in natural products research: cultured marine microorganisms. *Curr. Opin. Biotechnol.* **6**, 284–291 (1995).
2. Silber, J., Kramer, A., Labes, A. & Tasdemir, D. From discovery to production: Biotechnology of marine fungi for the production of new antibiotics. *Mar. Drugs* **14**, 1–20 (2016).
3. Mei, C. H. *et al.* Antitumor effects of laminaria extract fucoxanthin on lung cancer. *Mar. Drugs* **15**, 1–12 (2017).
4. Yi, Z., Xu, M., Di, X., Brynjolfsson, S. & Fu, W. Exploring Valuable Lipids in Diatoms. *Front. Mar. Sci.* **4**, 1–10 (2017).
5. Clark, R. J. *et al.* The Engineering of an Orally Active Conotoxin for the Treatment of Neuropathic Pain. *Angew. Chemie Int. Ed.* **49**, 6545–6548 (2010).
6. Lee, J. K., Jeon, J. K., Kim, S. K. & Byun, H. G. *Characterization of Bioactive Peptides Obtained from Marine Invertebrates. Advances in Food and Nutrition Research* **65**, (Elsevier Inc., 2012).
7. Lauritano, C. *et al.* Bioactivity Screening of Microalgae for Antioxidant, Anti-Inflammatory, Anticancer, Anti-Diabetes, and Antibacterial Activities. *Front. Mar. Sci.* **3**, 1–12 (2016).
8. Schwartsmann, G., da Rocha, A. B., Berlinck, R. G. S. & Jimeno, J. Marine organisms as a source of new anticancer agents. *Lancet Oncol.* **2**, 221–225 (2001).
9. Baerga-Ortiz, A. Biotechnology and biochemistry of marine natural products. *P. R. Health Sci. J.* **28**, 251–257 (2009).
10. Palanisamy, S. K., Rajendran, N. M. & Marino, A. Natural Products Diversity of Marine Ascidians (Tunicates; Ascidiacea) and Successful Drugs in Clinical Development. *Nat. Products Bioprospect.* **7**, 1–111 (2017).
11. Tan, S. Y. & Tatsumura, Y. Alexander Fleming (1881–1955): Discoverer of penicillin. *Singapore Med. J.* **56**, 366–367 (2015).
12. Bo, G. Giuseppe Brotzu and the discovery of cephalosporins. *Clin. Microbiol. Infect.* **6**, 6–8 (2000).
13. Wu, R. B. *et al.* Overview of Antioxidant Peptides Derived from Marine Resources: The Sources, Characteristic, Purification, and Evaluation Methods. *Appl. Biochem. Biotechnol.* **176**, 1815–1833 (2015).