

Les molécules marines pour la santé et la recherche médicale

Auteurs : Bernard BANAIGS

Directeur du Laboratoire de Chimie des Biomolécules et de l'Environnement, Université de Perpignan

De l'écologie chimique...

Aujourd'hui encore, le milieu marin reste relativement mal connu des chimistes. Sur environ 145 000 à 150 000 substances naturelles aujourd'hui décrites, on estime à 10 % seulement celles provenant d'organismes marins. Et pourtant une grande partie de la biodiversité de la vie sur la planète Terre se situe dans les océans avec 34 des 36 phylums existants, représentés. Depuis plus de 100 millions d'années, le milieu marin vit une course aux armes chimiques, il est le siège de luttes incessantes entre proies et prédateurs, ou entre colonisateurs et colonisés. Les organismes marins, vivants dans un milieu hautement compétitif produisent des métabolites, dits secondaires, uniques, qui jouent un rôle fondamental dans la structuration et le fonctionnement de tout écosystème (compétition pour l'espace, colonisation des surfaces, défense contre la prédation, séduction pour la reproduction...). En mer, plus encore que sur terre, les systèmes de communication chimique constituent un élément indispensable dans l'établissement des relations intra- et interspécifiques. Ceci est d'autant plus vrai que parmi les organismes marins plusieurs milliers d'espèces – c'est le cas notamment de la plupart des invertébrés marins – sont sessiles et dépourvues d'organe de la vision. Les caractéristiques physico-chimiques de l'eau conditionnent en effet les différences de mode de vie entre milieu marin et milieu terrestre. En mer, la vie fixée est possible et favorable. De plus, la fonction vectrice de l'eau, où s'exercent diffusion et dispersion avec une grande facilité, favorise les phénomènes de communication chimique.

Les médiateurs chimiques, attractants ou répulsifs, sélectionnés par des milliers d'années d'évolution et de co-évolution pour leur efficacité, possèdent souvent des activités très spécifiques et présentent, de ce fait, un grand intérêt dans différents domaines relevant de la chimie pour le vivant (santés humaine et animale, cosmétique, phytopharmacie, peintures antifouling...).

... à la pharmacochimie.

Les résultats obtenus principalement lors des vingt dernières années, dans le domaine de l'écologie chimique permettent aujourd'hui de mieux comprendre pourquoi tant de composés aux structures chimiques si diverses et si complexes ont été isolés d'organismes marins. Ces travaux, ainsi que ceux effectués sur les toxines marines, permettent une approche plus rationnelle de l'étude des métabolites marins d'intérêt biologique dans des perspectives de valorisation. La biodiversité marine et la diversité chimique qui en découle mobilisent un nombre croissant d'équipes de recherche dans le monde, et de grands groupes pharmaceutiques se penchent sur ce gisement de molécules.

Les premiers travaux significatifs en chimie des substances naturelles marines sont ceux du professeur Werner Bergmann, en 1951, qui isole d'une éponge de Floride des nucléosides inhabituels dont le classique ribose est remplacé par un arabinose. Les pharmacochimistes eurent très vite l'idée d'utiliser ces structures originales, proches des bases puriques de l'ADN, pour la conception de molécules antitumorales. Deux molécules de synthèse furent développées, l'ara-A (vidarabine) pour son activité antivirale et l'ara-C (cytarabine) pour ses propriétés antitumorales. Durant les années 1960, les chercheurs, fascinés par la nouveauté et l'originalité des structures chimiques isolées d'algues ou d'éponges, ont réalisé un inventaire de nouvelles molécules. L'intérêt pour la découverte de nouveaux archétypes de molécules à propriétés pharmacologiques fut stimulé par la découverte en 1969 dans une gorgone des Caraïbes *Plexaura homomalla* de quantités importantes d'une prostaglandine que l'industrie pharmaceutique peinait à synthétiser. Le concept des « Médicaments de la Mer » était né.

Près de vingt mille métabolites secondaires nouveaux ont été caractérisés dans des organismes marins durant ces 40 dernières années [4]. Aujourd'hui, la plupart des molécules d'origine marine en développement clinique sont destinées au traitement des cancers. Cette prédominance est le résultat des moyens mis dans la recherche de nouveaux anticancéreux par le National Cancer Institute aux États-Unis et par des firmes pharmaceutiques, créées pour exploiter le filon, comme PharmaMar [8] en Espagne ou Nereus Pharmaceuticals [9] en Californie [1 et 6].

L'éribuline (Halaven[®]), analogue synthétique de l'halichondrine, un polykétide extrait d'une éponge, est un nouvel anticancéreux récemment mis sur le marché (Esai, Japon) pour le traitement du carcinome mammaire, localement avancé ou métastatique. L'ectéinascidine-743 (Yondelis[®]), alcaloïde isolé d'une ascidie, a reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne en 2007 pour le traitement des sarcomes mous et est commercialisée par les sociétés PharmaMar en Europe et Johnson & Johnson aux États-Unis et au Japon depuis 2009. Une dizaine d'autres molécules (aplidine, kahalalide, dolastatine et ses dérivés...) isolées de divers invertébrés marins sont en développement clinique (PharmaMar, Knoll, Ilex, Daichi, BASF Pharma, Wyeth) pour des activités antitumorales. Certains groupes pharmaceutiques s'intéressent également de près aux neurotoxines marines, comme les phycotoxines produites par des micro-algues ou les toxines du venin des cônes (gastéropodes marins). Les conotoxines sont des peptides de 10 à 40 acides aminés ; l'une d'entre elles, le ziconotide, est commercialisée comme analgésique par la société Elan Pharmaceuticals [10] sous le nom de Prialt.



Ascidies coloniales *Didemnum molle* (îles Glorieuses). C'est dans ce type d'invertébré marin sessile que de nombreux composés, actuellement en développement clinique pour des activités anticancéreuses, ont été isolés. (photo Alain Diaz).

Après l'étude des algues puis des invertébrés marins au cours des cinquante dernières années, nous assistons depuis une dizaine d'années à une intensification des recherches sur les micro-organismes marins. Les molécules qu'ils produisent sont particulièrement intéressantes en termes de diversité et d'originalité [2 et 7]. La salinosporamide A [11] découverte en 2003 dans des bactéries, d'un genre nouveau d'actinomycètes de sédiments marins profonds, en est un exemple probant. Elle a terminé la phase I d'essais cliniques sur de nombreux myélomes (Nereus Pharmaceuticals).

Au-delà de la recherche de nouveaux « médicaments de la mer », le milieu marin fournit régulièrement de nouveaux outils biologiques très utiles par leur spécificité pour l'étude de différents types de récepteurs cellulaires. Une trentaine de composés sont actuellement commercialisés comme outil biologique et sont à la disposition des pharmacologues et biologistes cellulaires [2].

L'industrie pharmaceutique fait face de nos jours à un défi sans précédent, la découverte de nouveaux médicaments est en panne, c'est le fameux « *pipeline problem* » [3]. Le nombre de médicaments ayant reçu une AMM décline depuis une quinzaine d'années, les portefeuilles de médicaments brevetés diminuent, et le nombre d'expiration de brevets lucratifs augmente [5]. De plus, la persistance de formes chroniques ou aiguës de certaines maladies et l'émergence des phénomènes de résistance font que le besoin en médicaments de nouvelle génération est toujours d'actualité. Le défi réside donc dans la recherche d'agents chimiothérapeutiques plus spécifiques, de nouvelles

molécules capables de contourner les résistances et de substances agissant sur des pathologies pour lesquelles il n'existe pas encore de traitement. Les océans constituent une ressource encore peu exploitée.

La France, compte tenu des étendues considérables de son domaine maritime, dans toutes les mers du monde, à toutes les latitudes et à toutes les profondeurs, possède des richesses immenses et un important réseau d'acteurs sur la biodiversité marine. La France est le seul pays présent dans 5 des 25 points chauds de la biodiversité (Méditerranée, Caraïbes, océan Indien, Nouvelle-Calédonie, Polynésie). Son domaine maritime est le deuxième du monde avec 11 millions de kilomètres carrés et comprend environ 10 % des récifs coralliens et 20 % des atolls de la planète. Elle est de plus, avec les États-Unis et le Japon, l'un des trois pays actuellement capables d'intervenir en zone abyssale, disposant, avec l'Ifremer et la Comex, de moyens d'intervention à grande profondeur. Mais paradoxalement relativement peu de moyens financiers et humains sont actuellement mobilisés pour l'évaluation et la valorisation de la chimiodiversité marine. La mise en place de programmes fédérateurs associant biologistes, écologues, chimistes et pharmacologues, pourrait permettre de redynamiser le domaine des biotechnologies marines.

Pour en savoir plus :

- [1] Banaigs B. & Kornprobst J.M. (2007). La biodiversité marine et le médicament : espoirs, réalités et contraintes. *L'actualité chimique*, 306, 7-13.
- [2] Bourguet-Kondracki M.L. & Banaigs B. (2009). Des métabolites pas si secondaires... *Biofutur*, 301, 34-38.
- [3] Frantz S. (2006). Pipeline problems are increasing the urge to merge. *Nature Reviews Drug Discovery*, 5(12), 977-979.
- [4] Kornprobst J.M. (2005). *Substances naturelles d'origine marine. Chimiodiversité, pharmacodiversité, biotechnologie*. Editions Tec & Doc, Lavoisier, Paris, 1 830 pages.
- [5] Li J.W. & Vederas J.C. (2009). Drug discovery and natural products: end of an era or an endless frontier? *Science*, 325, 161-165.
- [6] Marris E. (2006). Marine natural products: Drugs from the deep. *Nature*, 443, 904-905.
- [7] Sithranga Boopathy N. & Kathiresan K. (2010). Anticancer Drugs from Marine Flora: An Overview. *Journal of Oncology*, doi:10.115/2010/214186, 18 p.

Sites internet

- [8] www.pharmamar.com/
La société PharmaMar en Espagne est propriétaire de plus de 3 000 composés marins. Elle commercialise un alcaloïde isolé d'une ascidie, l'ectéinascidine-743 (Yondelis®, trabectedin) et possède 4 molécules prometteuses en développement clinique : l'aplidine, l'irvalec, le zalypsis et le PM01183.
- [9] http://en.wikipedia.org/wiki/Nereus_Pharmaceuticals
- [10] <http://en.wikipedia.org/wiki/Ziconotide>
- [11] http://en.wikipedia.org/wiki/Salinosporamide_A