

Rechercher des anticancéreux dans la mer

Entretien avec Laurent Picot sur la valorisation des ressources marines.

Par Elsa Dorey Photos Lienss et Alexandre Duval

Laurent Picot est maître de conférences en biochimie et recherche des molécules anticancéreuses dans le milieu marin. Son travail est mené au sein de l'équipe Molécules à activité biologique de Lienss, à l'Institut du littoral et de l'environnement de l'Université de La Rochelle, en collaboration avec des chimistes du laboratoire et des laboratoires partenaires (Ifremer, CHU, laboratoires européens). Cette activité de recherche constitue la première étape de la chaîne de production d'un médicament.

L'Actualité. – D'où vient le projet de caractériser des molécules pharmacologiques dans l'environnement marin ?

Laurent Picot. – L'environnement marin constitue un vivier encore peu exploré de molécules originales pouvant avoir une activité intéressante pour la santé humaine (anticancéreux, antibiotiques, antiviraux...). L'originalité de ces molécules est liée à la grande biodiversité des organismes marins, qui fabriquent des molécules complexes, souvent différentes de celles fabriquées par les organismes terrestres. Le travail de notre équipe

consiste à purifier ces molécules à partir d'organismes marins (bactéries isolées de l'eau de mer, algues cultivées en laboratoire), à les identifier et à mettre en évidence leur activité pharmacologique, notamment sur des cellules cancéreuses humaines (cancer du sein, du poumon...) ou sur des bactéries pathogènes de l'homme et responsables d'infections (par exemple chez les patients atteints de mucoviscidose).

Nous travaillons également sur des molécules marines déjà identifiées, en cherchant à améliorer leur activité ou leur sélectivité grâce à des modifications chimiques. Lorsque les collègues chimistes fabriquent une nouvelle molécule, nous la testons et nous cherchons à comprendre pourquoi elle est plus active sur sa cible pharmacologique. Notre travail est soutenu par la Ligue contre le cancer et Lienss appartient à un réseau de laboratoires français travaillant sur le cancer (Cancéropôle Grand Ouest). Nous avons déjà identifié plusieurs extraits ou molécules très prometteuses, capables d'inhiber de façon importante la prolifération des cellules cancéreuses. Un dernier volet de notre travail consiste à mettre au point des procédés biotechnologiques permettant de valoriser des molécules marines issues de produits de la pêche ; il peut s'agir de protéines, de pigments, de lipides. Les applications sont essentiellement dans le domaine de l'alimentation, en lien avec la santé des consommateurs.

Quel est le protocole suivi lors d'une recherche ? Quel est votre point de départ ?

Les stratégies sont très nombreuses et intègrent des compétences en biologie marine, en biochimie, et en pharmacologie. On peut partir de l'observation d'un organisme dans son environnement : si par exemple une éponge n'est pas recouverte par d'autres organismes, il est très probable qu'elle fabrique des molécules toxiques capables de repousser les envahisseurs. On va alors réaliser des extraits de l'éponge et les tester, puis identifier les molécules responsables de l'activité. Parfois, l'éponge est toxique parce qu'elle abrite une bactérie qui fabrique la molécule toxique. Il faut alors isoler la bactérie, réussir à la cultiver et extraire la molécule d'intérêt pour la caractériser.

Lorsqu'on cherche un antibiotique, on peut isoler des bactéries de l'eau de mer, ou les prélever sur des organismes marins, et les cultiver en présence de bactéries

Laurent Picot.



Alexandre Duval

pathogènes pour l'homme. Si on observe une inhibition de croissance de la bactérie pathogène, cela peut indiquer la production d'une molécule antibiotique, qui pourra être caractérisée. Une stratégie beaucoup plus sélective consiste à choisir une cible pharmacologique, par exemple une enzyme intervenant dans le processus de cancérisation d'une cellule, et à synthétiser par voie chimique des molécules parfaitement adaptées pour bloquer cette enzyme. Les chimistes du laboratoire par exemple travaillent depuis longtemps sur la synthèse de molécules analogues des indirubines. Ce sont des pigments rouges, proches de l'indigo, retrouvés chez les mollusques marins. Ces molécules sont des inhibiteurs de kinases, des enzymes cruciales pour le bon déroulement du cycle cellulaire, donc permettant la prolifération cellulaire. En bloquant ces enzymes, on bloque la multiplication incontrôlée des cellules cancéreuses. Les recherches visent à obtenir des molécules très actives, et très sélectives.

Comment s'organise la recherche au sein du laboratoire ?

Il s'agit d'un travail avec une parfaite interaction entre les chimistes, les pharmacologues, les biochimistes, les microbiologistes et les biologistes marins du laboratoire, ainsi que d'autres partenaires comme l'Ifremer. On cultive des espèces au laboratoire comme certaines bactéries et algues marines, mais beaucoup ne sont pas cultivables et il faut les collecter sur le terrain. Les chercheurs ont des compétences complémentaires, les chimistes synthétisent des molécules d'intérêt, les biologistes les testent sur des modèles cellulaires, puis les chimistes modifient la structure et ainsi de suite. Une des principales difficultés réside dans la purification et la caractérisation des molécules, qui peuvent prendre plusieurs mois. Il faut souligner l'investissement des étudiants en stages de licence, master et doctorat au laboratoire, qui consacrent beaucoup d'énergie à faire progresser les projets de recherche, tout en se formant au travail de chercheur.

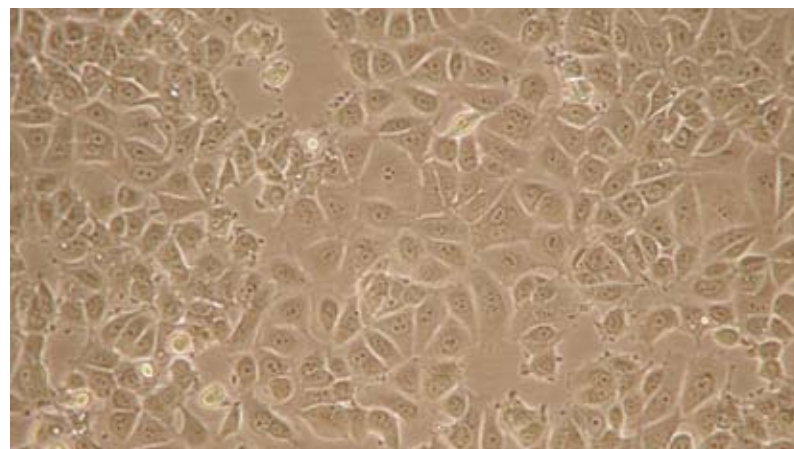
Que se passe-t-il ensuite si la molécule possède les propriétés attendues ?

Trouver un anticancéreux ce n'est pas la même chose que de trouver une molécule inhibitrice de la prolifération des cellules cancéreuses. Notre travail quotidien se fait très en amont du développement d'un médicament. Quand on a identifié une molécule intéressante, d'autres étapes suivent. Il va falloir valider son activité lors d'études précliniques sur des souris immunodéprimées, c'est-à-dire privées de défenses naturelles, sur lesquelles on greffe des cellules cancéreuses. On vérifiera alors qu'effectivement, *in vivo*, la molécule possède une activité antitumorale, c'est-à-dire que la progression de la tumeur est ralentie. Ensuite seulement arrive la phase d'essais

cliniques où la molécule sera testée sur l'homme ; cette phase est réalisée en milieu hospitalier et ne concerne pas directement les chercheurs en laboratoire. Le processus dans son ensemble dure une dizaine d'années, mais une seule molécule sera réellement efficace sur les dix mille potentielles envoyées en essais précliniques. Il est aussi important de vérifier que la nouvelle molécule présente un intérêt par rapport aux molécules actuellement sur le marché, par exemple une moindre toxicité ou une efficacité thérapeutique supérieure.

Les animaux marins ont-ils des cancers ?

L'idée, largement répandue, que les animaux marins n'ont pas de cancer est fautive. Les requins en particulier, qui font l'objet d'un massacre pour la consommation des ailerons et la vente de produits "anticancéreux miracles", ont eux aussi des cancers. La fréquence des cancers chez les requins est aujourd'hui très mal évaluée. Même si le taux de cancer chez les requins était faible, la large incidence des cancers chez l'homme rend parfaitement déraisonnable l'utilisation d'extraits bruts



Cellules cancéreuses du sein en culture.

de requins qui, par ailleurs, n'auraient pas été testés sérieusement par des études cliniques rigoureuses. Une molécule, la squalamine, identifiée dans le foie d'une espèce de requin, a fait l'objet d'études sérieuses démontrant qu'elle inhibe l'angiogenèse tumorale, c'est-à-dire la vascularisation des tumeurs. La synthèse chimique de cette molécule est réalisable et son utilisation sera donc envisageable sans préjudice pour les populations de requins, qui sont fortement menacées, en partie victimes de cette pseudoscience. Il n'existe pas non plus, à ma connaissance, d'étude démontrant de façon claire que l'extrait brut de cartilage de requin possède des propriétés anticancéreuses, ce qui n'exclut pas la possibilité qu'une molécule contenue dans cet extrait soit intéressante, mais cela reste à prouver. La promotion des extraits bruts de cartilage de requin auprès du grand public et à l'échelle mondiale aura eu essentiellement deux effets néfastes, un déclin majeur des populations de requins, et le risque de diversion des patients des traitements anticancéreux efficaces. ■

<http://lienss.univ-larochelle.fr>