

COLLOQUE « MOANA RAA'U »

Médicaments et Cosmétiques de la Mer  
CPRBI, Arue, 10-14 octobre 2011

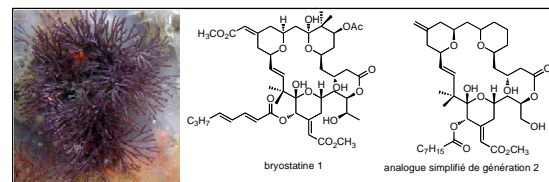
*Ce projet de colloque s'appuie sur la spécificité et l'importance du milieu marin en Polynésie française : les terres émergées représentent la moitié de la surface de la Corse pour une superficie maritime de la taille de l'Europe. Dans ce contexte, la Polynésie est résolument tournée vers ses richesses marines et leur valorisation. Cette réunion vise à susciter une dynamique d'innovation localement, mais aussi dans les autres pays et départements d'outre mer pour lesquels les ressources marines représentent un enjeu important.*

Contrairement aux plantes terrestres à la base de la pharmacopée, les organismes marins comme composants de remèdes ont rarement été utilisés par l'homme comme composants de remèdes traditionnels. L'intérêt de la biodiversité marine réside dans ses différences notables par rapport à la biodiversité terrestre : par exemple, il existe 33 phyla animaux dont 13 sont exclusivement marins et 5 seulement en sont complètement absents, conférant une diversité remarquable à la vie marine. Bon nombre d'organismes vivent fixés, souvent dépourvus de structure de défense (coquille, piquants), sans pouvoir échapper aux prédateurs ou changements environnementaux. Ils doivent lutter pour conquérir l'espace nécessaire à leur croissance. De plus, le mode de vie des organismes filtreurs les expose particulièrement aux microorganismes du milieu, et sont de plus soumis à d'importantes contraintes physicochimiques comme la salinité, les concentrations élevées en halogènes et en métaux dissous, la pression... Ces spécificités se traduisent par une chimiodiversité étonnante du milieu marin, dont un grand nombre de métabolites secondaires présentent des structures originales et de puissantes activités biologiques.

Les organismes marins sont une source de molécules bioactives relativement peu explorée dont certaines pourraient connaître un avenir pharmaceutique majeur.<sup>1</sup> Plus de 13,000 molécules ont déjà été purifiées et identifiées à partir d'algues, de microorganismes et d'invertébrés marins. Les recherches en chimie marine se sont rapidement développées parallèlement à l'évolution des technologies permettant l'exploration du milieu marin, mais aussi des méthodes de détection et d'analyse des molécules. Ces recherches ont pris leur essor avec la découverte dans les années 50 des premiers médicaments d'origine marine, la spongomydine et la spongouridine de l'éponge des Caraïbes *Tethya crypta*, qui ont ensuite donné lieu à la synthèse de différents dérivés toujours commercialisés comme l'AZT (Zidovudine<sup>®</sup>), premier médicament anti-sida (Retrovir<sup>®</sup>), l'acyclovir (Zovirax<sup>®</sup>), médicament important pour le traitement de l'herpès, ou encore des antitumoraux majeurs.

De nouvelles molécules ont récemment été mises sur le marché, plusieurs sont en cours de développement dans des domaines d'applications variés (inflammation, cancer, sida, système nerveux).

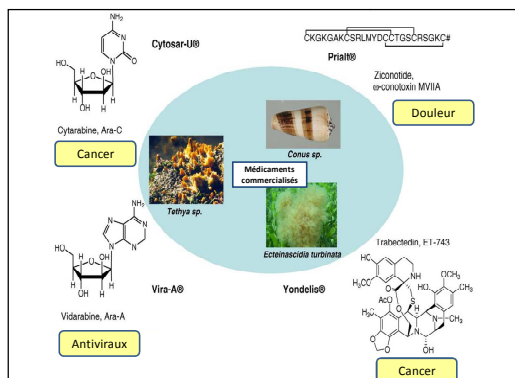
Le hasard et la constitution de collections d'extraits d'une grande diversité reste à la base de ces recherches, dans la mesure où il n'existe pas d'utilisation humaine connue comme pour les plantes. L'évolution technologique des méthodes de criblage à haut débit et analytique vers la miniaturisation permet d'explorer un plus grand nombre d'organismes avec un impact minime sur le milieu. Ces molécules souvent complexes doivent être simplifiées et améliorées par la chimie (i.e. la bryostatine<sup>2</sup>) afin de ne garder que l'essentiel et en simplifier la synthèse et donc en optimiser la production, ce qui est l'étape décisive dans le développement d'un produit : ceci représente un travail d'équipe considérable de chimie de synthèse et de modélisation.



simplification chimique de la bryostatine (antitumoral)

*Source mais rarement ressource!* Devant la difficulté à synthétiser des molécules souvent complexes et la difficulté à puiser dans le milieu naturel, la recherche sur les microorganismes est en plein essor : localement, certains milieux extrêmes comme le kopara ont été étudiés pour la production de polymères d'intérêt biomédical et environnemental, et certaines molécules sont déjà produites en Polynésie française à partir de microorganismes locaux montrant ainsi la réalité du potentiel de l'archipel. Les invertébrés marins eux-mêmes représentent un vivier de micro-organismes encore peu exploré.

Cette recherche est avant tout une recherche pluridisciplinaire, qui va de l'exploration du milieu sous-marin (bio-prospection) et l'établissement d'inventaire du patrimoine naturel marin, à la synthèse chimique en passant par la systématique, la microbiologie, la biologie cellulaire et moléculaire et la pharmacologie. Elle s'intègre parfaitement dans les actions proposées lors du « Ruahatu » ou Grenelle de la mer en Polynésie française, comme par exemple mieux connaître la biodiversité marine, en particulier dans les lagons et sur la pente externe (zone 0-80m), valoriser les résultats de la recherche en créant une dynamique d'innovation. Outre cet aspect thématique, ces travaux fédèrent le regroupement d'équipes pluridisciplinaires au niveau local avec le Centre Polynésien de Recherche sur la Biodiversité Insulaire et les programmes qui y sont menés, et au niveau national le GdR BioChiMar (Biodiversité et Chimiodiversité Marines), le plus souvent en interaction avec les partenaires économiques.



exemples de médicaments obtenus à partir de molécules issues d'invertébrés marins<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Mayer, AMS et al., The odyssey of marine pharmaceuticals : a current pipeline perspective. *Trends in Pharmacol.Sci.* , 2010, **31**, 255-265.

<sup>2</sup> Paterson I., Anderson E.A., the renaissance of natural products as drugs candidate, *Science*, 2005, **310**, 451-452

#### OBJECTIFS :

L'objectif de ce colloque est de *couvrir toutes les étapes depuis la bioprospection, l'extraction de molécules marines jusqu'à leur valorisation pharmacologique*. Les thèmes abordés couvrent :

- les différentes sources de molécules bioactives, depuis la bioprospection, l'extraction, les méthodes de purification, de dérégulation et les méthodes d'identification des molécules
- l'évaluation biologique sur modèles enzymatiques, cellulaires et animaux de pathologies humaines,
- la grande diversité d'applications biomédicales, cosmétiques, et autres.
- les problèmes d'approvisionnement et de protection des ressources biologiques, les aspects de protection de l'environnement liés aux récoltes, la problématique de la propriété intellectuelle,
- les méthodes de valorisation, la création de start-ups de biotechnologie.

#### RESULTATS ATTENDUS EN TERMES DE VALORISATION ET DE DEVELOPPEMENT DURABLE :

- création d'une dynamique d'innovation
- création de partenariats publics-privés et privés-privés
- montage de projets

#### PARTICIPANTS :

une soixantaine de personnes sont attendues : chercheurs des différents instituts et université, partenaires économiques, scientifiques, décideurs

#### 2011, L'ANNEE DE L'OUTRE-MER :

Afin d'étendre ce projet à l'outre mer français, largement tourné vers la connaissance de son patrimoine marin et de ses ressources, ce projet sera diffusé vers les communautés scientifiques et partenaires économiques concernés des autres départements et pays d'outre mer.

#### PROGRAMME :

Ce séminaire fait intervenir des spécialistes reconnus de la recherche publique et privée. Il vise à montrer la réalité de la valeur des molécules marines en termes pharmaceutique et cosmétique, mais aussi de l'importance de la préservation et de l'étude de l'environnement marin, source de futurs médicaments et autres produits à haute valeur ajoutée.

Cette réunion sera bien sûr ouverte à la communauté scientifique et privée travaillant sur la biodiversité terrestre : seule la source de molécules est différente mais stratégies, méthodes et problèmes à résoudre sont proches.

1. les sources traditionnelles et innovantes de molécules bioactives: invertébrés (éponges, ascidies, bryozoaires, etc...), mais aussi les microorganismes (bactéries libres ou associées aux invertébrés, champignons, cyanobactéries, etc...)
2. Les biotoxines : outils et médicaments
3. Les molécules bioactives: extraction, purification, identification, problèmes de redondance, bases de données chimiques. Problèmes de production et de ré-approvisionnement, aquaculture, etc...
4. les tests d'évaluation biologiques: tests enzymatiques (kinases, protéases, canaux ioniques, récepteurs membranaires, etc...), tests cellulaires (prolifération, mort cellulaire, activités antibiotiques, antivirales, 'high content screening', etc...), tests animaux (zebrafish, drosophile, etc...).
5. criblage: 'low throughput' vs 'high throughput', automatisation, gestion des données, sélection de hits,

6. chimie médicinale : synthèse d'analogues et dérivés, cristallisation, modélisation moléculaire, etc...

7. valorisation 1: "les molécules bioactives, une raison de plus pour protéger et étudier la biodiversité". Réserves de biodiversité et aquaculture? Les problèmes de l'approvisionnement.

8. valorisation 2: de la molécule purifiée à la drogue clinique, un long chemin semé d'embûches. Les étapes de l'évaluation préclinique et clinique des molécules.

9. valorisation 3: propriété intellectuelle, brevets et licences.

10. valorisation 4: industrie pharmaceutique: des start-ups de biotechnologie aux multinationales pharmaceutiques, l'industrie cosmétique.). Les entreprises pourront présenter des affiches.

#### JOURNEE PEDAGOGIQUE :

Une journée de séminaires à l'université est prévue avec les étudiants intéressés. Cette journée sera suivie d'une conférence grand public.

#### COMITE D'ORGANISATION :

CNRS : L. Meijer, A. Al Mourabit, S. La Barre  
IFREMER : J. Guezennec  
IRD : C. Debitus  
UBO : E. Deslandes

#### CONTACTS :

Cécile Debitus,  
IRD Tahiti, +689 47 42 03, cecile.debitus@ird.fr

Laurent Meijer,  
CNRS Roscoff, +33 (0)2 98 29 23 39, meijer@sb-roscoff.fr

Stéphane La Barre,  
CNRS Roscoff, +33 (0)2 98 29 23 61, labarre@sb-roscoff.fr

Jean Guezennec,  
Ifremer – Plouzane, +33(0)2 98 22 45 26 jguezen@ifremer.fr