

Un nouvel agent anticancéreux provenant des éponges de mer

Des scientifiques de l'université Harvard sont parvenus à synthétiser en laboratoire l'halichondrine B, une molécule très complexe, produite naturellement par les éponges de mer et qui possède une action anticancéreuse exceptionnelle.



Un grand nombre de médicaments couramment utilisés aujourd'hui proviennent, d'une façon ou d'une autre, de la nature. On n'a qu'à penser à l'aspirine, dérivée de l'écorce de saule, et qui est devenue le médicament le plus vendu de l'histoire depuis sa commercialisation en 1899. Ou encore à l'artémisine, isolée elle aussi de l'écorce d'un arbre (qinghao) et qui s'est imposée comme un traitement efficace contre la malaria. C'est également vrai en ce qui concerne le cancer, où plus de 60 % des médicaments de chimiothérapie encore utilisés en clinique proviennent directement de sources végétales (taxol, vincristine, vinblastine) ou ont servi de point de départ pour la fabrication de dérivés encore plus performants (etoposide, irinotecan, docetaxel). Tous ces médicaments reflètent la grande diversité de molécules thérapeutiques présentes dans la nature, produites par les enzymes de plantes, de même que l'ingéniosité des humains à identifier ces molécules et à les utiliser pour guérir les maladies qui nous affligent.

ANTICANCÉREUX MARINS

Plusieurs observations réalisées au cours des dernières années

suggèrent que les animaux marins anciens sont une autre source potentielle de médicaments. C'est notamment le cas des éponges de mer, l'ancêtre commun à tous les animaux vivants actuellement sur la planète (1). Bien que très primitifs (les éponges sont de simples colonies de cellules qui vivent ensemble, sans organes différenciés et avec un système nerveux peu développé), ces animaux ont élaboré au cours de l'évolution un arsenal assez impressionnant de molécules (plus de 6500 répertoriées à ce jour, dont plusieurs totalement inconnues dans le monde terrestre) pour se protéger des virus, champignons et prédateurs présents dans leur environnement.

En 1986, un groupe de scientifiques japonais rapportait l'identification de 8 composés anticancéreux isolés à partir de *Halichondria okadae*, une éponge très répandue sur la côte Pacifique du Japon (2). Nommées halichondrines, ces molécules possèdent une très forte action anticancéreuse lorsque testées sur des modèles animaux, une activité due à leur capacité à inhiber la formation des microtubules, une structure essentielle à la division des cellules. Bien que

d'autres agents anticancéreux ciblent également ces microtubules (paclitaxel et vinblastine, entre autres), il fut montré qu'une des halichondrines (l'halichondrine B) était encore plus efficace et pourrait donc s'avérer un outil très intéressant pour le traitement du cancer.

PRODUCTION À GRANDE ÉCHELLE

Malgré son énorme potentiel, on ne connaît toujours pas l'efficacité clinique de l'halichondrine B chez les patients en raison de la difficulté à isoler et à fabriquer les quantités de molécules nécessaires pour la réalisation d'essais cliniques.

L'halichondrine B est une molécule extrêmement complexe contenant 31 centres chiraux, c'est-à-dire des points où l'orientation des atomes dans l'espace est asymétrique, ce qui en théorie peut donner naissance à 4 milliards de formes distinctes de la molécule lors d'une synthèse en laboratoire. Jusqu'à présent, la seule synthèse réussie de la molécule nécessitait une certaine de réactions chimiques et ne permettait que de récolter quelques milligrammes, une quantité nettement insuffisante pour tester son efficacité.

Grâce à de nouveaux réactifs permettant d'améliorer l'efficacité des réactions chimiques impliquées dans la synthèse de molécules complexes, une équipe de chimistes de l'Université Harvard vient de rapporter la synthèse de plus de dix grammes de l'halichondrine B (3). Avec une pureté de 99,8 % et un processus qui respecte les bonnes pratiques de fabrication (*good manufacturing practices*) exigées pour l'industrie pharmaceutique, la molécule peut donc être testée chez les humains et un essai clinique de Phase I est déjà en cours au Japon. Trente ans plus tard, on saura donc enfin si nos plus vieux ancêtres, les éponges de mer, peuvent contribuer à notre lutte au cancer.

(1) Feuda R. Improved modeling of compositional heterogeneity supports sponges as sister to all other animals. *Curr Biol.* 2017; 27: 3864-3870.

(2) Hirata Y et D Uemura. Halichondrins—antitumor polyether macrolides from a marine sponge. *Pure & Appl. Chem.* 1986; 58: 701-710.

(3) Kawano S et coll. A landmark in drug discovery based on complex natural product synthesis. *Sci Rep.* 2019; 9: 8656.

**Richard
Béliveau**

Docteur en biochimie
Collaboration spéciale

