

## Les sucres de l'extrême pour la médecine de demain

Colliec-Jouault Sylvia <sup>1</sup> :

<sup>1</sup> IFREMER, Lab Ecosyst Microbiens & Mol Marines Biotechnol, Nantes, France.

### Abstract :

À la fin des années 1980, l'Ifremer a initié des recherches sur les micro-organismes des écosystèmes hydrothermaux océaniques profonds. Parmi les échantillons prélevés – environ 1330 isolats –, des bactéries productrices de biopolymères d'intérêt biotechnologique, comme des exopolysaccharides (EPS) et des polyhydroxyalcanotes (PHA), ont été identifiées. De genres connus, elles appartiennent à des espèces ignorées jusqu'alors (*Alteromonas infernus*, *Alteromonas macleodii* subsp. *fijiensis* biovar *deepsane* ou *Vibrio diabolicus*).

### Les EPS bactériens

Ces nouvelles bactéries marines mésophiles (poussant à des températures modérées) produisent des EPS dotés de structures originales. Chaque souche dite EPS+ excrète dans leur milieu de culture un EPS majoritaire particulier. Ces hétéropolysaccharides anioniques de haut poids moléculaire contiennent, pour la plupart, un fort taux d'acides uroniques et portent des groupes sulfate, lactate et/ou pyruvate. Le premier *Vibrio* à avoir été isolé des abysses, *V. diabolicus*, fabrique un EPS linéaire dont l'unité répétitive à quatre sucres ressemble à celle de l'acide hyaluronique. Celui produit par *A. infernus* présente une structure très complexe avec de nombreux branchements : son unité répétitive est constituée de neuf oses et porte un groupe sulfate.

Chaque EPS, caractérisé par son unité répétitive, est unique et offre des propriétés biologiques qui lui sont propres. Ces propriétés peuvent être encore optimisées par des modifications spécifiques notamment l'ajout de groupes sulfate. Ainsi, les EPS dépolymérisés (de poids moléculaire plus faible) et sur-sulfatés constituent une nouvelle classe de molécules dites « GAG-mimétiques ».

Les glycosaminoglycanes (GAG) sont des polysaccharides et des composants macromoléculaires essentiels pour réguler différentes fonctions cellulaires (prolifération, différenciation, adhérence, migration...) des tissus animaux. Ils présentent des structures variées – sulfatées ou non. Depuis le début des années 1990, ils sont étudiés afin de participer à des protocoles thérapeutiques, notamment en médecine réparatrice.

L'optimisation – majoritairement réalisée par voie chimique – d'EPS bactériens en « GAGmimétiques » suggère que ces sucres des abysses peuvent se substituer avantageusement aux GAG d'origine animale déjà commercialisés (comme les héparines) (2). D'autant que leur origine bactérienne présente un grand avantage sur les GAG d'origine animale : elle permet de contrôler totalement leur production et d'éviter – contrairement aux sources animales – la présence d'agents pathogènes (prions ou virus...).

---

### **Un avenir pour la médecine régénérative**

Afin de répondre à des normes de plus en plus drastiques, des bioprocédés plus respectueux de l'environnement se développent. La voie enzymatique peut parfois se substituer à la voie chimique pour modifier – dépolymériser, sulfater ou N-désacétyler – les molécules. La spécificité des enzymes de dépolymérisation (les glycoside-hydrolases ou polysaccharide

lyases) et de fonctionnalisation (sulfotransférases, N-désacétylases) permettra, quand ces enzymes seront actives sur les EPS, [AV1]d'obtenir des dérivés d'EPS sur mesure.

Les polysaccharides bactériens devraient dans le futur détrôner ceux d'origine animale dans des applications santé. Des études récentes ont montré que les GAG-mimétiques issus d'*A. infernus* favorisaient de manière stable la différenciation de cellules souches en cellules spécifiques d'un tissu (comme les cellules du cartilage) grâce à leur action sur les facteurs de croissance (3). Leur utilisation par le clinicien pour réparer des tissus est envisageable d'ici quelques années notamment pour produire en routine du tissu cartilagineux à partir de cellules souches mésenchymateuses issues du tissu adipeux de donneurs (4).

#### Remerciements:

Christine Delbarre-Ladrat, Corinne Siquin et Agata Zykwska pour leur participation à ces recherches.

#### Références:

- (1) Guézennec J (2002) *J Ind Microbiol Biot* 29, 204-8
- (2) Senni K *et al.* (2011) *Marine Drugs* 9, 1664-81
- (3) Merceron C *et al.* (2012) *Stem cells* 30, 471-80
- (4) brevet (EP11305306 du 18/03/2011 ; PCT/EP2012/054654 du 16/03/2012)

Modifications chimiques et enzymatiques des EPS: la transformation des EPS en GAG-mimétiques peut nécessiter de les dépolymériser, de les sulfater ou de les N-désacétyler.

