

Les animaux venimeux marins: source de nouveaux médicaments?

Aude Violette



Laboratoire Atheris
Plan-les-Ouates, Suisse



PlongePLO - 24 septembre 2012 - Slide 1

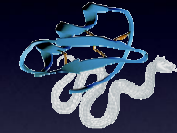
© Atheris Laboratories

Problem solvers Innovation Expertise Quality Delivery Team player Worldwide network

Du Venin au Médicament ?

des ressources naturelles au service de la santé

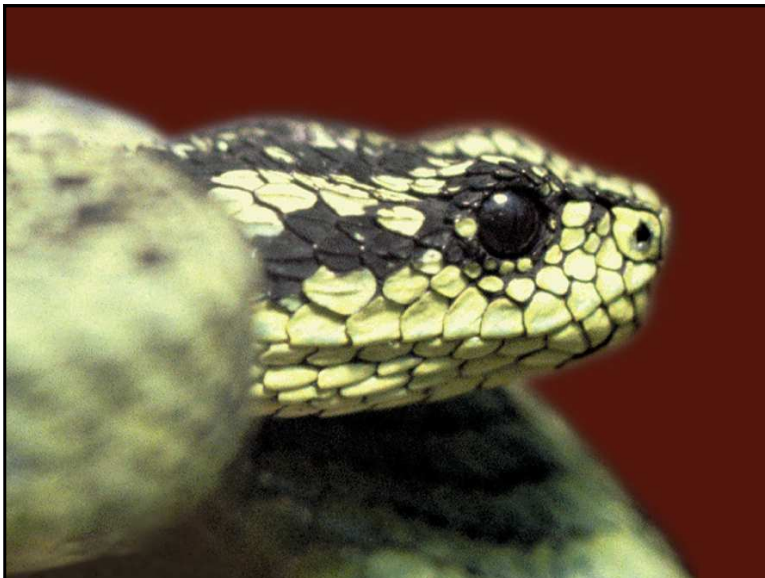
- * Présentation des laboratoires Atheris
- * Animaux venimeux et envenimations
- * Venins: composition et mode d'action
- * Du venin au médicament: découverte de principes actifs
- * CONCO - Un projet de Venomique pour la santé



PlongePLO - 24 septembre 2012 - Slide 2

© Atheris Laboratories

Problem solvers Innovation Expertise Quality Delivery Team player Worldwide network



Une PME familiale

Atheris: une petite entreprise dynamique



- * Fondée en Janvier 1995 par Dr. Reto Stöcklin
- * Basée à Genève, Suisse
- * Pas une start-up
- * Croissance organique
- * Environnement convivial & high tech
- * Services analytiques
- * Lead discovery & optimisation



PlongePLO - 24 septembre 2012 - Slide 4

© Atheris Laboratories

Problem solvers Innovation Expertise Quality Delivery Team player Worldwide network

Atheris Laboratories

Mass Spectrometry

Drug Discovery

Proteomics

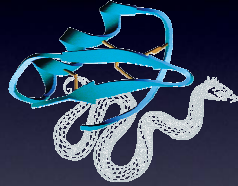
Toxinology

Consulting

Biocomputing

Protein Chemistry

Pharmacokinetics



www.atheris.com - www.melusine.com



PlongePLO - 24 septembre 2012 - Slide 5

© Atheris Laboratories

Problem solvers Innovation Expertise Quality Delivery Team player Worldwide network

Les Animaux Venimeux & Leurs Venins



PlongePLO - 24 septembre 2012 - Slide 6

© Atheris Laboratories

Problem solvers Innovation Expertise Quality Delivery Team player Worldwide network

Aspects Cliniques

- * Effets Neurotoxiques
- * Effets Hémotoxiques
- * Effets Cytotoxiques
- * Réactions allergiques



PlongePLO - 24 septembre 2012 - Slide 7

© Atheris Laboratories

Problem solvers Innovation Expertise Quality Delivery Team player Worldwide network

Puissance des Venins

1 g. de venin brut ... peut tuer (souris)

- * Serpent Taipan (0.12 g.) * 500 millions
- * Serpent Tigre (0.035 g.) * 423 millions
- * Cobra (0.169 g.) * 100 millions



PlongePLO - 24 septembre 2012 - Slide 8

© Atheris Laboratories

Problem solvers Innovation Expertise Quality Delivery Team player Worldwide network

Puissance des Toxines

1 g de toxine purifiée... peut tuer (souris)

- | | |
|----------------------------------|-----------------|
| * Toxine botulique (bactérie) | * 200 milliards |
| * Palytoxine (anémone) | * 335 millions |
| * Batrachotoxine (grenouille) | * 25 millions |
| * Taipoxine (Taipan) | * 25 millions |
| * Tetrodotoxine (divers animaux) | * 5.5 millions |
| * Saxitoxine (moule) | * 5.5 millions |
| * Cyanure de sodium | * 5'000 |



PlongePLO - 24 septembre 2012 - Slide 9

© Atheris Laboratories

Problem solvers Innovation Expertise Quality Delivery Team player Worldwide network



Crotalus atrox rattlesnake (USA)



PlongePLO - 24 septembre 2012 - Slide 10

© Atheris Laboratories

Problem solvers Innovation Expertise Quality Delivery Team player Worldwide network



Crotalus atrox rattlesnake bite



PlongePLO - 24 septembre 2012 - Slide 11

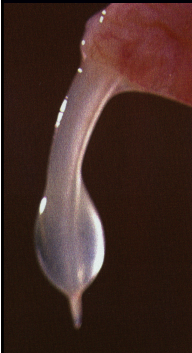
© Atheris Laboratories

Problem solvers Innovation Expertise Quality Delivery Team player Worldwide network

Juste quelques gouttes...

et 2 questions importantes:

- * Qu'est-ce qui fait autant de dégâts ?
- * Comment utiliser ce potentiel destructeur d'une façon constructive ?



PlongePLO - 24 septembre 2012 - Slide 12

© Atheris Laboratories

Problem solvers Innovation Expertise Quality Delivery Team player Worldwide network

La question du jour:



?



PlongePLO - 24 septembre 2012 - Slide 13

© Atheris Laboratories

Problem solvers Innovation Expertise Quality Delivery Team player Worldwide network

Conus geographus



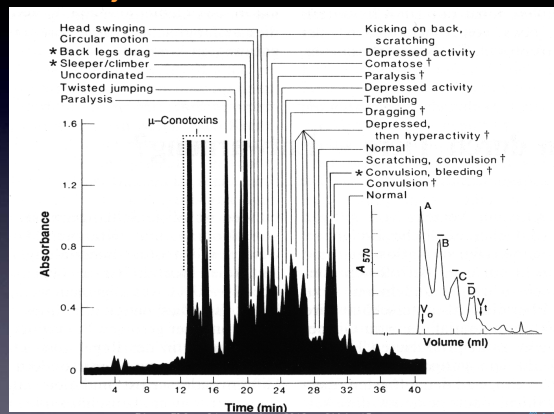
PlongePLO - 24 septembre 2012 - Slide 14

© Atheris Laboratories

Problem solvers Innovation Expertise Quality Delivery Team player Worldwide network

Les Venins: une Mine d'Or ?

Injections chez la souris



PlongePLO - 24 septembre 2012 - Slide 15

© Atheris Laboratories

Problem solvers Innovation Expertise Quality Delivery Team player Worldwide network

Les Venins: une Mine d'Or ?

Biofluides complexes et très concentrés

- * **Protéines:** protéases et autres enzymes
- * **Toxines:** canaux ioniques et récepteurs
- * **Peptides:** inhibiteurs, activateurs, hormones
- * **Autre:** polyamines, alcaloïdes, ions...
- * **Microbes:** beaucoup de souches différentes



PlongePLO - 24 septembre 2012 - Slide 16

© Atheris Laboratories

Problem solvers Innovation Expertise Quality Delivery Team player Worldwide network

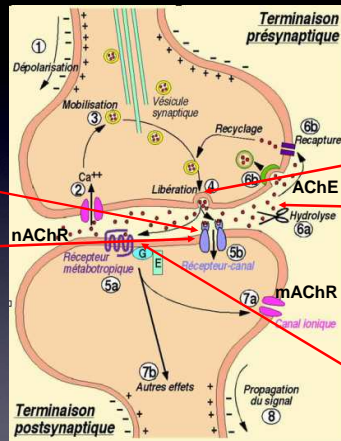
Transmission Cholinérique



α -neurotoxins



α -conotoxins



PLA2 neurotoxins



Fasciculins

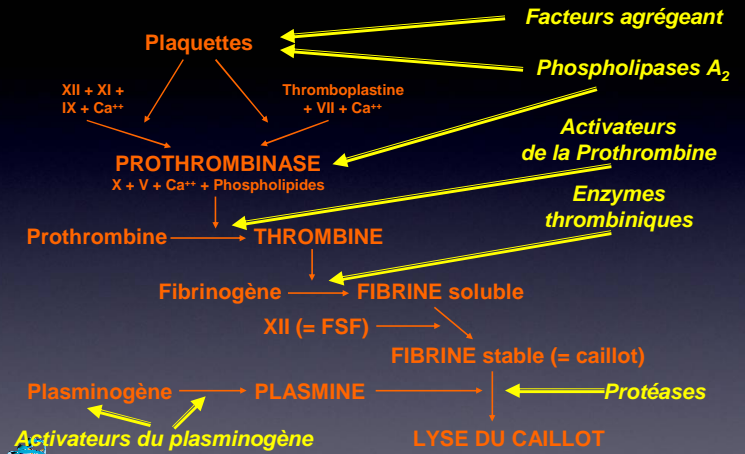
Muscarinic toxins (MTXs)

PlongePLO - 24 septembre 2012 - Slide 17

© Atheris Laboratories

Problem solvers Innovation Expertise Quality Delivery Team player Worldwide network

Coagulation Sanguine



PlongePLO - 24 septembre 2012 - Slide 18

© Atheris Laboratories

Problem solvers Innovation Expertise Quality Delivery Team player Worldwide network

Avantages des Produits issus des venins

petites toxines peptidiques & mini-proteins

- * Cibles: Forte spécificité
- * Efficacité: Forte affinité
- * Stabilité: Haute stabilité
- * Immunogénicité: Faible (repliement)
- * Toxicité: Faible (dégradation en ac. aminés)
- * Marketing: Faible coût de production relatif (faible quantité requise)

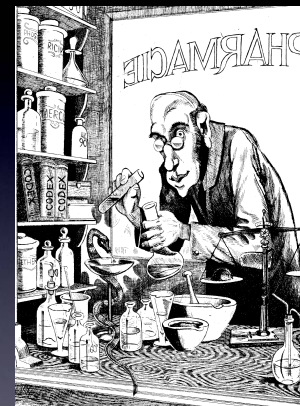


PlongePLO - 24 septembre 2012 - Slide 19

© Atheris Laboratories

Problem solvers Innovation Expertise Quality Delivery Team player Worldwide network

Potentiel Biomedical des Venins



- * Outils de recherche
- * Outils Pharmacologiques
- * Outils Diagnostiques
- * Médicaments potentiels



PlongePLO - 24 septembre 2012 - Slide 20

© Atheris Laboratories

Problem solvers Innovation Expertise Quality Delivery Team player Worldwide network

Venins animaux

Quelques exemples - success stories

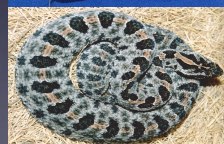
* **Capoten / Captopril:**
Hypertension, BMS (BPP)
Bothrops jararaca



* **Aggrastat / Tirofiban:**
Anticoagulant, Merck (RGD)
Echis carinatus



* **Integrilin / Eptifibatide:**
Anticoagulant, COR (KGD)
Sistrurus miliarius barbouri



PlongéPLO - 24 septembre 2012 - Slide 21

© Atheris Laboratories

Problem solvers Innovation Expertise Quality Delivery Team player Worldwide network

Venins animaux

Quelques exemples - success stories

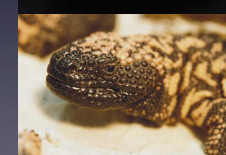
* **Angiomax / Bivalirudin:**
Anticoagulant, The Medicines
Company (Hirudin)
Hirudo medicinalis



* **Prialt / Ziconotide:**
Antalgique, Elan (MVIIa)
Conus magus



* **Byetta / Exenatide:**
Diabète, Amylin (GLP-1)
Heloderma suspectum



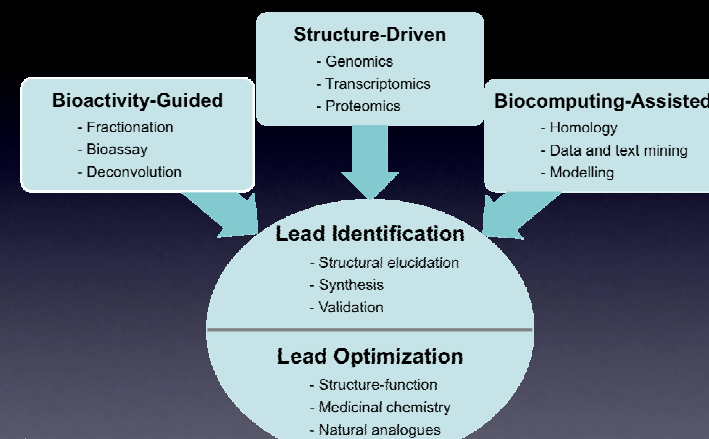
PlongéPLO - 24 septembre 2012 - Slide 22

© Atheris Laboratories

Problem solvers Innovation Expertise Quality Delivery Team player Worldwide network



La « triple approche »



PlongéPLO - 24 septembre 2012 - Slide 24

© Atheris Laboratories

Problem solvers Innovation Expertise Quality Delivery Team player Worldwide network

Développés par la Nature

millions de peptides naturels bioactifs



- **Cones:**
 - 55 Million d'années
 - 800 espèces
 - Plus de 400'000 peptides



- **Scorpions:**
 - 450 Million d'années
 - 1'400 espèces
 - Plus de 700'000 peptides/proteins



- **Serpents:**
 - 25 to 60 Million d'années
 - 2'500 espèces
 - Plus de 500'000 peptides/proteins



- **Araignées:**
 - 400 Million years
 - 40'000 species
 - Plusieurs millions de composants actifs

- **Insectes, anémones de mer, méduses...**



PlongePLO - 24 septembre 2012 - Slide 25

© Atheris Laboratories

Problem solvers Innovation Expertise Quality Delivery Team player Worldwide network

Lead Discovery



Les animaux inventeurs de médicaments?



- * 100'000 espèces animales venimeuses



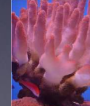
- * 10'000'000 biomolécules



- * Conçues / modelées par la Nature



- * Million d'années d'évolution



- * Efficaces & sélectives

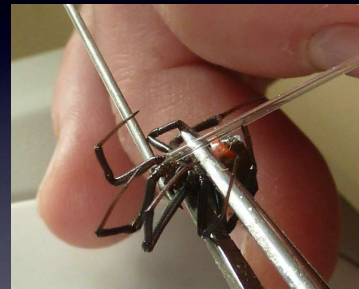


PlongePLO - 24 septembre 2012 - Slide 26

© Atheris Laboratories

Problem solvers Innovation Expertise Quality Delivery Team player Worldwide network

Venins naturels, virtuels et synthétiques



PlongePLO - 24 septembre 2012 - Slide 27

© Atheris Laboratories

Problem solvers Innovation Expertise Quality Delivery Team player Worldwide network

CONCO : the Cone Snail Genome Project for Health



Conus consors

www.conco.eu

Film présentation CONCO

www.toxinomics.org



PlongeP10 - 24 septembre 2012 - Slide 29

© Atheris Laboratories

Problem solvers Innovation Expertise Quality Delivery Team player Worldwide network

20 Partenaires

P1: Atheris Laboratories	Reto Stöcklin & Philippe Favreau
P2: The Toxinomics Foundation	Dietrich Mebs & George Miljanich
P3: University of Frankfurt	Silke Kauferstein
P4: CEA-Saclay	Denis Servent & Frédéric Ducancel
P5: CNRS Gif-sur-Yvette	Jordi Molgo & Evelyne Benoit
P6: IFREMER Montpellier	Evelyne Bachère
P7: The J. Craig Venter Institute, USA	Tim Stockwell
P8: Skuld-Tech, Montpellier	David Piquemal
P9: University of Patras	Paul Cordopatis
P10: University of Geneva	Oliver Hartley
P11: Axxam, Milano	Sabrina Corazza
P12: University of Tel Aviv	Dalia Gordon & Michael Gurevitz
P13: PharmaLinks, Glasgow	Alan Harvey
P14: University of Jena	Stefan Heinemann
P15: Josef Stefan Institute, Ljubljana	Igor Krizaj
P16: Academy of Sciences, Bratislava	Katarina Billikova & Jozef Simuth
P17: University of Leuven	Jan Tytgat
P18: University of Utrecht	Rolf Boelens
P19: University of Tartu	Maido Remm
P20: R&D Management, Zürich	Andrea Degen



PlongeP10 - 24 septembre 2012 - Slide 30

© Atheris Laboratories

Problem solvers Innovation Expertise Quality Delivery Team player Worldwide network

10 Work-Packages

WP01: Coordination & scientific management	Reto Stöcklin
WP02: Sampling & biodiversity	Evelyne Bachère
WP03: Genomics & transcriptomics	Frédéric Ducancel
WP04: Natural library	Philippe Favreau
WP05: Synthetic library	Oliver Hartley
WP06: Bioassays & lead identification	Evelyne Benoit
WP07: Lead optimisation & SAR	Paul Cordopatis
WP08: Pre-clinical & drug development	George Miljanich
WP09: Database & biocomputing	Maido Remm
WP10: IP strategy, development & valorisation	Dietrich Mebs

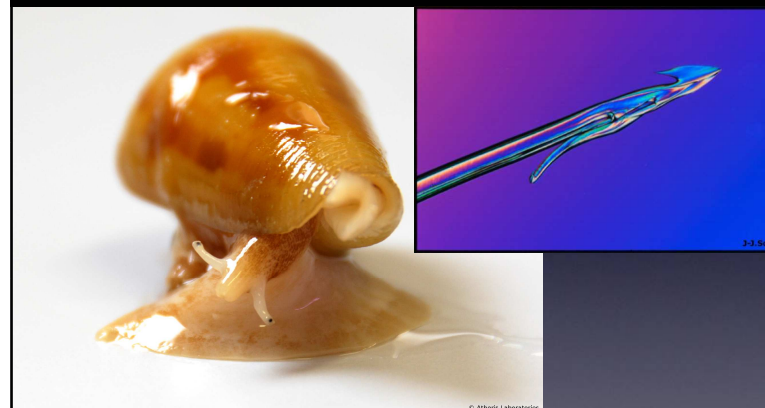


PlongeP10 - 24 septembre 2012 - Slide 31

© Atheris Laboratories

Problem solvers Innovation Expertise Quality Delivery Team player Worldwide network

Un prédateur terrifiant...




PlongeP10 - 24 septembre 2012 - Slide 32

© Atheris Laboratories

Problem solvers Innovation Expertise Quality Delivery Team player Worldwide network


Capture 3D
www.toxinomics.org



PlongePLO - 24 septembre 2012 - Slide 33

Problem solvers Innovation Expertise Quality Delivery Team player Worldwide network

© Atheris Laboratories





Coral reef, New Caledonia. Picture by Reto Stöcklin, (c) Atheris Laboratories 2008



PlongePLO - 24 septembre 2012 - Slide 34

Problem solvers Innovation Expertise Quality Delivery Team player Worldwide network



© Atheris Laboratories



PlongePLO - 24 septembre 2012 - Slide 35

Problem solvers Innovation Expertise Quality Delivery Team player Worldwide network

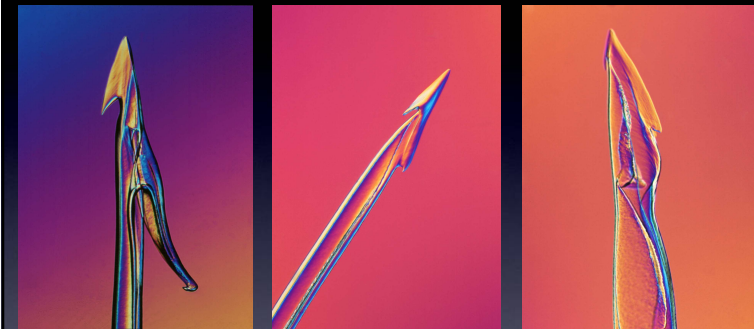
© Atheris Laboratories



PlongePLO - 24 septembre 2012 - Slide 36

Problem solvers Innovation Expertise Quality Delivery Team player Worldwide network

© Atheris Laboratories



C. striatus

C. textile

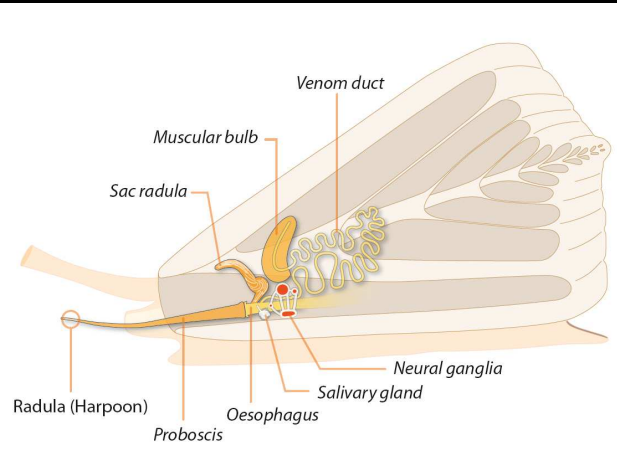
C. pulicarius



PlongePLO - 24 septembre 2012 - Slide 37

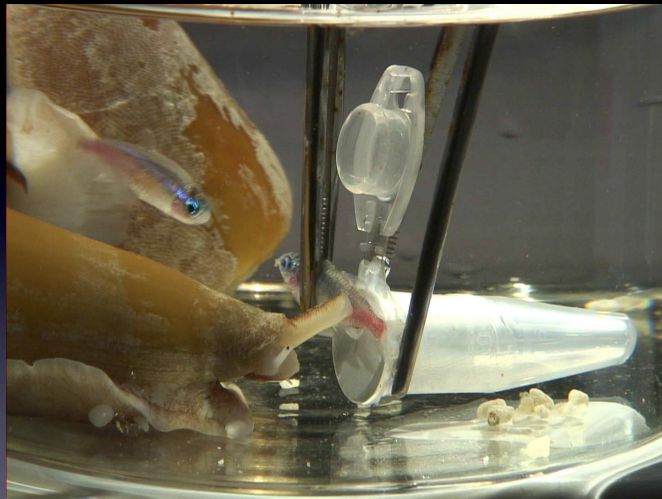
© Atheris Laboratories

Communication & Education



PlongePLO - 24 septembre 2012 - Slide 38

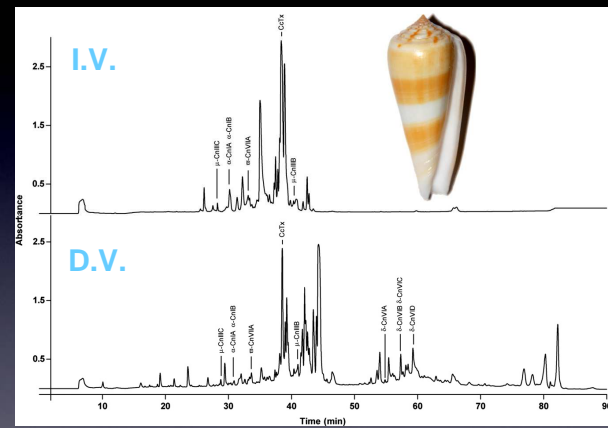
© Atheris Laboratories



PlongePLO - 24 septembre 2012 - Slide 39

© Atheris Laboratories

Venin "injectable" ou "dissequé"

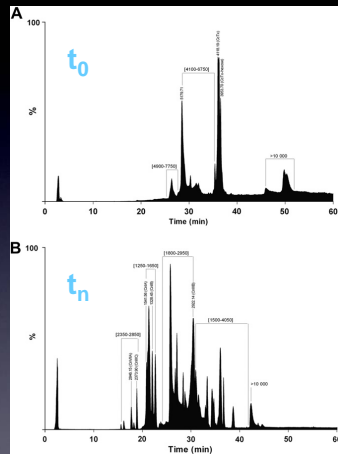


Blass D, Dutertre S, Gerbault A, Menou JL, Offord R, Favreau P, Stocklin R. Comparative proteomic study of the venom of the piscivorous cone snail *Conus corsus*. J Proteomics 2009;72:210-8.

PlongePLO - 24 septembre 2012 - Slide 40

© Atheris Laboratories

Intra-Specimen



Duterte S, Bias D, Stocklin R, Favreau P. Dramatic intraspecimen variations within the injected venom of *Conus corsicus*: an unexpected contribution to venom diversity. *Toxicon* 2010.

PlongePLO - 24 septembre 2012 - Slide 41

© Atheris Laboratories



Problem solvers Innovation Expertise Quality Delivery Team player Worldwide network

Diversité des composés identifiés

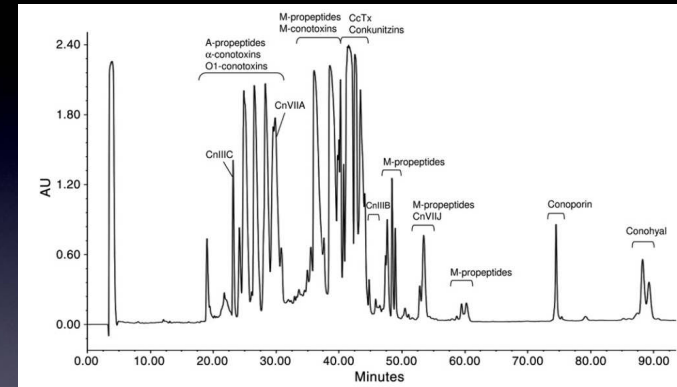


Fig. 1 - Typical UV (214 nm) chromatogram of pooled milked venom of *C. corsicus*.

PlongePLO - 24 septembre 2012 - Slide 42

© Atheris Laboratories

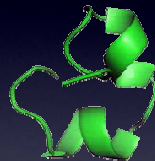


Problem solvers Innovation Expertise Quality Delivery Team player Worldwide network

Caractéristiques de la XEP-018

modulateur sélectif des canaux Na^+ musc.

- Haute stabilité
- Forte efficacité (nM)
- Activité longue
- Complètement réversible
- Bloque contraction musculaire
- 1'000x actif que la procaine ou la lidocaïne



PlongePLO - 24 septembre 2012 - Slide 43

© Atheris Laboratories



Problem solvers Innovation Expertise Quality Delivery Team player Worldwide network

Cnidaires

- * Anémones
- * Coraux
- * Méduses

Anticoagulant *Aurelia aurita*



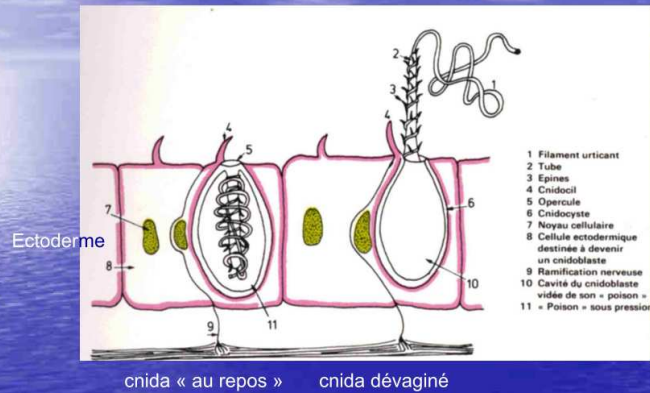
PlongePLO - 24 septembre 2012 - Slide 44

© Atheris Laboratories



Problem solvers Innovation Expertise Quality Delivery Team player Worldwide network

Schéma des nématocytes



Le nématocyte est une cellule sensorielle et sécrétrice.

La décharge du nématocyste

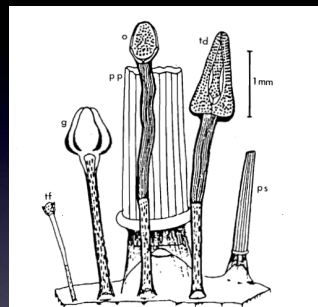
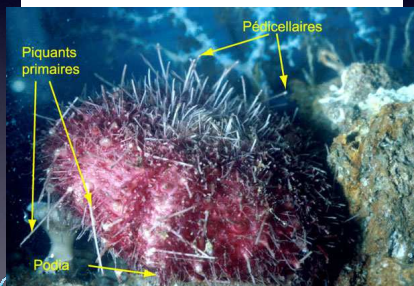
- La décharge du nématocyste est conduite par la haute pression interne hydrostatique de la capsule de 15 mégapascals (~150 atmosphères), qui cause l'éversion du tubule avec des accélérations pouvant atteindre 40 000 g.
- C'est l'un des évènements les plus rapides en biologie (3 millisecondes).

Holstein & Tardent, *Science*, 1984

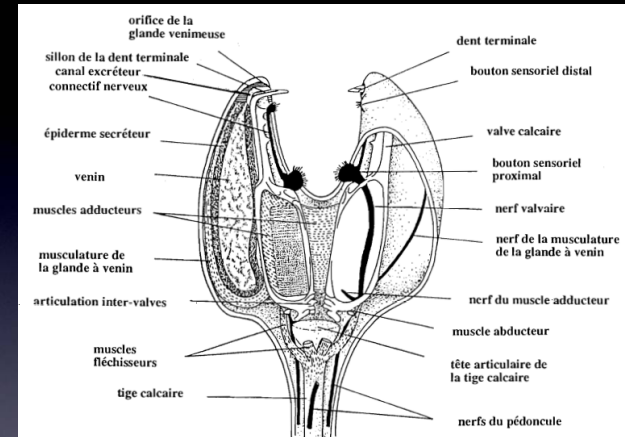
Echinodermes

LES PRINCIPAUX APPENDICES D'UN TEST D'OURSIN

(*Echinus sphaera*)



g = pédicellaire globifère o = pédicellaire ophicéphale
 tf = pédicellaire trifolié td = pédicellaire tridactyle
 pp = piquant primaire ps = piquant secondaire



www.echinodermes.org

Poissons

* Vives


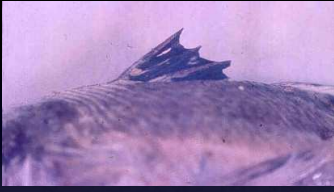
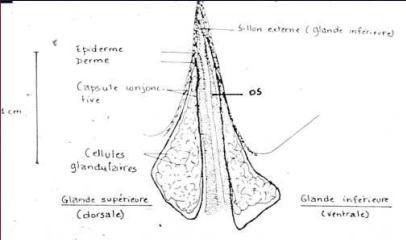




FIGURE 2 : SCHEMA D'UN
AIGUILLON OPERCULAIRE (en vue latérale)

Plongée10 - 24 sept

Problem solvers Innovation Expertise



www.mnhn.fr

Publique: formation continue

NE découverte et protection du milieu marin en plongée

Semaine sur les animaux venimeux marins

15 janvier 2012

Participants
Formateurs et amateurs de plongée sous-marine

Lieu
Auditorium de la Grande Galerie de l'Évolution
36 rue Geoffroy Saint-Hilaire - 75005 Paris

Dates
14 et 15 janvier 2012

Horaires
De 8h45 à 18h
(prolongation le samedi 14 janvier jusqu'à 22h)

Coût
100€ par participant
(comprenant le document d'accompagnement, la participation aux frais d'organisation, les pauses-café et l'apéritif du samedi soir)

Date de clôture des inscriptions
6 janvier 2012 (nombre de participants limité)

Pour toute correspondance et inscriptions
MUSEUM NATIONAL D'HISTOIRE NATURELLE
Dicap - Service des formations - case postale 135
37, rue Cuvier - 75231 Paris Cedex 05
T. 01 40 79 48 85 - 56 87 - F. 01 40 79 38 87
frenel@mnhn.fr - lengelle@mnhn.fr
www.mnhn.fr

Programmation
delacote@mnhn.fr - T. 01 40 79 54 11

découverte & protection du milieu marin en plongée

16^e ÉDITION



Initiation à l'approche naturaliste du milieu marin et sensibilisation à sa protection.

Muséum national d'Histoire naturelle-organise, 14 et 15 janvier 2012, deux journées de découverte milieu marin et de sensibilisation à sa protection plongée sous-marine.

La formation est dirigée par Alain Couët, Professeur Muséum, Président de Colimpha, Association française des plongeurs scientifiques et Président Comité National de la Plongée Scientifique.

Public
Amateurs, responsables ou animateurs de sections locales en club qui, curieux de la vie sous-marine, souhaitent approfondir leurs connaissances du milieu et mieux le faire apprécier et mieux le préserver.

Contenus
Découvrir ou redécouvrir divers paysages sous-marins en milieu tempéré (Manche, Atlantique, Méditerranée) et en milieu tropical, sous leurs différents aspects.

Objectifs
Comprendre la vie sous-marine et les relations bi-flore après les avoir observées plus en détail. Prendre conscience des contraintes naturelles et aussi humaines, auxquelles est soumis le milieu marin. Mobiliser et responsabiliser les plongeurs à la façon respectueuse du milieu marin.

Organisation
Journées plénières avec des exposés, largement suivis et présentés par des spécialistes scientifiques d'horizons différents.

Travaux en petits groupes pour un approfondissement des connaissances.

Échanges entre les chercheurs et les animateurs plongés. Des expériences vécues sous la mer, parfois surprenantes, voire insolites, vers un complément plus responsable du plongeur.

Prolongation de cette immersion dans le milieu le week-end 14 janvier, par la projection d'un film suivie d'un débat avec les intervenants.

samedi 14 janvier		dimanche 15 janvier	
8 h 45	Accueil	9 h	Les poissons du coralligène par P. Louisy
9 h 15	Mot de bienvenue	9 h 45	Plongée au cœur d'un point chaud de la biodiversité marine par N. Bailly
9 h 30	Les biodiversités marine et terrestre : quelles différences ? par G. Beauf	10 h 30	Pause café
10 h 30	Pause café	10 h 45	Comme dans un magasin de porcelaines... par W. Robert
10 h 45	La sixième extinction dans les océans, mythe ou réalité ? par P. Bouchet	11 h 30	Participer à la science : quel de nos sous-marins ? par P. Louisy, O. Huetard, P. Noël
11 h 30	Les toxines marines par A. Couët, M. Geyffon, M. Guillaume	12 h 15	Déjeuner libre
12 h 30	Déjeuner libre	14 h	Les merveilleuses crottes sous-marines... actuelles et fossiles ! par G. Breton
14 h	La bioluminescence par F. Chevalier	14 h 30	ATELIERS
14 h 45	Le coralligène, trésor de la biodiversité marine des régions tempérées par N. Améziane, J. Domart-Coulon, J.-G. Harmelin, P. Noël, C. Perrette	<ul style="list-style-type: none"> • Regards croisés et points sur les Échinodermes par N. Améziane et V. Maran • Recenser les poissons de nos côtes ? Fish-Web Forum, Hops-ATLAS et autres projets de science participative par P. Louisy • Étymologie et biologie : plongez dans les racines ! par G. Breton et A. Prouzet • Les récifs artificiels : le cas de l'immobilier sous-marin par J.-G. Harmelin • Nouvelle classification des espèces : pourquoi sommes-nous aussi des poissons osseux ? par N. Bailly 	
15 h 45	Pause café	16 h 15	Pause café
16 h	Le coralligène (suite)	16 h 30	Atmosphère, océan et climat par J.-M. Verstraete
16 h 45	Incrovables invertébrés marins par S. Weinberg	17 h 15	Nouvelles collections de la science par F. Allanic, G. Breton, A. Couët, J.-G. Harmelin, P. Louisy, P. Noël
18 h 15	Film, suivi d'un débat	18 h	Fin
20 h	Apéritif		

Merci !



PlongePLO - 24 septembre 2012 - Slide 53

© Atheris Laboratories

Problem solvers Innovation Expertise Quality Delivery Team player Worldwide network