

LES BÉNÉFICES CACHÉS DU VENIN DE POISSON : VERS DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS ?

Mônica Lopes-Ferreira^{**}, Geonildo Rodrigo Disner[†], Maria Alice Pimentel Falcão[†] et Carla Lima[†]

Groupe de recherche sur l'immunorégulation du Laboratoire de Toxicologie Appliquée (CeTICs/FAPESP), Institut Butantan, São Paulo, Brésil

[†]Ces auteurs ont contribué de manière égale à ce travail.

Chaque jour, les scientifiques font des découvertes qui contribuent à améliorer la santé et le bien-être des êtres humains. De nombreux médicaments sont découverts dans la nature, comme les toxines animales. Nous avons décidé d'étudier un poisson appelé *Thalassophryne nattereri* (le poisson crapaud tacheté) et nous avons découvert qu'une petite molécule contenue dans le venin de ce poisson, appelée *TnP*, peut aider à la réparation des organes et des tissus endommagés. Cependant, avant qu'une molécule puisse être utilisée chez les êtres humains, elle doit être testée sur des animaux de laboratoire. Ces tests sont appelés essais précliniques et sont une étape indispensable pour indiquer qu'un traitement est sans danger et peut être ensuite testé chez les humains. Nous avons testé la *TnP* sur le poisson zèbre et avons montré qu'elle n'avait pas d'effets toxiques sur le développement de ce poisson. À l'avenir, les scientifiques pourront poursuivre leurs recherches sur la *TnP* et, espérons-le, en faire un jour un médicament pour aider des milliers de personnes dans le monde qui souffrent de maladies inflammatoires.

CERTAINS POISSONS SONT TOXIQUES.

Sais-tu qu'il existe de nombreuses espèces de poissons venimeux ? Aurais-

INFLAMMATION. Réponse du système immunitaire de l'organisme pour combattre une infection. Elle est caractérisée par quatre éléments : chaleur, douleur, rougeur et gonflement.

MALADIE INFLAMMATOIRE. Maladie qui se caractérise par une forte inflammation. Elle peut toucher différents organes et tissus du corps humain comme, par exemple, le système nerveux ou le système digestif.

tu pensé que le venin de l'un de ces poissons contient une substance capable de traiter les **maladies inflammatoires** ? C'est vrai ! Le venin présent dans les poissons venimeux est un mélange de nombreuses molécules. Ces molécules importantes permettent aux poissons de se défendre contre leurs ennemis (d'autres animaux qui veulent les manger) et de défendre le territoire où ils vivent, en faisant fuir les envahisseurs.

Thalassophryne nattereri est le nom scientifique d'un poisson venimeux d'eaux chaudes comme celles du Brésil, à l'origine de nombreux incidents impliquant des pêcheurs et des amateurs de bronzage. On le trouve principalement dans les régions du nord et du nord-est du Brésil et il est communément appelé niquim, ou poisson-crapaud tacheté. Le niquim est un petit poisson, mesurant environ 15 cm de long ; il passe la plupart de son temps enfoui dans le sable, dans des eaux saumâtres (légèrement salées), là où les rivières rejoignent la mer. Ce poisson venimeux possède quatre épines, une de chaque côté du corps et deux sur le dessus. Ces épines sont creuses et lorsqu'on les presse, le poison des glandes à venin s'en échappe (Figure 1).

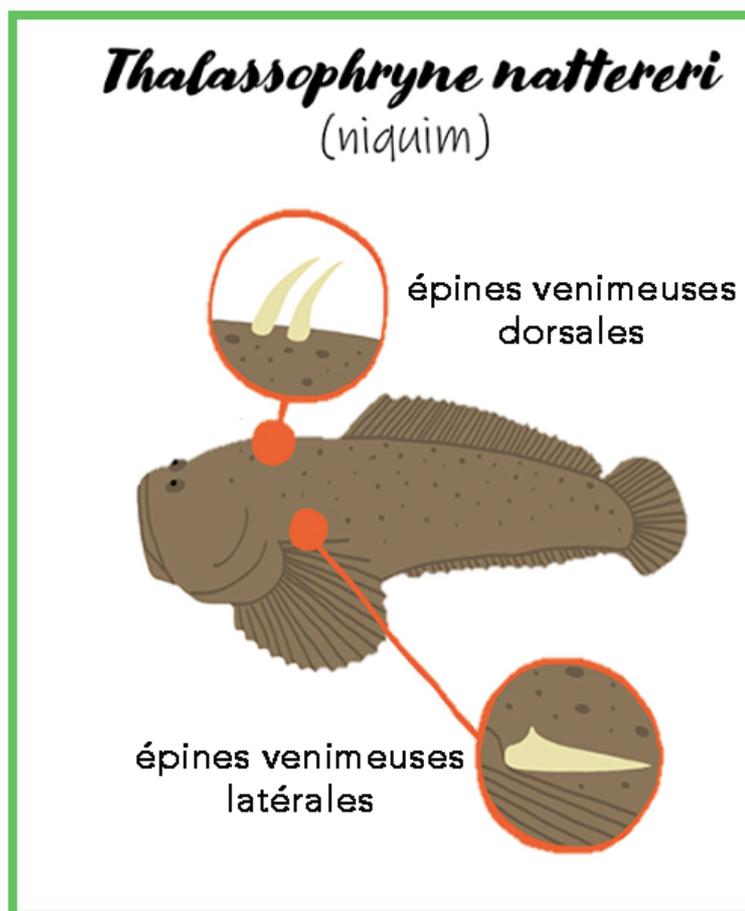


Figure 1. Le poisson *Thalassophryne nattereri*, communément appelé niquim au Brésil, possède un système venimeux composé de quatre épines creuses (comme des aiguilles) : deux sur le dessus du corps et une de chaque côté. Les épines sont reliées à des glandes qui produisent le venin et se trouvent à la base des nageoires. Lorsqu'une personne touche ce poisson avec ses mains ou marche dessus, les épines pénètrent dans la peau. Cela exerce une pression sur les glandes à venin, qui libèrent alors le poison dans le corps de la personne.

TISSU NÉCROTIQUE. Mort de la plupart ou de la totalité des cellules d'un tissu en raison d'une maladie, d'une blessure ou d'un défaut d'approvisionnement en sang.

NATTECTINE. Protéine isolée du venin du niquim. Elle se lie aux molécules de sucre et est impliquée dans l'inflammation.

NATTÉRINES. Nouvelles protéines découvertes dans le venin du niquim, ce sont les protéines les plus abondantes dans ce venin et les principales responsables des symptômes qu'il provoque chez l'humain.

PEPTIDE. Courte chaîne de petites unités appelées acides aminés. Les acides aminés sont les constituants des protéines, ces molécules qui assurent de nombreuses fonctions essentielles chez les organismes.

TnP. *Thalassophryne nattereri* peptide, un peptide découvert dans le venin du niquim et qui aide à traiter l'inflammation.

Des incidents peuvent se produire lorsque des personnes se promènent sur la plage au bord de l'eau, nagent dans la mer ou même lorsque les poissons se prennent dans des hameçons ou des filets de pêche. Si une personne marche sur un poisson ou touche accidentellement les épines, le poison est libéré et pénètre dans le corps. Ces incidents provoquent une douleur difficilement supportable, et la zone où le poison pénètre enfle et rougit. En une semaine, les **tissus** entourant la plaie deviennent **nécrotiques** et meurent [1].

Notre groupe de recherche étudie le niquim et son venin depuis 1996, et nous avons fait de nombreuses découvertes importantes. Nous avons été les premiers à identifier les principales molécules présentes dans le venin. Nous les avons nommées **nattectine** et **natterines**. Il y a cinq natterines différentes dans le venin, et une seule nattectine. Ensemble, ces molécules sont responsables de la douleur, de l'inflammation et de la nécrose des tissus qui se développent chez les humains ayant été en contact avec le venin du poisson. Il est intéressant de noter que nous avons récemment découvert que les natterines sont présentes dans de nombreux autres organismes (de nombreux poissons mais aussi des oiseaux, des insectes, des plantes etc.) et qu'elles ont pour fonction de les protéger [2].

UNE GRANDE DÉCOUVERTE !

Nous avons découvert une autre petite molécule importante dans le venin du niquim, un **peptide** que nous avons appelé **TnP**, pour *Thalassophryne nattereri* peptide. Contrairement aux natterines et à la nattectine, nous avons constaté que le TnP n'était pas impliqué dans les symptômes observés chez les personnes victimes du poison du niquim. En fait, nos études ont montré que le TnP bloque l'inflammation. Rappelons que l'inflammation est une réponse de l'organisme à des stimuli nocifs, à des maladies ou à des infections par des bactéries ou des virus par exemple. Le fait que le TnP bloque l'inflammation étant une découverte très intéressante, nous avons mené des études supplémentaires pour en savoir plus sur le TnP.

Tout d'abord, nous avons examiné l'effet du TnP sur les animaux. Nous avons commencé avec des souris et ces expériences nous ont permis de découvrir que le TnP diminue l'inflammation causée par deux maladies graves que l'on peut observer chez la souris mais surtout dont souffrent de nombreuses personnes dans le monde : l'asthme et la sclérose en plaques. L'asthme est une maladie du système respiratoire et la sclérose en plaques est une maladie qui affecte le système nerveux central. Le TnP s'est avéré efficace pour protéger la souris contre le développement de ces maladies, soulager les symptômes et ne pas provoquer d'effets secondaires.

DU LABORATOIRE AU MÉDICAMENT

Nos résultats nous ont confortés dans l'idée que le TnP pouvait être utilisé comme médicament pour traiter des processus inflammatoires, mais il

ÉTUDE PRÉCLINIQUE.

Recherche utilisant des animaux de laboratoire pour déterminer si un médicament, une procédure ou un traitement est suffisamment efficace et sûr pour être testé sur des volontaires humains.

fallait d'abord étudier sa sécurité - pour qu'une substance devienne un médicament, il faut prouver qu'elle est sans danger pour l'être humain. Ce premier test de sécurité, appelé **étude préclinique**, est également réalisé sur des animaux de laboratoire. L'étude préclinique est une étape essentielle dans le développement d'un nouveau médicament (Figure 2).

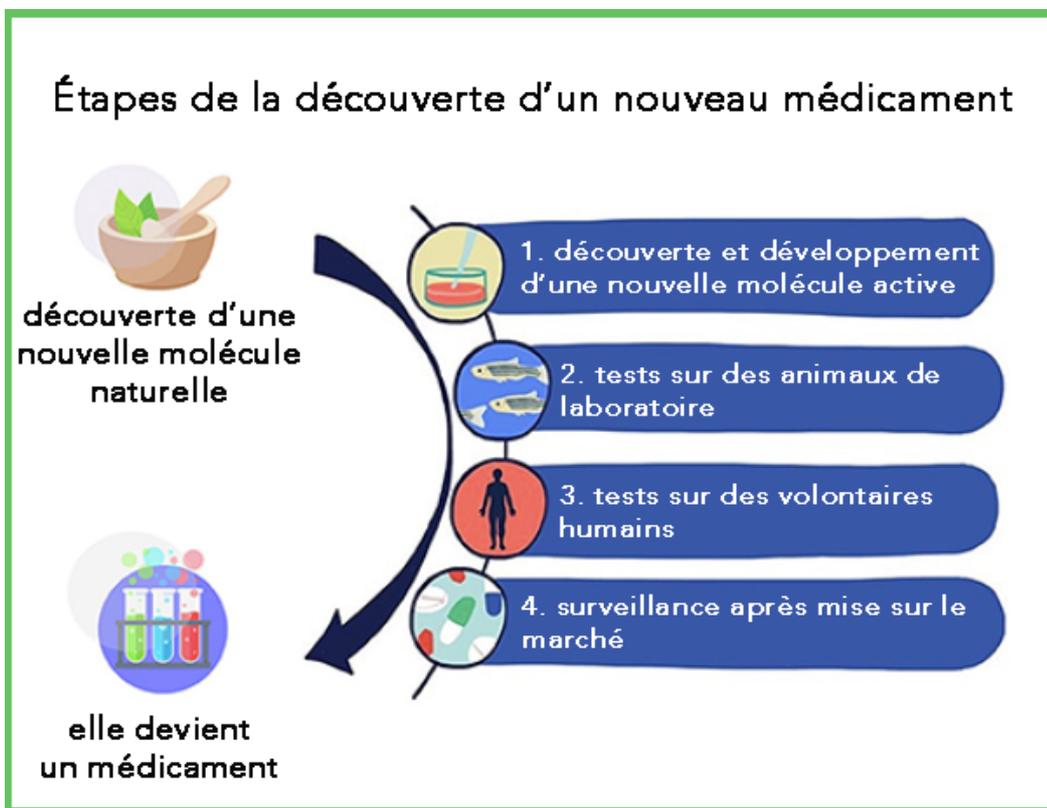


Figure 2. Découverte d'un nouveau médicament. **1.** Des expériences en laboratoire permettent de purifier et identifier cette molécule et de montrer son activité. **2.** La nouvelle molécule est testée sur des animaux de laboratoire (comme le Poisson zèbre ou la Souris domestique) afin de vérifier qu'elle ne présente pas de danger pour la santé et qu'elle est efficace pour traiter des maladies. **3.** Si c'est bien le cas, la nouvelle substance peut être testée sur des volontaires humains. **4.** Une fois que le médicament a passé les tests avec succès et qu'il est disponible dans les pharmacies, il fait l'objet d'une surveillance continue afin de déceler tout type de problème chez les personnes qui l'utilisent.

Pour notre étude préclinique, nous avons utilisé le Poisson zèbre, un petit poisson originaire d'Asie du Sud qui partage 70 % de ses gènes avec l'être humain et qui est actuellement largement utilisé comme animal de laboratoire expérimental pour le développement de médicaments [3]. Le Poisson zèbre présente de nombreux avantages, notamment une croissance rapide, un **embryon** et une **larve** transparents et une petite taille [4].

EMBRYON. L'embryon est le premier stade de développement d'un organisme, de la première division de l'œuf jusqu'à la formation des organes.

LARVE. Deuxième stade de développement, le stade larvaire du Poisson zèbre débute lorsque le jeune poisson quitte l'œuf et qu'il commence à nager.

LE TnP EST SÛR ET EFFICACE

Pour garantir l'innocuité du TnP (le fait qu'il n'a pas d'effets nuisibles), nous avons d'abord exposé des groupes d'embryons de Poisson zèbre à différentes doses de TnP. Nous avons surveillé les embryons/larves tous les jours pendant 4 jours afin de détecter d'éventuels défauts de développement. À titre de comparaison, nous avons examiné un autre groupe d'embryons de poissons non exposés au TnP (Figure 3).

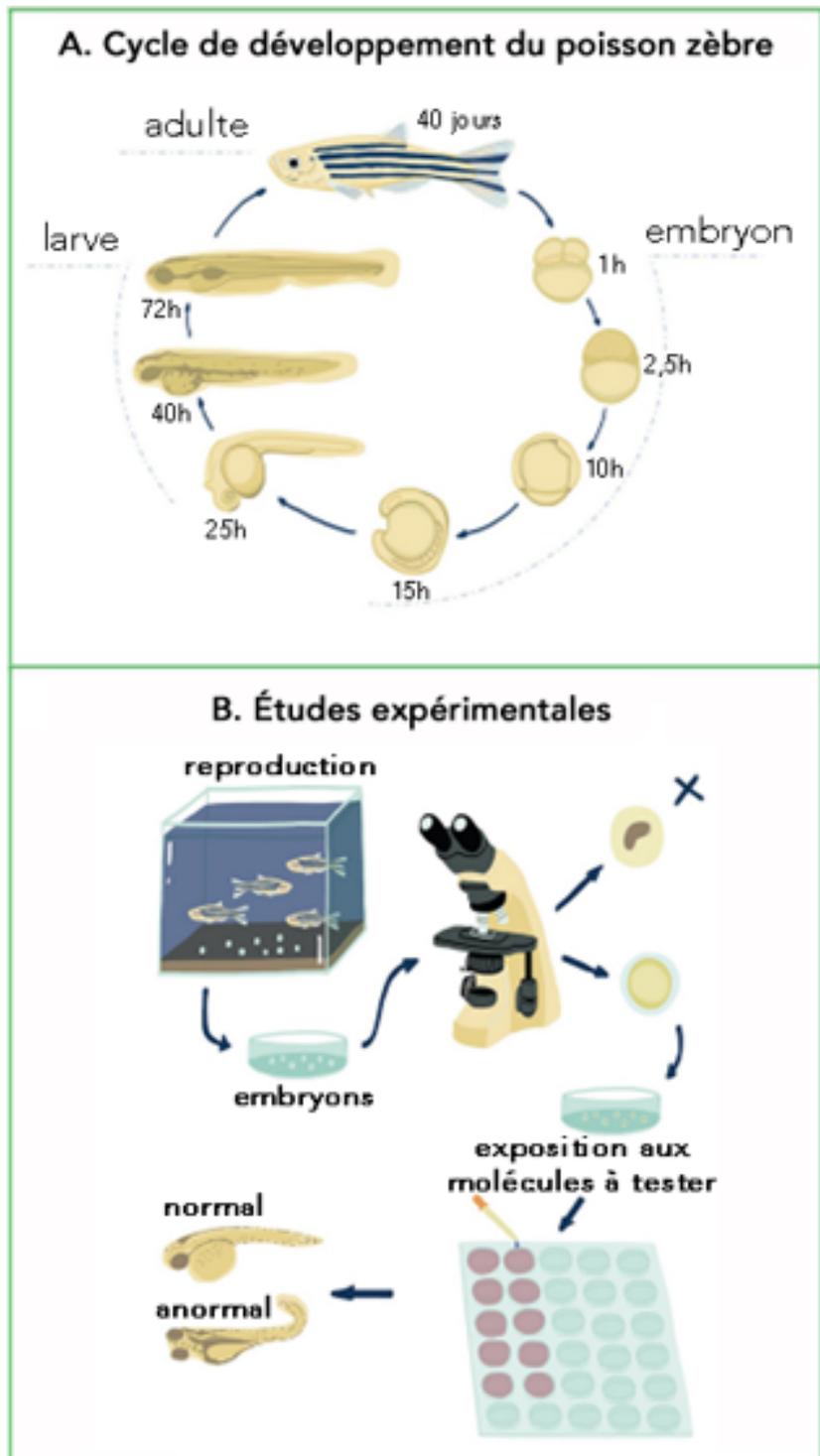


Figure 3. (A) Le développement du Poisson zèbre est très rapide. Il grandit autant en un jour qu'un bébé humain en un mois. La plupart des organes sont fonctionnels 72 heures après la fécondation. (B) Comme les embryons et les larves de Poisson zèbre sont presque transparents, les chercheurs peuvent examiner le développement de leurs organes internes pour rechercher d'éventuels effets toxiques dus aux médicaments d'essai. Le Poisson zèbre est un vertébré : ses muscles, son sang, ses reins et ses yeux présentent de nombreuses caractéristiques communes avec ceux des humains. ce qui fait du poisson zèbre un bon modèle pour l'étude de certaines maladies humaines.

Nous avons ensuite vérifié que les cœurs des larves de poisson zèbre battaient correctement, que les larves nageaient normalement et que leurs cerveaux étaient bien développés [5]. Tous ces tests ont confirmé que le TnP ne provoque pas de lésions cardiaques ou cérébrales chez les embryons qui y ont été exposés.

CONCLUSION

Nos études nous ont permis de conclure que le TnP, une molécule issue du venin du niquim, est sûr et efficace et semble donc prometteur comme médicament pour le traitement de maladies humaines impliquant une inflammation, telles que l'asthme et la sclérose en plaques. La prochaine étape consiste à poursuivre les tests sur le TnP afin de mieux comprendre comment il contribue à la réponse immunitaire et de clarifier son mode d'action. À l'avenir, nous continuerons à travailler avec le TnP, en évaluant sa capacité à bloquer le processus inflammatoire d'autres maladies humaines importantes.

REMERCIEMENTS

Nous remercions la Fondation de Recherche de São Paulo (FAPESP) pour son soutien, notamment par l'intermédiaire du Centre des toxines, de la réponse immunitaire et de la signalisation cellulaire (CeTICS) (subventions #2013/07467-1 ; #2019/27677-7) et de son service de diffusion. Un grand merci également au personnel et aux collaborateurs de la Plateforme Zebrafish. Je remercie tout particulièrement les jeunes évaluateurs et les mentors pour leurs commentaires constructifs.

ARTICLE SOURCE

Batista-Filho, J., Falcão, M. A. P., Maleski, A. L. A., Soares, A. B. S., Balan-Lima, L., Disner, G. R., et al. 2021. Early preclinical screening using zebrafish (*Danio rerio*) reveals the safety of the candidate anti-inflammatory therapeutic agent TnP. *Toxicol. Rep.* 8:13–22. doi: 10.1016/j.toxrep.2020.12.004

RÉFÉRENCES

1. Lopes-Ferreira, M., Grund, L. Z., and Lima, C. 2014. *Thalassophryne nattereri* fish venom: from the envenoming to the understanding of the immune system. *J.Venom. Anim. Toxins Incl. Trop. Dis.* 20:35. doi: 10.1186/1678-9199-20-352.
2. Lima, C., Disner, G. R., Falcão, M. A. P., Seni-Silva, A. C., Maleski, A. L. A., Souza, M.M., et al. 2021. The Natterin protein family diversity : a review on phylogeny, structure, and immune function. *Toxins.* 13:538. doi: 10.3390/toxins130805383.
3. Howe, K., Clark, M. D., Torroja, C. F., Torrance, J., Berthelot, C., Muffato, M., et al. 2013. The zebrafish reference genome sequence and its relationship to the human genome. *Nature.* 496:498–503. doi: 10.1038/nature121114.
4. Novoa, B., and Figueras, A. 2012. Zebrafish: model for the study of inflammation and the innate immune response to infectious diseases. *Adv. Exp. Med. Biol.* 946:253–75. doi: 10.1007/978-1-4614-0106-3_155.
5. Batista-Filho, J., Falcão, M. A. P., Maleski, A. L. A., Soares, A. B. S., Balan-Lima, L., Disner, G. R., et al. 2021. Early preclinical screening using zebrafish

(Danio rerio) reveals the safety of the candidate anti-inflammatory therapeutic agent TnP. *Toxicol. Rep.* 8:13–22. doi: 10.1016/j.toxrep.2020.12.004

VERSION FRANÇAISE

Cet article d'accès libre est une traduction avec modifications d'un article publié par Frontiers for Young Minds (doi: 10.3389/frym.2023.892781 ; Lopes-Ferreira M, Disner GR, Falcão MAP and Lima C (2023) A Blessing in Disguise: From Fish Venom to Novel Medicines. *Front. Young Minds* 11:892781).

TRADUCTION : Jean-Yves Winum, IBMM, Université de Montpellier, France

ÉDITION : Catherine Braun-Breton, Association Jeunes Francophones et la Science

MENTOR SCIENTIFIQUE : Louis-David Beaulieu, Université du Québec à Chicoutimi

JEUNES EXAMINATEURS :

ÉCOLE SAINTE-THÉRÈSE, SAGUENAY, 9-10 ANS

Les élèves de la classe de 4e année de Mme Isabelle sont des jeunes québécois dynamiques, curieux et respectueux des autres et de la nature. Ils aiment la lecture, les jeux vidéos et le camping !

ARTICLE ORIGINAL (VERSION ANGLAISE)

SOUMIS le 9 Mars 2022 ; **ACCEPTÉ** le 17 Janvier 2023

PUBLIÉ EN LIGNE le 6 Février 2023.

ÉDITEUR : Didone Frigerio, Université de Vienne, Autriche

MENTORS SCIENTIFIQUES : Natalie M. Aguirre et Awani Bapat

CITATION : Lopes-Ferreira M, Disner GR, Falcão MAP and Lima C (2023) A Blessing in Disguise: From Fish Venom to Novel Medicines. *Front. Young Minds* 11:892781. doi: 10.3389/frym.2023.892781

DÉCLARATION DE CONFLIT D'INTÉRÊT.

Les auteurs déclarent que les travaux de recherche ont été menés en l'absence de toute relation commerciale ou financière pouvant être interprétée comme un conflit d'intérêt potentiel.

DROITS D'AUTEURS.

Copyright ©2023 Lopes-Ferreira, Disner, Falcão and Lima.

Cet article en libre accès est distribué conformément aux conditions de la licence Creative Commons Attribution (CC BY). Son utilisation, distribution ou reproduction sont autorisées, à condition que les auteurs d'origine et les détenteurs du droit d'auteur soient crédités et que la publication originale dans cette revue soit citée conformément aux pratiques académiques courantes. Toute utilisation, distribution ou reproduction non conforme à



ces conditions est interdite.

JEUNES EXAMINATEURS

ÉCOLE ÉLÉMENTAIRE COLLEGE HILLS, 8-9 ANS

Nous sommes un groupe d'élèves "doués et talentueux" de troisième année à l'école élémentaire College Hills à College Station, au Texas. Il s'agit d'un campus bilingue avec une longue histoire. Nous sommes un groupe diversifié d'amis qui aiment apprendre, relever des défis difficiles et s'amuser. Nous aimons les projets STEAM avec LEGO et nous adorons le chocolat ! Nous avons appris beaucoup en lisant cet article et nous nous sommes amusés à partager nos idées. Nous aimerions recommencer !

VEDANT, 8 ANS

J'aime jouer avec les Legos et Minecraft. J'aime poser des questions et explorer ce qui m'entoure. Je suis toujours curieux.

AUTEURS

MÔNICA LOPES-FERREIRA

Mônica est biologiste et titulaire d'un doctorat en immunologie de l'Université de São Paulo. Elle a fait des études postdoctorales en biochimie et en pharmacologie à l'Institut Butantan. En 2004, elle a rejoint l'Institut Butantan en tant que chercheuse scientifique et a commencé à étudier les poissons venimeux. Depuis 2010, elle est chercheuse principale dans le projet CEPID/FAPESP, et coordonne la Plateforme Zebrafish (Plataforma Zebrafish™). Mônica étudie les toxines des poissons venimeux et la réponse immunitaire et utilise le Poisson zèbre comme modèle pour étudier les risques liés à une contamination environnementale. Elle partage ses connaissances scientifiques avec le grand public par le biais de divers projets, dont beaucoup sont menés dans des écoles publiques et privées.
*monica.lopesferreira@butantan.gov.br

GEONILDO RODRIGO DISNER

Rodrigo est un biologiste brésilien titulaire d'un doctorat en génétique dont les recherches se sont concentrées sur l'étude de la manière dont les substances naturelles ou les contaminants chimiques affectent la santé des organismes, en particulier des poissons. Récemment, il s'est intéressé aux toxines animales et à leur rôle en tant que nouveaux médicaments, en utilisant principalement le Poisson zèbre comme modèle expérimental. Rodrigo est passionné par la nature et la vie sauvage et aime passer du temps à l'extérieur.

MARIA ALICE PIMENTEL FALCÃO

Maria est pharmacienne, diplômée de l'université fédérale d'Alagoas, où elle a obtenu une maîtrise en sciences de la santé avec une spécialisation en pharmacologie clinique et en pharmacie clinique et hospitalière. Elle est titulaire d'un doctorat en sciences pharmaceutiques de l'université fédérale de Sergipe et de l'Institut Butantan. Elle a effectué des tests précliniques sur des Souris et des Poissons zèbres pour étudier la douleur,

l'inflammation, l'édition de gènes et la toxicité. Maria est actuellement pharmacienne au centre d'information sur les médicaments de l'hôpital clinique de l'école de médecine de l'université de São Paulo, où elle travaille dans le domaine de la santé fondée sur des données probantes, de la recherche clinique et du mentorat.

CARLA LIMA

Carla est pharmacienne, titulaire d'un doctorat en immunologie et d'un travail postdoctoral en pharmacologie à l'Université de São Paulo. Elle est chercheuse au Laboratoire de toxicologie appliquée depuis 2004 et cofondatrice et coordinatrice adjointe de la Plataforma Zebrafish™ depuis 2015. Elle effectue des recherches sur le développement de médicaments en association avec des industries pharmaceutiques brésiliennes, y compris des études précliniques utilisant des Souris et des Poissons zèbres. Ses recherches portent principalement sur l'utilisation des toxines de poisson comme outils moléculaires pour étudier les mécanismes des maladies inflammatoires chez les embryons de Poisson zèbre.