



HAL
open science

Les vecteurs peptidiques, GPS du principe actif

Didier Boturyn

► **To cite this version:**

Didier Boturyn. Les vecteurs peptidiques, GPS du principe actif. *L'Actualité Chimique*, 2021, chimobiologie, 468, pp.21-22. hal-03543006

HAL Id: hal-03543006

<https://hal.science/hal-03543006v1>

Submitted on 25 Jan 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Les vecteurs peptidiques, GPS du principe actif

Peptide vectors, GPS of the drug

Didier Boturyn, (Directeur de recherche CNRS), Univ. Grenoble Alpes, CNRS, Département de Chimie Moléculaire, UMR 5250, 38058 Grenoble cedex 9.

E-mail : didier.boturyn@univ-grenoble-alpes.fr

Avec l'émergence de la chémobiologie, l'exploration de certaines fonctions biologiques et notamment les phénomènes de reconnaissances cellulaires ont permis de synthétiser de nouveaux systèmes moléculaires conçus pour se diriger sélectivement vers une cible biologique (épitope, récepteur cellulaire, protéine circulante) à l'image de nos anticorps circulants.

Ainsi depuis deux décennies, les protocoles thérapeutiques en oncologie bénéficient de traitements plus ciblés "*targeted therapy*" améliorant le pronostic des patients. A l'instar des systèmes biologiques, les nouveaux composés moléculaires comportent un ou des éléments de reconnaissance, "assistant de navigation GPS", amenant le principe actif spécifiquement dans les cellules cancéreuses par exemple, en s'affranchissant ainsi d'une diffusion dans les cellules saines. Les éléments utilisés pour le ciblage tumoral permettent d'atteindre la zone tumorale par deux voies distinctes principalement : le ciblage passif bénéficiant d'une porosité au niveau du micro-environnement tumoral et qui utilise par exemple les nanoparticules, et le ciblage actif exploitant la surexpression de certaines protéines par la tumeur ou son environnement proche et qui utilise des anticorps monoclonaux ou autres molécules de ciblage. Le choix du système de ciblage va ainsi fortement dépendre de la cible.

Parmi les différents éléments de ciblage, les vecteurs peptidiques constituent une classe de molécule très attractive que ce soit pour leur accès facile par synthèse chimique, leurs propriétés intrinsèques compatibles avec le vivant ou leur coût de production inférieur à ceux des anticorps monoclonaux utilisés aujourd'hui pour certaines thérapies. A ce jour, de nombreux peptides de pénétrations cellulaires ("*cell-penetrating peptide*" - CPP) et ligands peptidiques ("*cell-targeting peptides*" - CTP) ont été développés notamment pour la délivrance de cargos, *e.g.* biomolécules (acides nucléiques, protéines) et drogues à des fins thérapeutiques, ou fluorophores et agents de contraste à des fins diagnostiques.⁽¹⁾ Une problématique concernant les CPPs est leur faible exploitation *in vivo* malgré leur fort potentiel *in vitro*. Leur nature polycationique leur confère une efficacité accrue pour délivrer des cargos au niveau cellulaire mais généralement de manière non-spécifique.

Pour pallier à ce problème, plusieurs approches ont été développées en exploitant les caractéristiques de certaines cellules cancéreuses, notamment la libération de métalloprotéases dégradant la matrice extracellulaire (MMP). Le groupe du Prof Roger Tsien a ainsi préparé des macromolécules peptidiques composées d'un CPP polycationique relié à un fragment peptidique polyanionique *via* une séquence peptidique sensible à une MMP. Ce composé inactif est activé après coupure enzymatique libérant le masque polyanionique (Figure 1-A).⁽²⁾ Une autre caractéristique tumorale qui a été exploitée pour activer un CPP est son environnement acide dû à une adaptation métabolique de la cellule cancéreuse libérant de l'acide lactique. De ce fait, considérant que les amides β -carboxyliques sont stables à pH neutre mais rapidement hydrolysées à pH acide pour régénérer les amines correspondantes, les résidus lysine de certains CPPs protégés par ces fonctions amide peuvent être déprotégés au niveau de la tumeur et déclencher la pénétration du CPP (Figure 1-B).⁽³⁾ D'autres stratégies ont été développées pour activer/libérer les CPPs sur le site tumoral telle que l'utilisation d'une source lumineuse qui peut engendrer la coupure d'un lien amide, ester ou carbamate.⁽⁴⁾

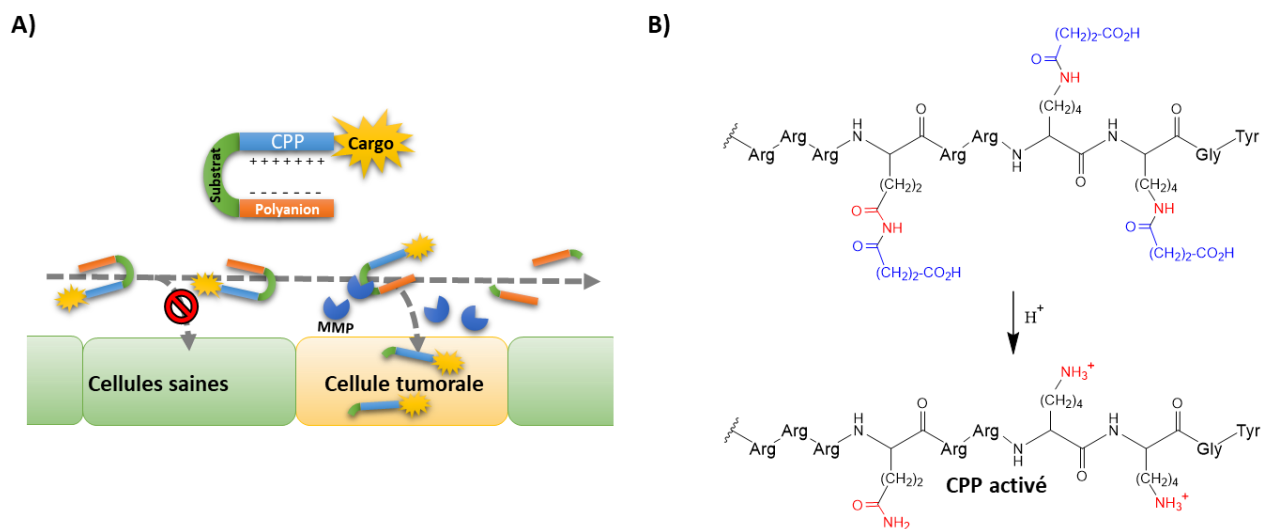


Figure 1. (A) Pénétration cellulaire d'un cargo induite par un CPP polycationique après coupure enzymatique de sa partie polyanionique par une MMP.⁽²⁾ (B) Activation d'un CPP par acidolyse au niveau du milieu tumoral.⁽³⁾

A contrario, les CTPs ou ligands peptidiques permettent d'adresser un cargo directement vers sa cible cellulaire. La sélectivité provient alors d'une surexpression d'un récepteur cellulaire présent au niveau de la tumeur et absent sur les tissus sains. Depuis une vingtaine d'années, quelques CTPs ont été développés.^(1a, 1c) Les plus exploités, suite aux travaux du groupe du Prof Erkki Ruoslahti,⁽⁵⁾ sont des peptides contenant la séquence "RGD" (-Arg-Gly-Asp-) qui permettent de cibler avec une très bonne efficacité et spécificité un récepteur transmembranaire, l'intégrine $\alpha_v\beta_3$, surexprimé au sein du microenvironnement tumoral. De

nombreux exemples ont été décrits dans la littérature avec beaucoup de développement visant à optimiser la sélectivité et l'affinité du motif de reconnaissance "RGD",⁽⁶⁾ et à concevoir des bras espaceurs (linkers) auto-immolables conçus pour contrôler la libération du cargo.⁽⁷⁾ Par ailleurs, des conjugués peptidiques présentant plusieurs ligands "RGD" confèrent une augmentation de l'affinité de liaison avec l'intégrine $\alpha_v\beta_3$ mais également une augmentation de l'internalisation dans la cellule cible, et par conséquent, peuvent améliorer le diagnostic par imagerie et/ou la régression tumorale.⁽⁸⁾

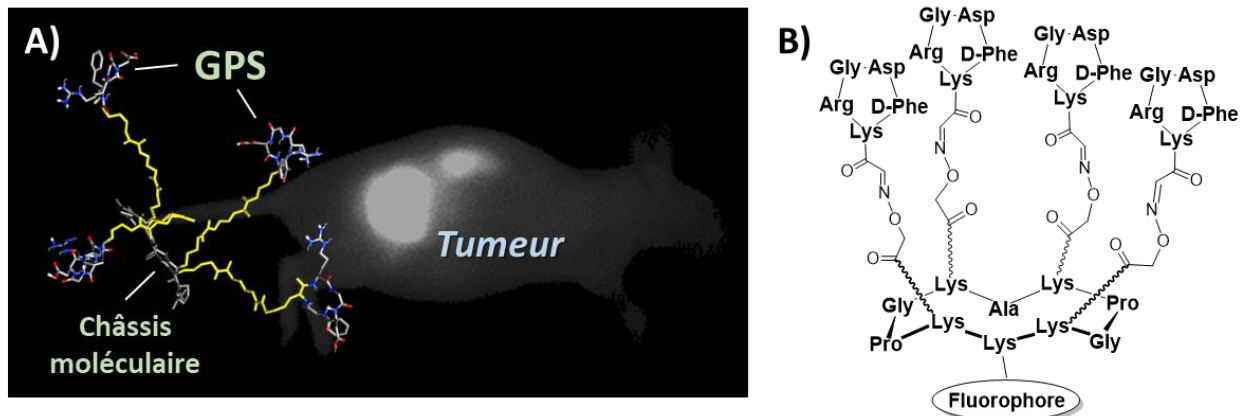


Figure 2. (A) Imagerie non-invasive à 5 h d'une souris nude porteuse d'une tumeur sous-cutanée IGROV1 et traitée par 10 nmol d'un vecteur peptidique tétra "RGD". (B) Structure d'un vecteur présentant 4 motifs "RGD".

Dans ce contexte, notre équipe a développé des macromolécules constituées d'un châssis moléculaire polyfonctionnel (cyclodécapeptide) pouvant présenter jusqu'à 4 ligands peptidiques "RGD" et un élément de détection et/ou cytotoxique (Figure 2).⁽⁹⁾ La flexibilité de notre approche permet de réaliser des composés dotés d'une grande efficacité et permettant de délivrer des molécules anti-cancéreuses très puissantes telles que la cryptophicine,⁽¹⁰⁾ ou encore des radio-isotopes à visée théranostique.⁽¹¹⁾ Pour réaliser ces macromolécules complexes et de poids moléculaires modérés (1000-4000 kDa), le chimiste a besoin de réactions efficaces et compatibles avec les milieux aqueux nécessaires à la solubilisation des biomolécules. Pour ce faire, la combinaison de tous les éléments fonctionnels (ligands, drogues, marqueurs, châssis moléculaires, bras espaceurs) est réalisée *via* une approche convergente en utilisant des ligations moléculaires chimiosélectives et orthogonales tels que des liens du type oxime, thioéther, disulfure ou par réaction CuAAC ("*copper-catalysed azide alkyne cycloaddition*").⁽¹²⁾

Le développement concomitant d'une chimie plus performante et la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques est en constante progression : elle permet de développer de nouveaux vecteurs synthétiques qui

permettent de remédier à certains problèmes liés aux anticorps monoclonaux tels qu'une procédure biotechnologique coûteuse et une taille importante limitant leur accès aux tumeurs solides. La plupart de ces vecteurs peptidiques (à l'exception des vecteurs RGD) sont encore à des stades très précoces de développement mais certains trouveront sans nul doute dans un futur proche une place dans un arsenal thérapeutique en pleine évolution.

- (1) (a) E., Vivès, J. Schmidt, A. Pèlerin, Cell-penetrating and cell-targeting peptides in drug delivery, *Biochim. Biophys. Acta*, **2008**, 1786, 126-138, DOI: 10.1016/j.bbcan.2008.03.001. (b) A.; Walrant, S. Cardon, F. Burlina, S. Sagan, Membrane Crossing and Membrantropic Activity of Cell-Penetrating Peptides: Dangerous Liaisons?, *Acc. Chem. Res.*, **2017**, 50, 2968-2975, DOI: 10.1021/acs.accounts.7b00455. (c) S. Shah, N. Casanova, G. Antuono, D. Sabatino, Polyamide Backbone Modified Cell Targeting and Penetrating Peptides in Cancer Detection and Treatment, *Front. Chem.*, **2020**, 8:218, DOI: 10.3389/fchem.2020.00218.
- (2) T., Jiang, E. S. Olson, Q. T. Nguyen, M. Roy, P. A. Jennings, R. Y. Tsien, Tumor imaging by means of proteolytic activation of cell-penetrating peptides, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2004**, 101, 17867–17872, DOI: 10.1073/pnas.0408191101.
- (3) E., Jin, B. Zhang, X. Sun, Z. Zhou, X. Ma, Q. Sun, J. Tang, Y. Shen, E. Van Kirk, W. J. Murdoch, M. Radosz, Acid-Active Cell-Penetrating Peptides for in Vivo Tumor-Targeted Drug Delivery, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 933–940, DOI: 10.1021/ja311180x.
- (4) H., de Jong, K. M. Bongers, D. W. P. M. Löwik, Activatable cell-penetrating peptides: 15 years of research, *RSC Chem. Biol.*, **2020**, 1, 192-203, DOI: 10.1039/d0cb00114g.
- (5) E., Ruoslahti, M. D. Pierschbacher, New perspectives in cell adhesion: RGD and integrins, *Science*, **1987**, 238, 491-497, DOI: 10.1126/science.2821619.
- (6) B., S. Ludwig, H. Kessler, S. Kossatz, U. Reuning, RGD-Binding Integrins Revisited: How Recently Discovered Functions and Novel Synthetic Ligands (Re-)Shape an Ever-Evolving Field, *Cancers*, **2021**, 13, 1711, DOI: 10.3390/cancers13071711.
- (7) L., Battistini, K. Bugatti, A. Sartori, C. Curti, F. Zanardi, RGD Peptide-Drug Conjugates as Effective Dual Targeting Platforms: Recent Advances, *Eur. J. Org. Chem.*, **2021**, 2506–2528, DOI: 10.1002/ejoc.202100240.
- (8) H., Chen, G. Niu, H. Wu, X. Chen, Clinical Application of Radiolabeled RGD Peptides for PET Imaging of Integrin $\alpha v \beta 3$, *Theranostics*, **2016**, 6, 78-92, DOI: 10.7150/thno.13242.
- (9) D., Boturyn, J.-L. Coll, E. Garanger, M.-C. Favrot, P. Dumy. Template Assembled Cyclopeptides as Multimeric System for Integrin Targeting and Endocytosis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 5730-5739. DOI: 10.1021/ja049926n.
- (10) A., Borbély, F. Thoreau, E. Figueras, M. Kadri, J.-L. Coll, D. Boturyn, N. Sewald, Synthesis and Biological Characterization of Monomeric and Tetrameric RGD-Cryptophycin Conjugates, *Chem. Eur. J.*, **2020**, 26, p. 2602-2605, DOI: 10.1002/chem.201905437.
- (11) Z.-H., Jin, A. B. Tsuji, M. Degardin, A. Sugyo, S. Obara, H. Wakizaka, K. Nagatsu, K. Hu, M.-R. Zhang, P. Dumy, D. Boturyn, T. Higashi, Radiotheranostic Agent ^{64}Cu -cyclam-RAFT-c(-RGDfK-) $_4$ for Management of Peritoneal Metastasis in Ovarian Cancer, *Clin. Cancer Res.*, **2020**, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1205.

- (12) M., Galibert, O. Renaudet, P. Dumy, D. Boturyn, Access to biomolecular assemblies via one-pot triple orthogonal chemoselective ligations, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, p. 1901-1904, DOI: 10.1002/anie.201006867.