

Chaire Innovation technologique Liliane Bettencourt

**Biomatériaux de demain :
polymères biomimétiques et biohybrides**

Sébastien Lecommandoux

**Polymère biohybrides :
comment tirer le meilleur du vivant et du synthétique ?**

le 10 février 2025



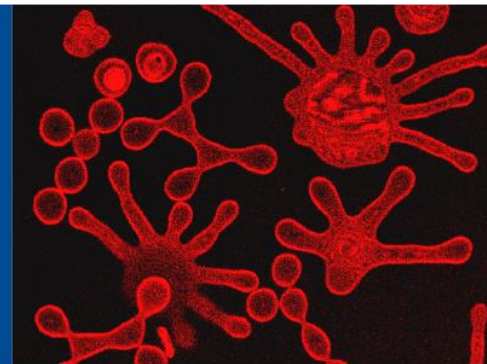
COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Sébastien LECOMMANDOUX

CHAIRE ANNUELLE INNOVATION TECHNOLOGIQUE
LILIANE BETTENCOURT

Biomatériaux de demain : polymères biomimétiques et biohybrides

27 janv > 31 mars 2025



Cours & séminaire

Amphithéâtre Maurice Halbwachs – Les cours auront lieu les lundis de 10 h à 11 h. Ils seront suivis par le séminaire de 11 h à 12 h.

Les cours, colloques et séminaires sont gratuits, en accès libre, sans inscription préalable.

Lundi 27 janvier 2025

COURS :

**Polymères biomimétiques :
concept général, design et applications**

SÉMINAIRE : Laurent Billon (IPREM, UPPA)
Biomimétisme et matériaux bio-inspirés

Lundi 3 février 2025

COURS :

**Les polymères à base d'acides aminés :
de l'origine de la vie aux médicaments modernes**

SÉMINAIRE :

Colin Bondue (LCPO, Univ. Bordeaux)
From Proteins to Polymer Synthesis

Hua Lu (Peking Univ., Chine)
Robust Synthesis and Biomedical Applications of Polypeptides

Lundi 10 février 2025

COURS :

**Polymère biohybrides :
comment tirer le meilleur du vivant et du synthétique ?**

SÉMINAIRE :

Fouzia Boulmedals (ICS, Univ. Strasbourg)
Nanorevêtements de polysaccharides et protéines aux propriétés bioactives pour les biomatériaux

Elisabeth Garanger (LCPO, Univ. Bordeaux)
Polymères inspirés de l'élastine: stratégies de synthèse et applications biomédicales

Lundi 17 février 2025

COURS :

**Nanotechnologies biohybrides macromoléculaires
et thérapie cancer/immunothérapie**

SÉMINAIRE : Simona Mura (IGPS, Univ. Paris Saclay)
Particules circulantes comme vecteurs thérapeutiques biomimétiques

Lundi 24 février 2025

COURS :

**Des polymersomes aux cellules artificielles : mimer la
complexité du vivant pour le comprendre et le soigner**

SÉMINAIRE :

Nicolas Martin (CRPP, Univ. Bordeaux)
Coacervats : des gouttelettes dynamiques pour assembler des cellules artificielles

Léa-Lætitia Pontani (LJP, Sorbonne Univ.)
Biomimetic emulsions as a tool to study tissue architecture and mechanics

Lundi 3 mars 2025

COURS :

**Assemblages multi-composants et multi-échelles
dynamiques : du fondamental à l'application**

SÉMINAIRE : Christophe Tribet (PASTEUR, ENS-PSL)
Stabiliser, replier, cibler des protéines hors de leur contexte naturel : quelques applications d'assemblages entre protéines solubles ou membranaires et des copolymères synthétiques

Lundi 17 mars 2025

COURS :

**Quelle médecine pour demain et après-demain en cancer
et neurosciences ?**

SÉMINAIRE :

Clémentine Bosch-Bouju (Bordeaux Neurocampus)
Les polymères biomimétiques comme alliés des neurosciences dans le développement des neurotechnologies

Isabel Marey-Semper (DOXANANO)
Repousser les limites de la chimiothérapie conventionnelle grâce à la chimiothérapie activée à distance à l'aide de polymersomes bioinspirés

Lundi 31 mars 2025

COURS :

**Biomimétisme, biodégradabilité et (bio)recyclabilité des
polymères : enjeux et opportunités**

SÉMINAIRE :

Christophe Chassenieux (IMMM, Le Mans Univ.)
Les protéines comme nouvelles sources de matériaux

Daniel Taton (CLPO, Univ. Bordeaux)
Stratégies de déconstruction chimique de plastiques récalcitrants

Image : vésicules polymères (polymersomes) en train de se diviser sous l'action d'une différence de pression osmotique observées en microscopie de fluorescence. Crédit LCPO - Emmanuel Ibarboure @ Anouk Martin

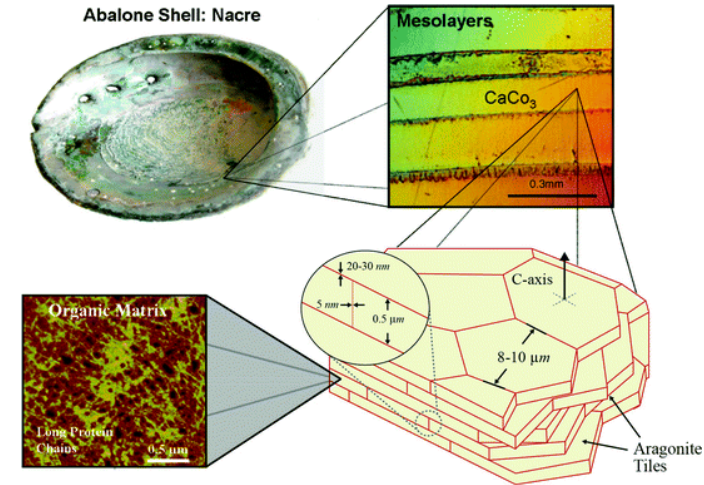
Définitions

biohybride (IUPAC):

« containing or composed of both biological and non-biological components »

Qui contient ou est composé d'une partie biologique et un autre non-biologique

Chimie des matériaux hybrides (Clément Sanchez, professeur Collège de France)



27
JAN → 31
2025 → MAR
2025

≡ COURS

Biomatériaux de demain : polymères biomimétiques et biohybrides

« Les polymères biomimétiques, conçus pour imiter les structures et les fonctions biologiques, offrent des perspectives uniques pour le développement de matériaux plus performants et biocompatibles. Quant aux polymères biohybrides, ils cherchent à combiner les meilleures propriétés des systèmes naturels et synthétiques, créant ainsi une nouvelle classe de biomatériaux capables de répondre aux défis complexes de la médecine moderne et au-delà. »

Origine de l'idée conceptuelle d'utiliser un polymère pour stabiliser, solubiliser, améliorer les propriétés d'un médicament

La première synthèse d'un conjugué polymère-médicament a été rapportée en 1955 par Von Horst Jatzkewitz. Il a émis l'hypothèse que la conjugaison de la mescaline, un alcaloïde psychédélique, à un copolymère de **N-vinylpyrrolidone et d'acide acrylique** permettrait une libération contrôlée du principe actif. Il pensait que le transporteur polymère, de masse moléculaire élevée et non physiologique, prolongerait la rétention in vivo de la mescaline. De plus, l'incorporation d'un **linker peptidique physiologique** (glycine-leucine) permettrait une libération enzymatique du composé actif.

Jatzkewitz, H. Peptamin (glycyl- l-leucyl- mescaline) bound to blood plasma expander (polyvinylpyrrolidone) as a new depot form of a biologically active primary amine (mescaline). Z. Naturforsch. 10B, 27–31 (1955)

Les travaux pionniers

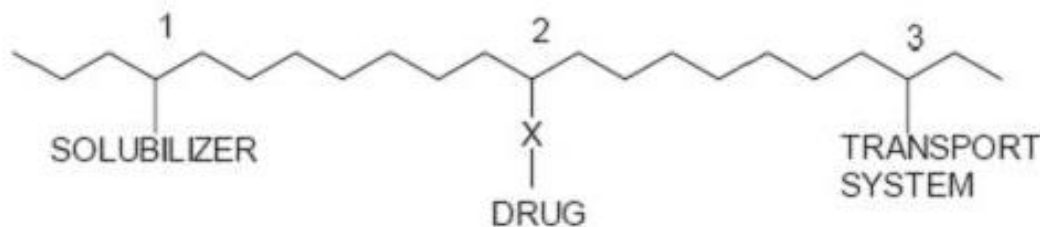
Origine de l'idée conceptuelle d'utiliser un polymère pour stabiliser, solubiliser, améliorer les propriétés d'un médicament

Dans les **années 1970**, **Ringsdorf** a proposé le concept d'un **transporteur polymère pharmacologiquement actif**, capable à la fois de solubiliser et de cibler un médicament. Par la suite, les travaux de Kopeček, Duncan et autres à la fin des années 1970 ont conduit au développement du **premier conjugué polymère-médicament à petite molécule** ayant atteint les essais cliniques, ouvrant la voie à de nombreux autres développements.



Figure 1. Ringsdorf model of synthetic polymer drugs.

Polymer backbone (biodegradable or biostable)



Ringsdorf, H. Structure and properties of pharmacologically active polymers.
J. Polym. Sci., Symp. 1975, 51, 135-153

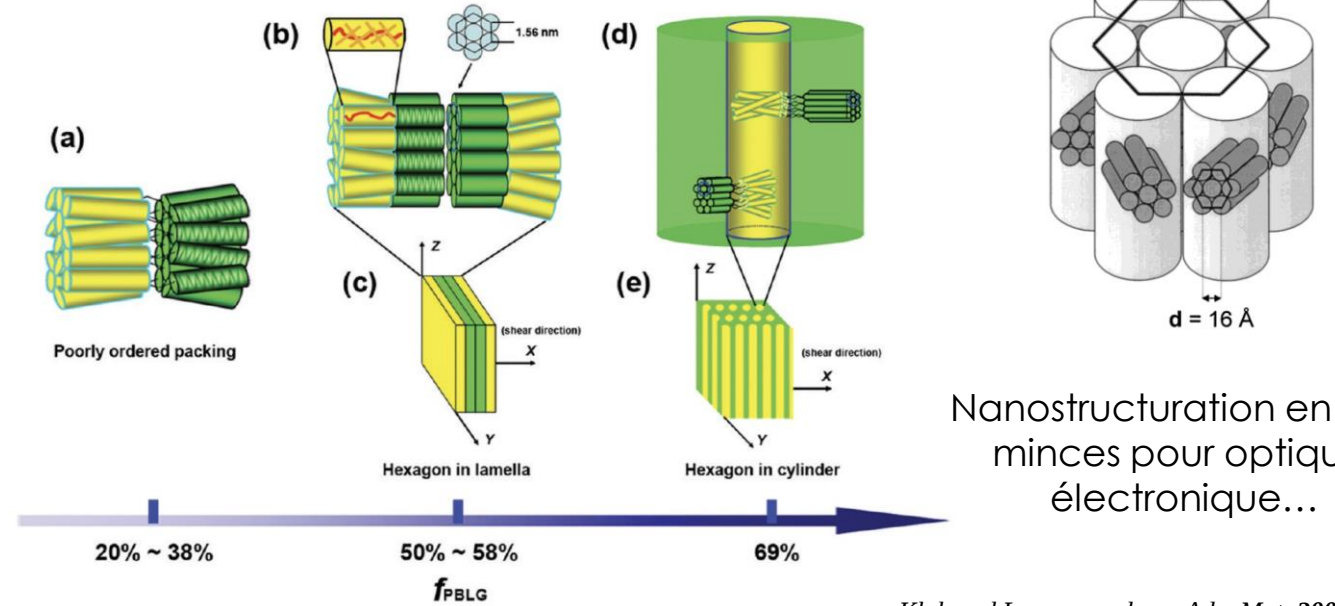
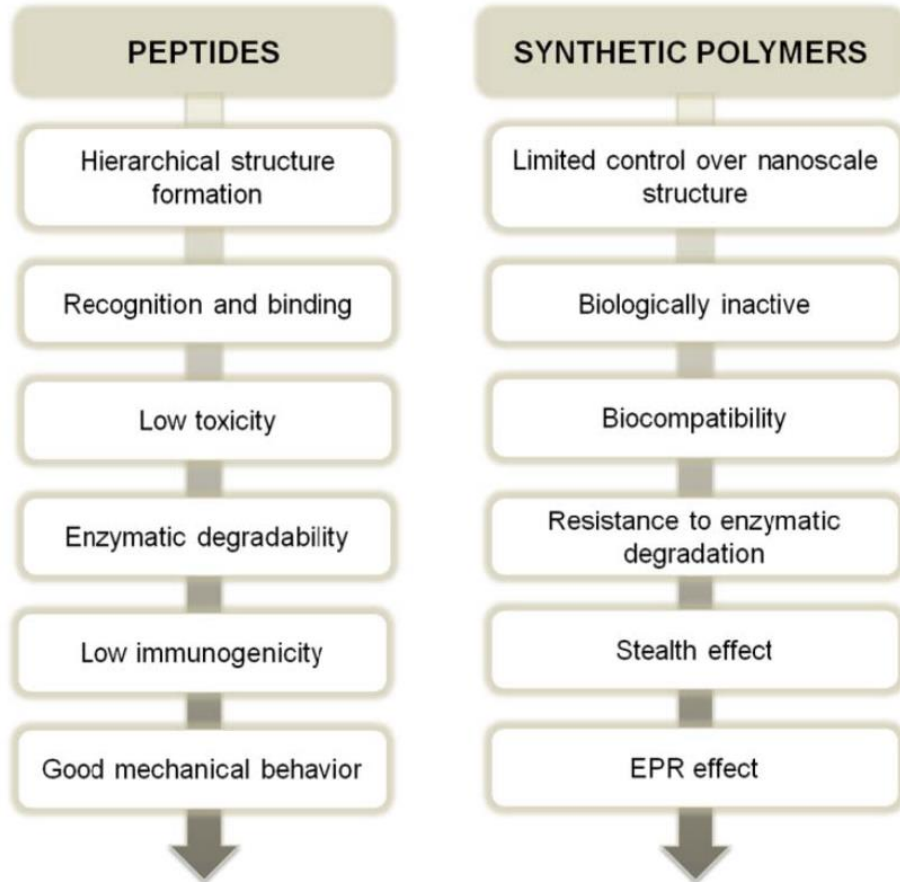
Les premiers conjugués polymère-médicament

Les premiers conjugués polymère-médicament, leur avancée et les polymères utilisés

Release Trigger	Code/Product Name	Composition	Linker/Spacer	Status
<i>Enzymatic</i>				
Cathepsins	FCE28068/PK1	HPMA copolymer-doxorubicin	Amide/Peptide ^d	Phase II
Cathepsins	FCE28069/PK2	HPMA copolymer-doxorubicin-galctosamine	Amide/Peptide ^d	Phase I
Cathepsins	DE-310	Carboxymethyldextran-exatecan	Amide/Peptide ^d	Phase I
Cathepsins	Delimotecan (MEN 4901/T-0128)	Carboxymethyldextran-T2513	Triglycine	Phase I
Esterases/Acid hydrolysis ^a Cathepsins ^b	CT-2106/PGA-CPT	PGA-camptothecin	Ester	Phase I
Esterases/Acid hydrolysis ^a Cathepsins ^b	CT-2103/PGA-PTX XYOTAX™/ OPAXIO®	PGA-paclitaxel	Ester	Phase III
Acid hydrolysis/ Cathepsins ^c	AP5280	HPMA copolymer-carboplatinate	Aminomalonate/ Peptide ^d	Phase I/II

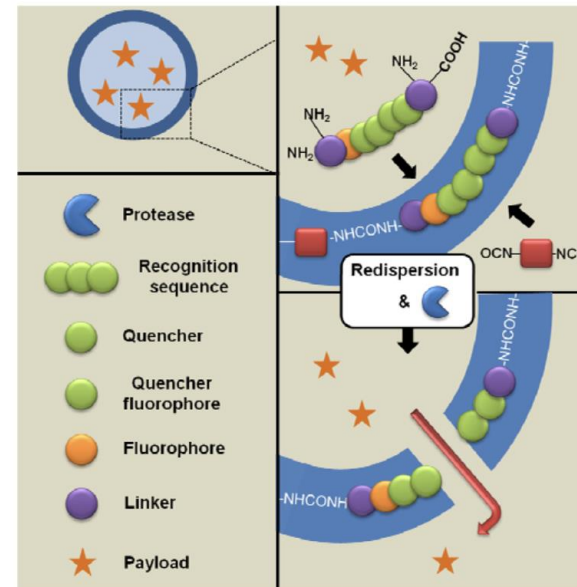


Conjugués polymère-(poly)peptide



Nanostructuration en films minces pour optique, électronique...

Klok and Lecommandoux, *Adv. Mat.* 2001



Libération d'actif à partir de nanocapsules hybrides à base de peptides induite par un clivage enzymatique

Conjugués polymère-médicament

Objectifs:

- **Augmentation de la solubilité** du médicament dans les fluides physiologiques et **augmentation de sa stabilité biochimique**
→ **Biodisponibilité accrue**

- **Protection du médicament et ciblage** (actif ou passif)

- **Réduction de la toxicité**

- **Polyvalence** : possibilité d'incorporer d'autres molécules

Souvent le PEG (polyéthylène glycol)

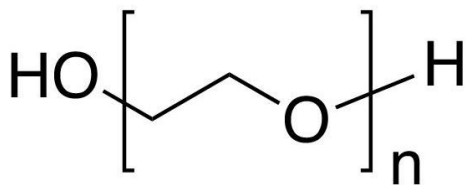


Table 1 | **Marketed polymer–drug conjugates**

Name (company)	Polymer carrier	Drug	Indication(s)	Year approved ^a
Adagen (Enzon Pharmaceuticals)	PEG	ADA	ADA-SCID	1990
SMANCS (Astellas Pharma)	Poly(styrene-co-maleic acid)	Neocarzinostatin	Liver and renal cancer	1993 (Japan)
Oncaspar (Enzon Pharmaceuticals)	PEG	L-asparaginase	Acute lymphoblastic leukaemia	1994
PegIntron (Merck & Co.)	PEG	Interferon α2b	Hepatitis C	2001
Pegasys (Genentech)	PEG	Interferon α2a	Hepatitis B and hepatitis C	2002
Neulasta (Amgen)	PEG	G-CSF	Chemotherapy-induced neutropenia	2002
Somavert (Pfizer)	PEG	HGH receptor antagonist	Acromegaly	2003
Macugen (Bausch & Lomb)	PEG	Anti-VEGF aptamer	Neovascular age-related macular degeneration	2004
Mircera (Roche)	PEG	Epoetin beta	Anaemia associated with chronic kidney disease	2007
Cimzia (UCB Pharma)	PEG	Anti-TNF Fab'	Crohn's disease, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis	2008
Krystexxa (Horizon Pharma)	PEG	Uricase	Chronic gout	2010
Plegridy (Biogen)	PEG	Interferon β1a	Relapsing multiple sclerosis	2014
Movantik (AstraZeneca)	PEG	Naloxone	Opioid-induced constipation	2014
Adynovate (Baxalta)	PEG	Factor VIII	Haemophilia A	2015
Palynziq (BioMarin)	PEG	Phenylalanine ammonia lyase	Phenylketonuria	2018
Jivi (Bayer)	PEG	Factor VIII	Haemophilia A	2018

ADA, adenosine deaminase; Fab', antigen-binding fragment; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; HGH, human growth hormone; PEG, polyethylene glycol; SCID, severe combined immunodeficiency; TNF, tumour necrosis factor; VEGF, vascular endothelial growth factor. ^aApproved by the US Food and Drug Administration unless otherwise stated; biosimilar versions of approved drugs are omitted.

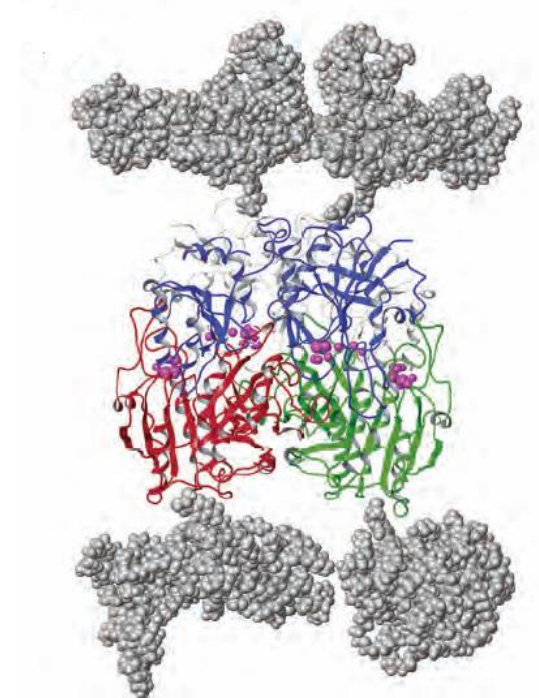
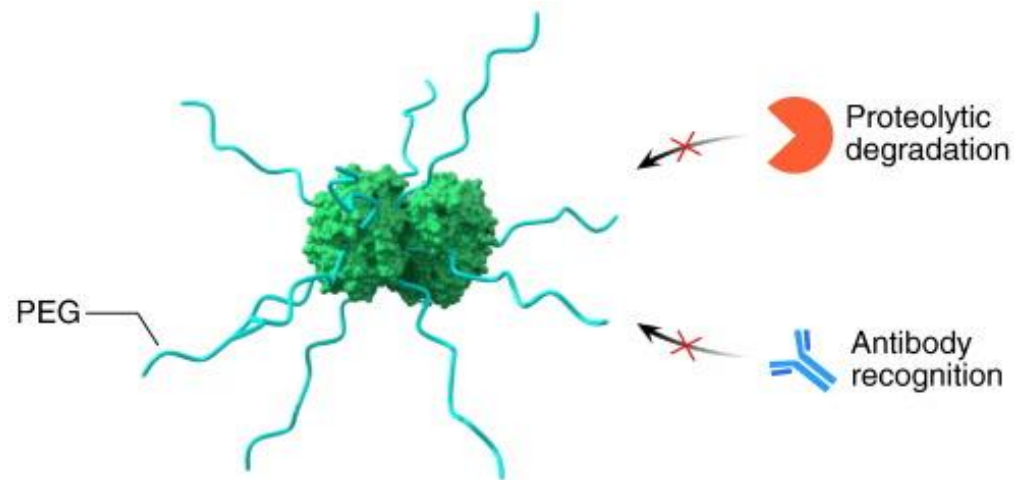
Conjugués polymère-protéine

Aujourd'hui : plus de 80 protéines/peptides sur le marché et plus de 100 en essais cliniques.

Problème de l'administration de médicaments protéiques :

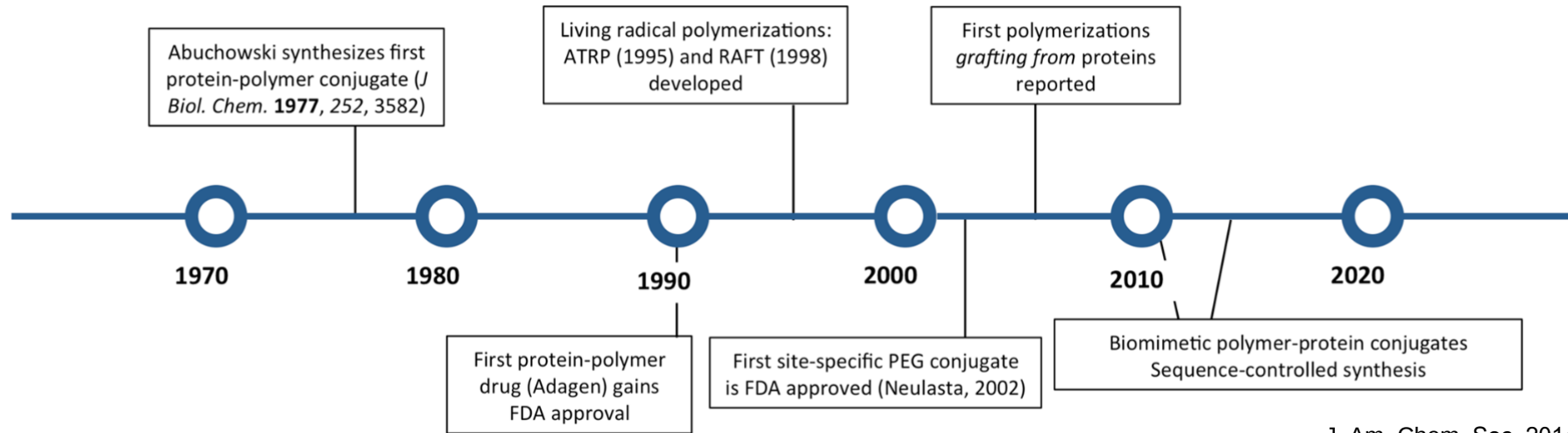
- biomolécules **fragiles** (anticorps, cytokines, interleukines, facteurs de croissance, enzymes, interféron)
- possibles **réactions immunitaires**

Développement de **toute une chimie spécifique de bio-conjugaison**



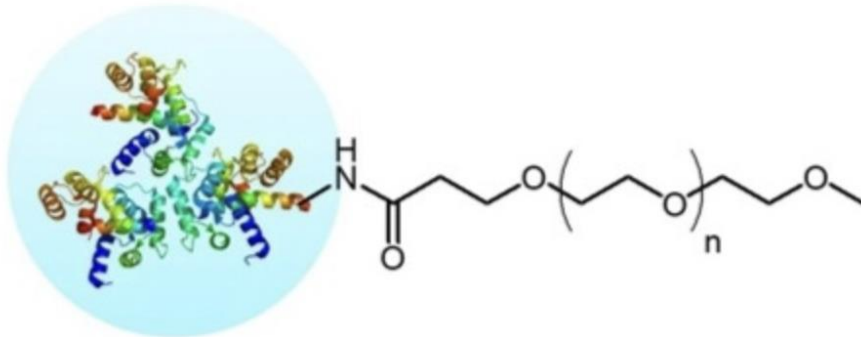
Conjugués polymère-protéine

historique



J. Am. Chem. Soc. 2014, 136, 14323–14332

Adagen



- 11-17 PEG chains attached to lysine groups
- n = m-PEG with an average of 5000 MW.



Conjugués polymère-protéine

Protéines PEGylées sur
le marché (2021)

Name	Manufacturer	Year of Approval	PEG size (Da)	Indication
Andagen	Enzon	1990	Multiple linear 5000	SCID
Oncaspar	Enzon	1994	Multiple linear 5000	Leukemia
PEG-INTRON	Schering-Plough	2000	Linear 12000	Hepatitis C
PEGASYS	Hoffman-La Roche	2001	Branched 40000	Hepatitis C
Neulasta	Amgen	2002	Linear 20000	Neutropenia
Somavert	Pharmacia & Upjohn	2003	4-6 Linear 5000	Acromegaly
Macugen	Pfizer	2004	Branched 40000	Age-related macular degeneration
Micera	Hoffman-La Roche	2007	Linear 30000	Anemia associated with chronic renal failure
Cimzia	UCB	2008	Branched 40000	Reducing signs and symptoms of Chron's disease
Puricase1 / Krystexxa	Savient	2010	10000	Gout
Sylatron	Merck	2011	Multiple Linear 12,000	Melanoma
Omontys	Takeda	2012	2 Linear 20,000	Anemia
Plegridy	Biogen	2014	Linear 20,000	Multiple sclerosis
Adynovate	Baxalta	2015	Multiple Linear 20,000	Hemophilia A
Jivi	Bayer Healthcare	2017	2 Branched 30,000	Hemophilia A
Rebinyn	Novo Nordisk	2017	Linear 40,000	Hemophilia B
Udenyca	Coherus Biosciences	2018	Multiple Linear 20,000	Infection during chemotherapy
Palynziq	BioMarin Pharmaceutical	2018	9 Linear 20,000	Phenylketonuria
Revcovi	Leadiant Bioscience	2018	Linear 80,000	ADA-SCID
Fulphila	Mylan GmbH	2018	Linear 20,000	Infection during chemotherapy
Asparlas	Servier Pharma	2018	Multiple Linear 5,000	Leukemia
Esperoct	Novo Nordisk	2019	Linear 40,000	Hemophilia A
Ziextenzo	Sandoz	2019	Linear 20,000	Infection during chemotherapy
Nyvepria	Pfizer Inc.	2020	Linear 20,000	Neutropenia Associated with Chemotherapy

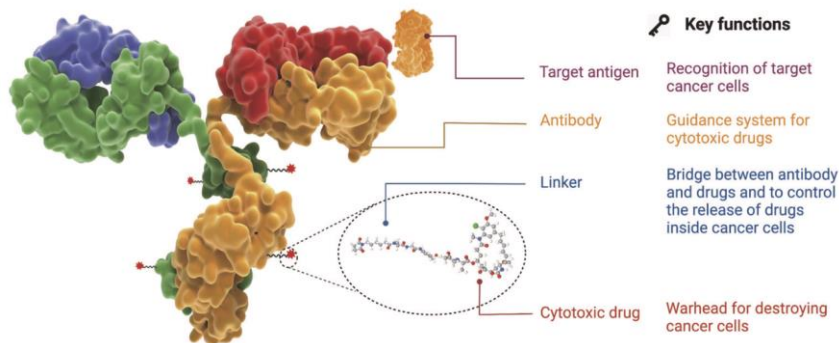
Conjugués polymère-protéine en phase clinique

Table 2 | Polymer–protein and polymer–aptamer conjugates in clinical development

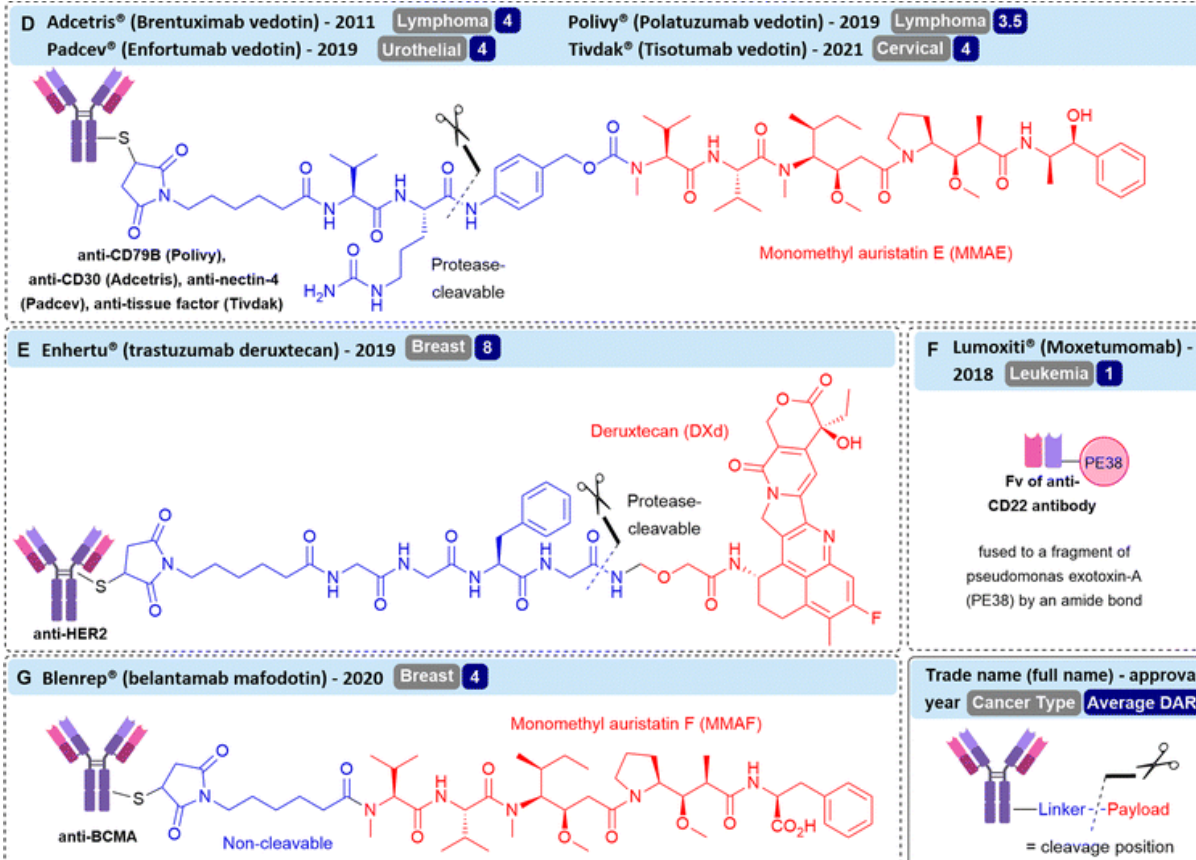
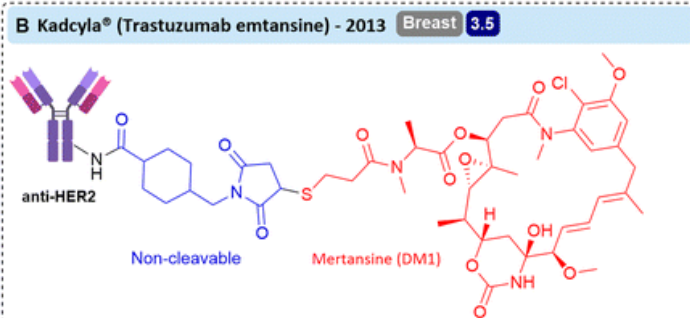
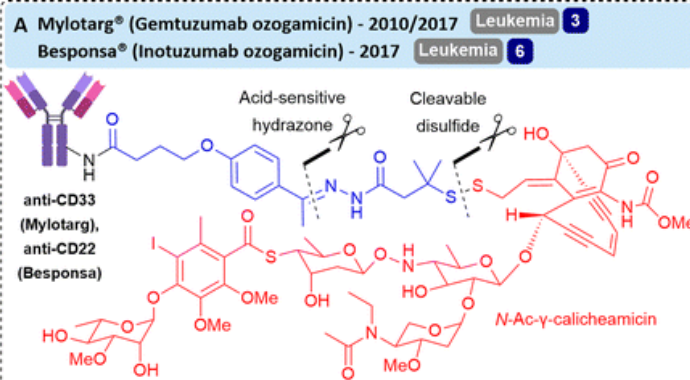
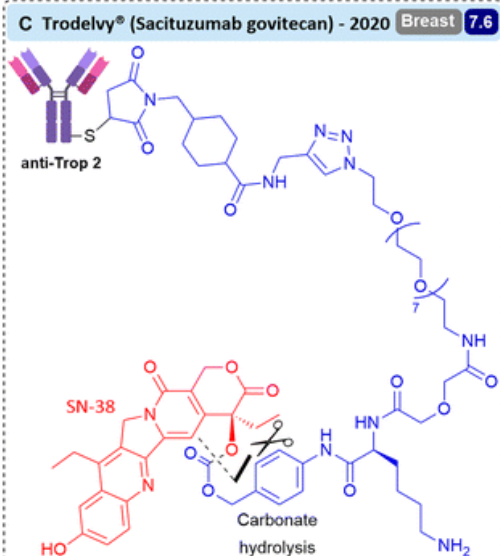
Name (company)	Polymer carrier	Drug	Indication(s) ^a	Stage (ClinicalTrials.gov identifier)	Refs
Turoctocog alfa pegol (Novo Nordisk)	PEG	Factor VIII	Haemophilia A	Pre-registration (NCT01480180)	²⁷²
Calaspargase pegol (Shire)	PEG	Asparaginase	Acute lymphoblastic leukaemia and lymphoblastic lymphoma	Pre-registration (NCT01574274)	²⁷³
Elapegademase (Leadiant Biosciences)	PEG	ADA	ADA-SCID	Pre-registration (NCT01420627)	²⁷⁴
Pegvorhialuronidase alfa (Halozyme Therapeutics)	PEG	Hyaluronidase	Pancreatic cancer	Phase III (NCT02715804)	²⁷⁵
TransCon Growth Hormone (Ascendis Pharma)	PEG	Human growth hormone	Growth hormone deficiency	Phase III (NCT03344458)	¹⁸⁷
Pegilodecakin (ARMO BioSciences)	PEG	IL-10	Pancreatic cancer	Phase III (NCT02923921)	³⁴
Pegargiminase (Polaris Pharmaceuticals)	PEG	Arginine deiminase	Mesothelioma	Phase II/III (NCT02709512)	²⁷⁶
BCT-100 (Bio-Cancer Treatment International)	PEG	Arginase 1	Acute myeloid leukaemia	Phase II (NCT02899286)	²⁷⁷
Pegsiticase (Selecta Biosciences)	PEG	Uricase	Chronic gout	Phase II (NCT02959918)	²⁷⁸
Sanguinate (Prolong Pharmaceuticals)	PEG	Carboxyhaemoglobin	Sickle cell disease	Phase II (NCT02411708)	²⁷⁹
Pegzilarginase (Aeglea BioTherapeutics)	PEG	Arginase 1	Arginase 1 deficiency	Phase II (NCT03378531)	²⁸⁰
BMS-986036 (Bristol-Myers Squibb)	PEG	FGF21	Nonalcoholic steatohepatitis	Phase II (NCT03486899)	²⁷
Dapirolizumab pegol (UCB Pharma)	PEG	Anti-CD40L Fab'	Systemic lupus erythematosus	Phase II (NCT02804763)	²⁸¹
Zimura (Ophthotech Corporation)	PEG	Aptamer complement C5 inhibitor	Neovascular age-related macular degeneration	Phase II (NCT03362190)	²⁸²
NKTR-214 (Nektar Therapeutics)	PEG	IL-2	Solid tumours	Phase I/II (NCT02869295)	³⁵
BIVV001 (Bioverativ Therapeutics)	XTEN	Recombinant factor VIII Fc–von Willebrand factor	Haemophilia A	Phase I/II (NCT03205163)	²⁸³
Olaptesed pegol (NOXXON Pharma)	PEG	Anti-CXCL12 aptamer	Colorectal cancer and pancreatic cancer	Phase I/II (NCT03168139)	²⁸⁴
Fovista (Ophthotech Corporation)	PEG	Anti-PDGFB aptamer	Ocular von Hippel–Lindau syndrome	Phase I/II (NCT02859441)	²⁸⁵
BMS-986171 (Bristol-Myers Squibb)	PEG	FGF21	Nonalcoholic steatohepatitis	Phase I (NCT02538874)	³⁰
NKTR-358 (Nektar Therapeutics)	PEG	IL-2	Systemic lupus erythematosus	Phase I (NCT03556007)	³⁷

ADA, adenosine deaminase; CXCL12, CXC-chemokine ligand 12; Fab', antigen-binding fragment; FGF21, fibroblast growth factor 21; IL, interleukin; PEG, polyethylene glycol; PDGFB, platelet-derived growth factor subunit B; SCID, severe combined immunodeficiency. ^aSome drugs are in different clinical trial stages for other indications; biosimilar versions of approved drugs are omitted.

Antibody-drug conjugates (ADC)

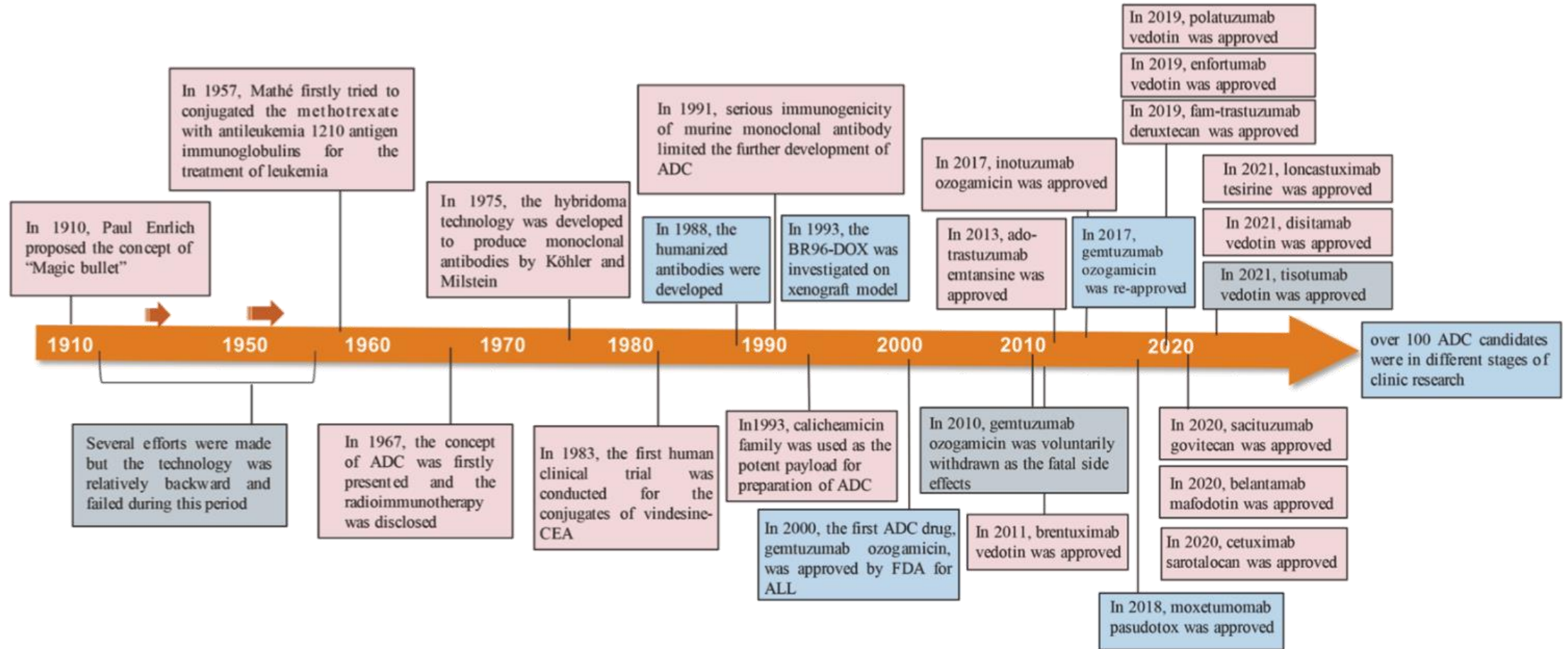


FDA approved ADCs



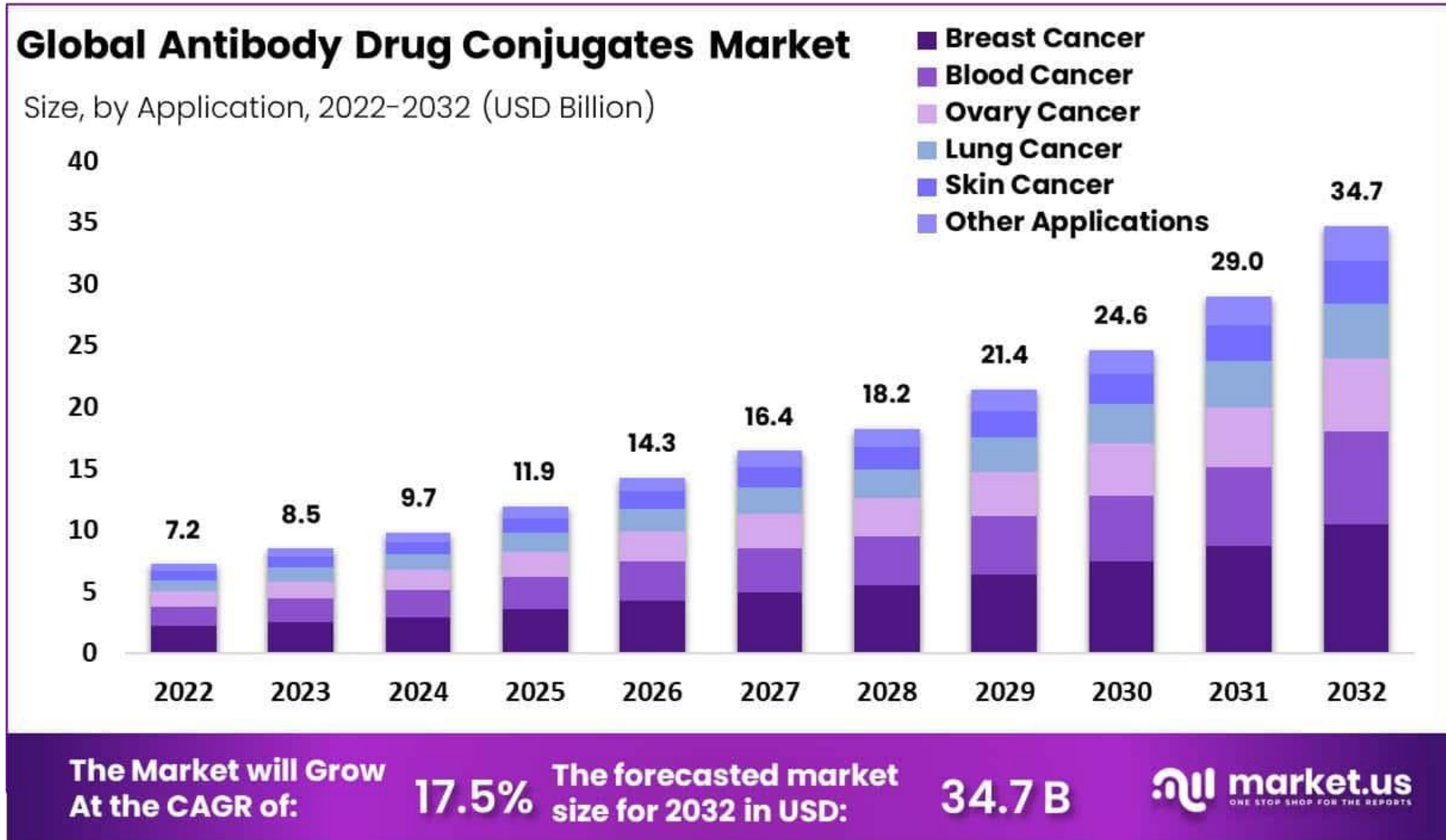
Cas particuliers des ADC

Antibody-drug conjugates (ADC)



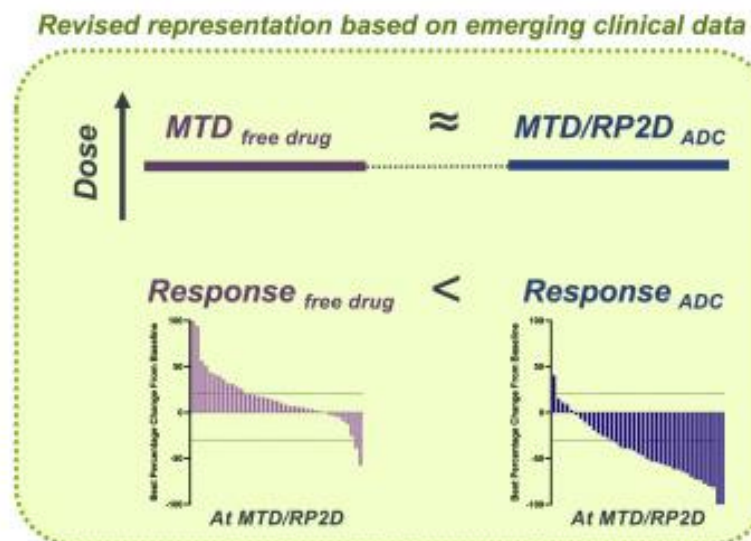
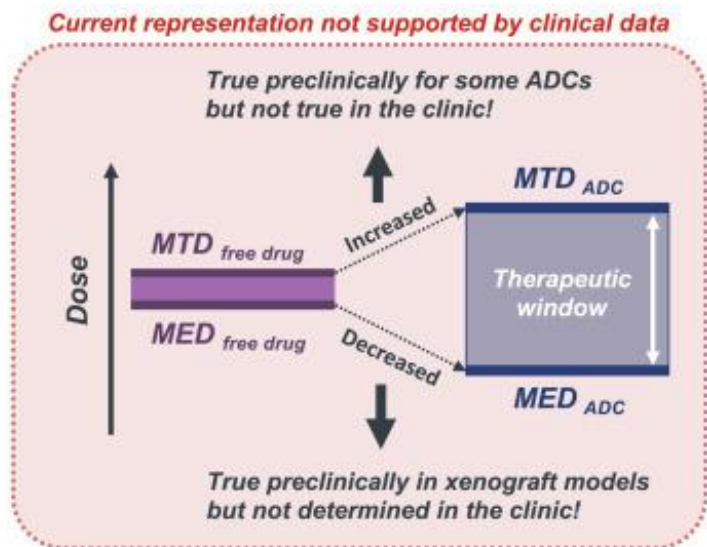
Cas particuliers des ADC

Antibody-drug conjugates (ADC)



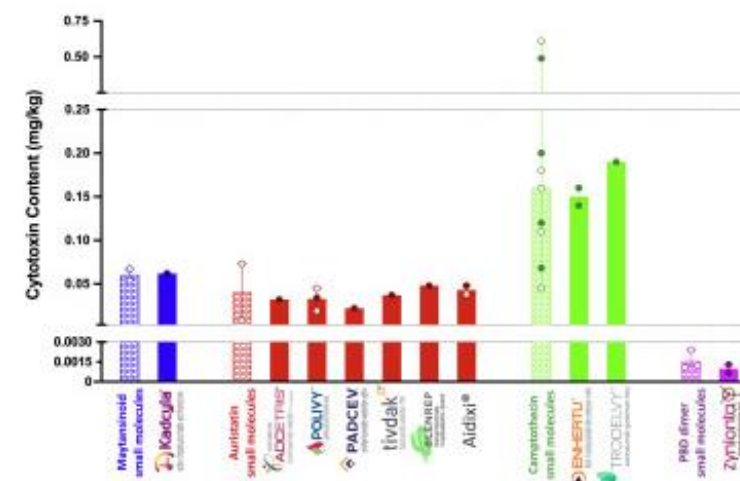
Limitations des Antibody-drug conjugates (ADC)

A Current and revised views of ADC therapeutic window



MTD, maximum tolerated dose; MED, minimum effective dose; RP2D, recommended phase 2 dose

B Normalized human MTDs/RP2Ds of approved ADCs vs small molecules



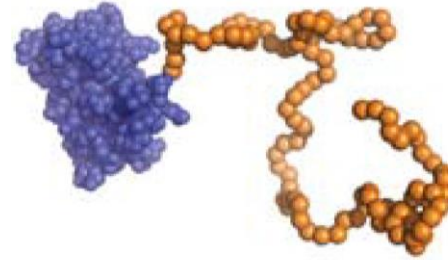
Cancer Cell 40, November 14, 2022
<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.09.016>

Malgré le dogme dominant selon lequel les **conjugués anticorps-médicament (ADC)** permettent d'augmenter la **dose maximale tolérée** des charges cytotoxiques tout en réduisant la **dose minimale efficace**, des preuves cliniques croissantes suggèrent que les doses tolérées des ADC ne sont **pas significativement différentes** de celles des petites molécules apparentées. Néanmoins, lorsqu'ils sont administrés à une dose proche ou égale à la **dose maximale tolérée**, certains ADC montrent une **efficacité améliorée**. Comprendre les **défis et opportunités** liés à cette classe de **biothérapeutiques** contribuera à améliorer la conception des **ADC de nouvelle génération**.

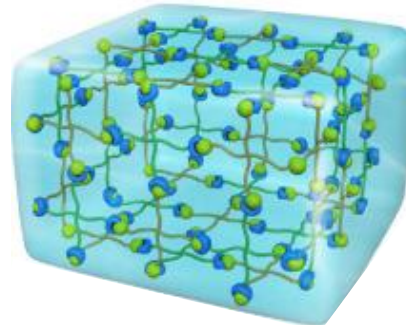
le PEG, un polymère spécial

La PEGylation: énormes recherches et progrès pour la délivrance de protéines

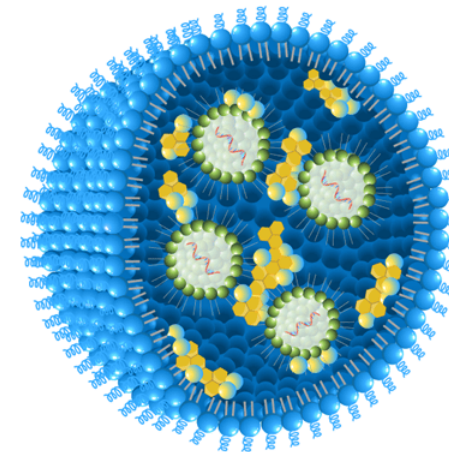
- Neutre flexible, très soluble
- Caractère « furtif »
- nombreuses applications
- ~20 médicaments PEGylés sur le marché
- marché de ~15 milliards US\$



Protéines
PEGylées



Gels à base de PEG



Vaccins à ARNm

-  **Nucleic acid/APIs**
DNA, RNA (siRNA, mRNA, saRNA...),
small molecules, proteins...
-  **Cholesterol**
Rigidity and integrity
Help the endosomal release
-  **PEG-lipid**
Stealth and increase bio-circulation
-  **Complexing lipid**
Nucleic acid complexation
Membrane fusion & endosomal escape
-  **Helper lipid**
Stability and structure

Principales limitations:

- Non-dégradable
- pas de propriété d'internalisation cellulaire

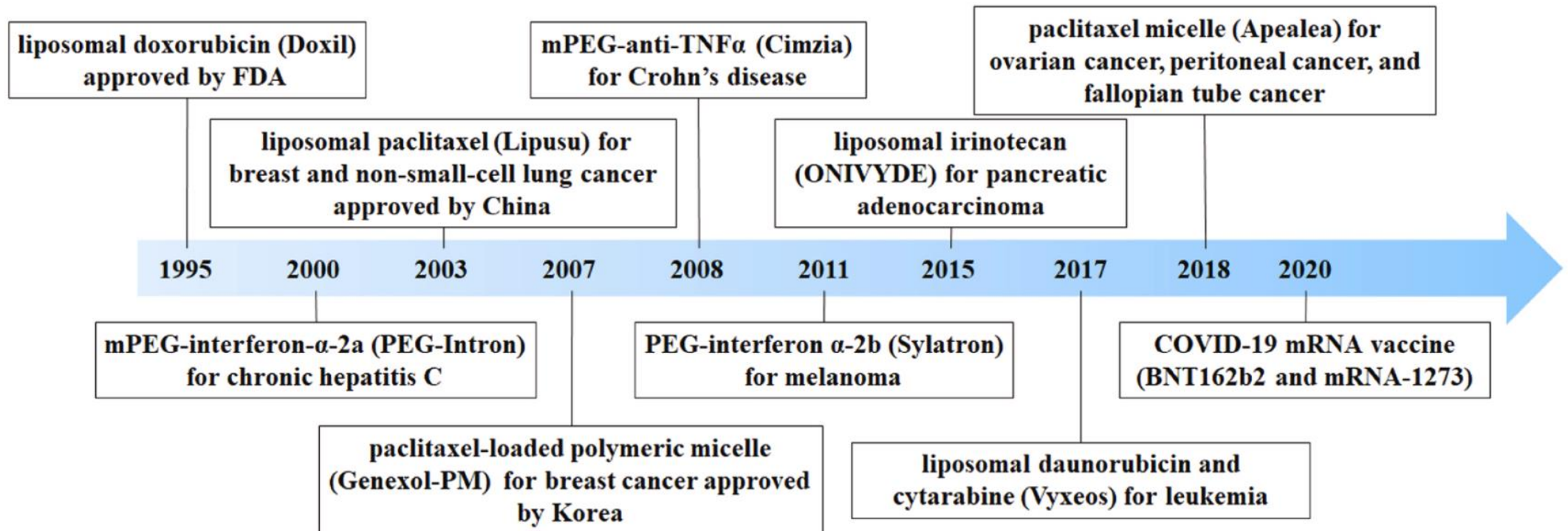


Fig. 1. The historical timeline of approved PEGylated nanomedicines.

Les limitations du PEG

Principales limitations:

- Non-dégradable
- pas de propriété d'internalisation cellulaire
- potentiellement **immunogène**

Un défi actuel est la **potentielle immunogénicité** du PEG. La présence d'anticorps anti-PEG a été associée à une **élimination rapide** et à une **perte d'efficacité** des thérapeutiques PEGylées. De plus, en raison de sa **non-biodégradabilité**, l'optimisation de la masse moléculaire du PEG est limitée par le **seuil d'élimination rénale**. Le PEG présente également un **risque d'accumulation intracellulaire**, ce qui est particulièrement préoccupant pour les conjugués administrés de manière chronique. Ainsi, des alternatives au PEG, à la fois **biodégradables et non immunogéniques**, pourraient permettre le développement de la **prochaine génération de conjugués polymère-protéine**.



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Controlled Release

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jconrel



Review

The accelerated blood clearance (ABC) phenomenon: Clinical challenge and approaches to manage



Amr S. Abu Lila^{a,b}, Hiroshi Kiwada^a, Tatsuhiro Ishida^{a,*}

^a Department of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, Subdivision of Biopharmaceutical Sciences, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima; 1-78-1, Sho-machi, Tokushima 770-8505, Japan

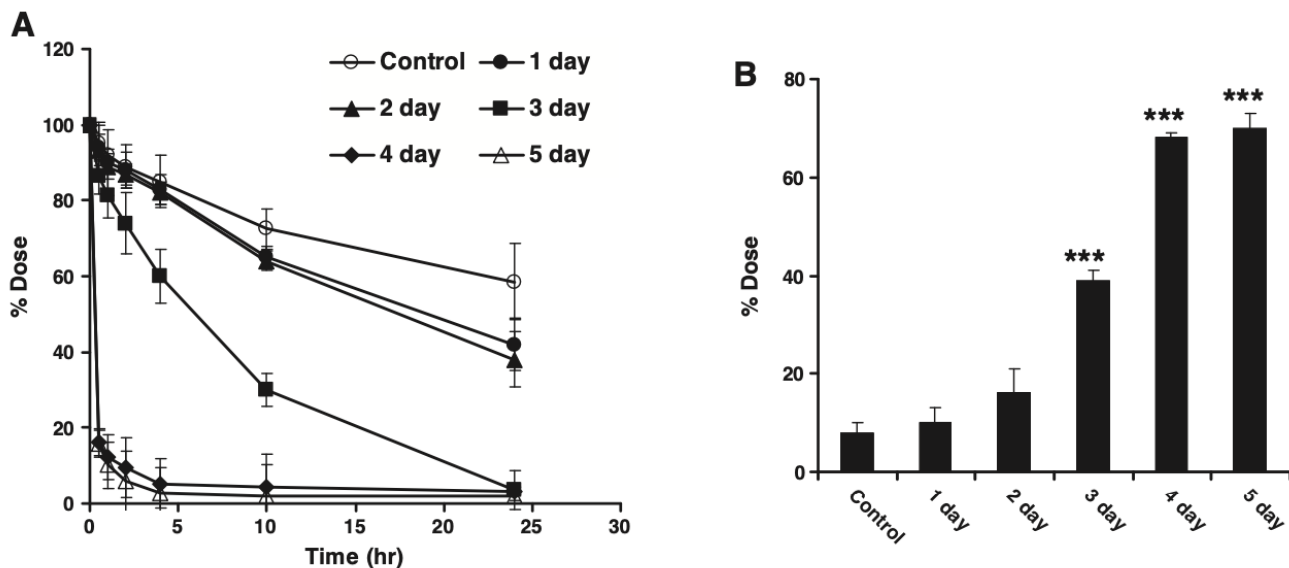


Fig. 2. Accelerated blood clearance and enhanced hepatic accumulation of a second dose of PEGylated liposomes. Rats were pretreated with PEGylated liposomes (0.001 μmol phospholipids/kg). (A) Blood clearance of a second dose of radio-labeled PEGylated liposomes (5 μmol phospholipids/kg). (B) Hepatic accumulation at 24 h following the injection. Each value represents the mean $\pm$ S.D. ($n = 3$). *** $p < 0.005$ versus control. Modified from Ref. [22].

T. Ishida, M. Ichihara, X. Wang, K. Yamamoto, J. Kimura, E. Majima, H. Kiwada, Injection of PEGylated liposomes in rats elicits PEG-specific IgM, which is responsible for rapid elimination of a second dose of PEGylated liposomes, J. Control. Release 112 (2006) 15–25.



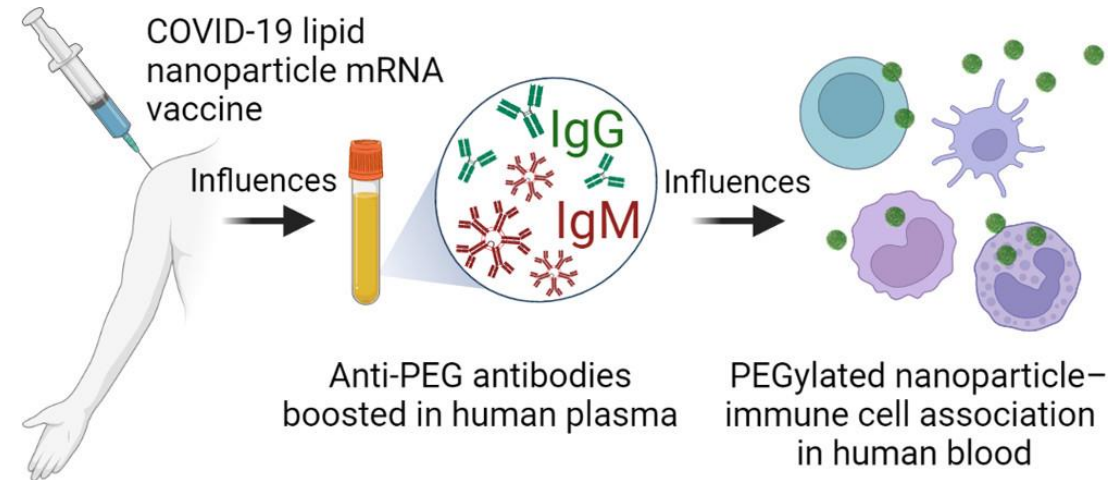
Les limitations du PEG

Anti-PEG Antibodies Boosted in Humans by SARS-CoV-2 Lipid Nanoparticle mRNA Vaccine

Yi Ju,* Wen Shi Lee, Emily H. Pilkington, Hannah G. Kelly, Shiyao Li, Kevin J. Selva, Kathleen M. Wragg, Kanta Subbarao, Thi H. O. Nguyen, Louise C. Rowntree, Lilith F. Allen, Katherine Bond, Deborah A. Williamson, Nghia P. Truong, Magdalena Plebanski, Katherine Kedzierska, Siddhartha Mahanty, Amy W. Chung, Frank Caruso, Adam K. Wheatley, Jennifer A. Juno, and Stephen J. Kent*

 Cite This: *ACS Nano* 2022, 16, 11769–11780

 Read Online



Points clés sur les anticorps anti-PEG et les vaccins à ARNm

- **Présence d'anticorps anti-PEG préexistants** : De nombreux individus possèdent naturellement de **faibles niveaux d'anticorps contre le poly(éthylène glycol) (PEG)** en raison de l'exposition environnementale.
- **Présence de PEG dans les vaccins à ARNm** : en particulier Pfizer-BioNTech BNT162b2 & Moderna mRNA-1273.
- **Augmentation des anticorps anti-PEG après vaccination** :
 - **IgG anti-PEG** multipliées par **13,1** (plage : 1,0–70,9).
 - **IgM anti-PEG** multipliées par **68,5** (plage : 0,9–377,1).

• Considérations pour l'avenir :

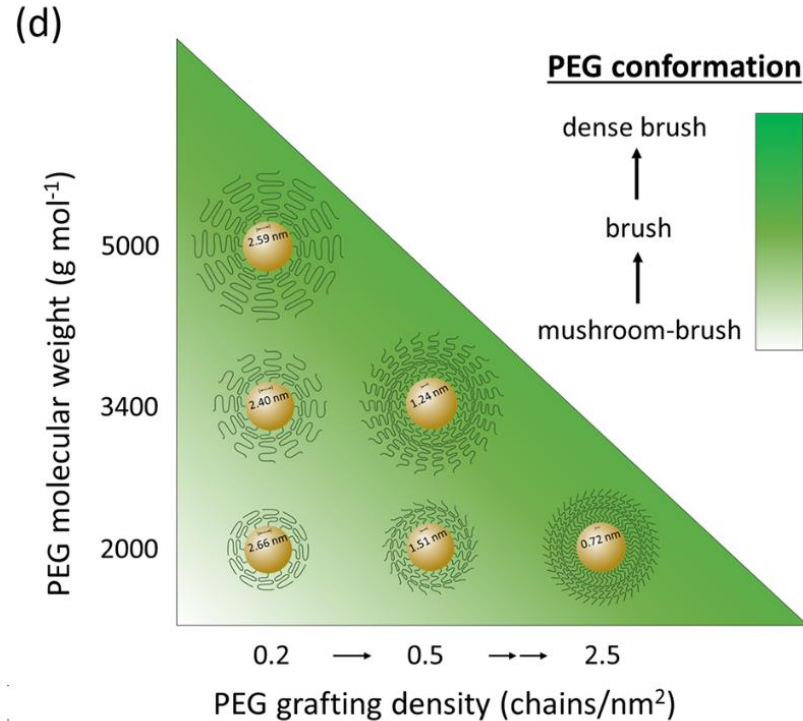
- **Surveiller l'impact clinique à long terme** de l'augmentation des anticorps anti-PEG.
- **Explorer des alternatives au PEG** pour développer la **prochaine génération de vaccins et nanoparticules** et réduire son immunogénicité.

Principe physique de la PEGylation

Conformations of Polymers Attached to an Interface

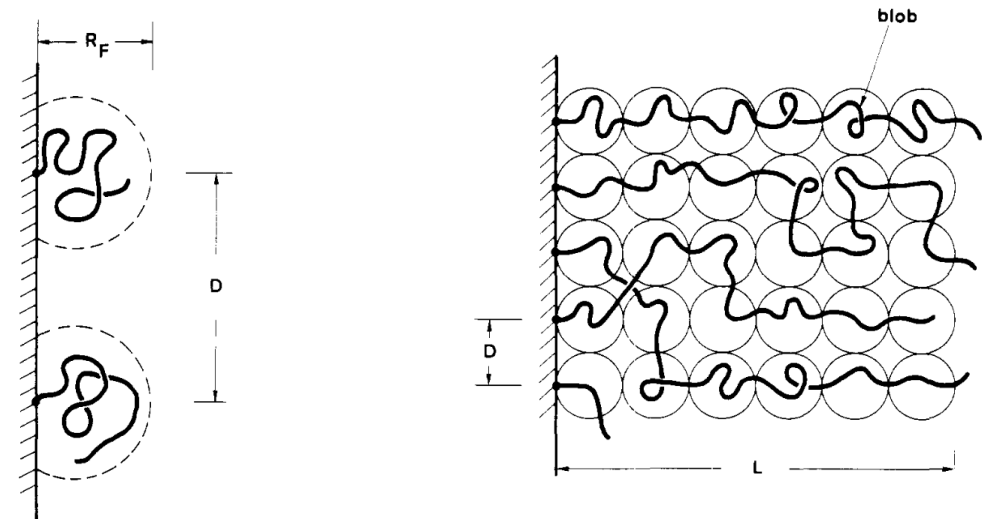
P. G. de Gennes

Collège de France, 75231 Paris Cedex 05, France. Received April 10, 1980

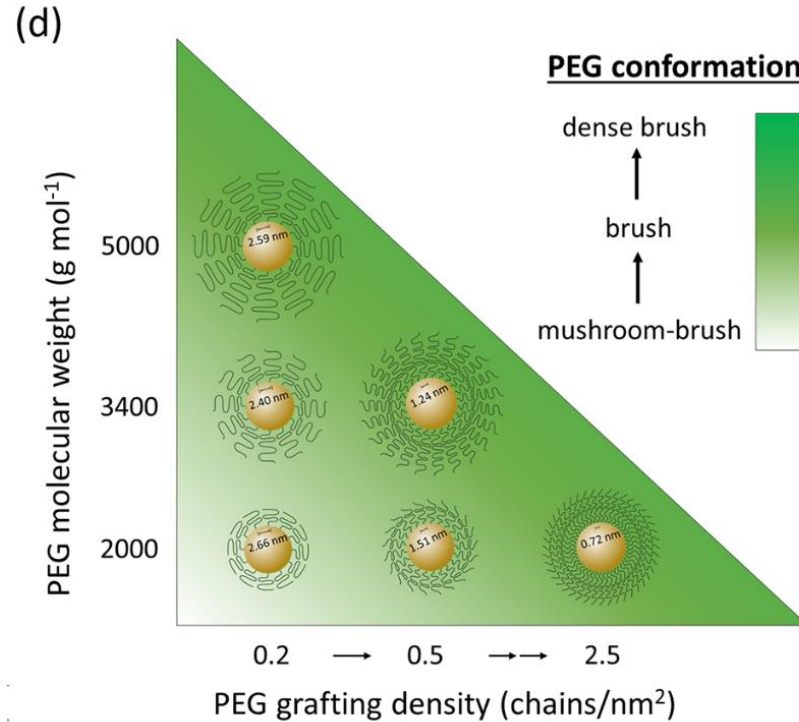


ABSTRACT: We discuss the conformations and the concentration profiles for long, flexible chains (N monomers per chain) grafted at one end on a solid surface (fraction of surface sites grafted σ). The chains are immersed either in a pure (good) solvent or in a solution of the same polymer (P monomers per mobile chain, volume fraction ϕ). It is assumed that the polymer does *not* adsorb on the wall surface. The zone occupied by the grafted chain may contain a large fraction of mobile P chains: we call this a mixed case (M), as opposed to the unmixed case (UM). Also the chains may be stretched (S) or unstretched (US). The combination of these two criteria gives four possible regimes. Using scaling laws, we locate the domains of existence of these four regimes in terms of the variables σ and ϕ . High σ values may be hard to reach by grafting but could be obtained with block copolymers at an interface between two immiscible solvents.

Macromolecules 1980, 13, 1069–1075

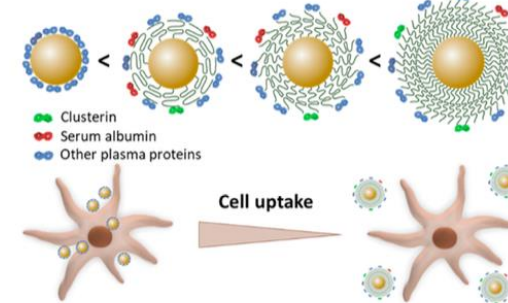


Principe physique de la PEGylation

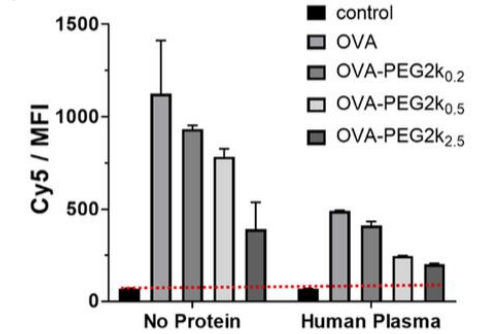


Nano Lett. 2021, 21, 1591–1598

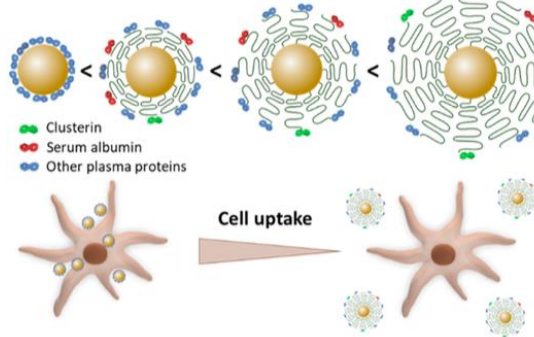
(a) Constant: PEG M_w 2k; Increase: PEG density



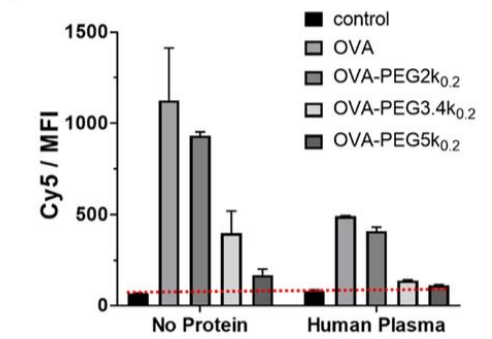
(b)



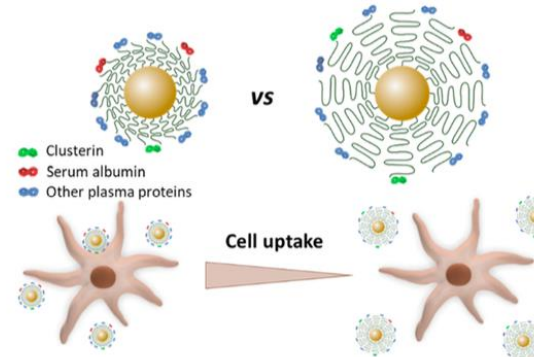
(c) Constant: PEG density ($0.2/\text{nm}^2$); Increase: M_w



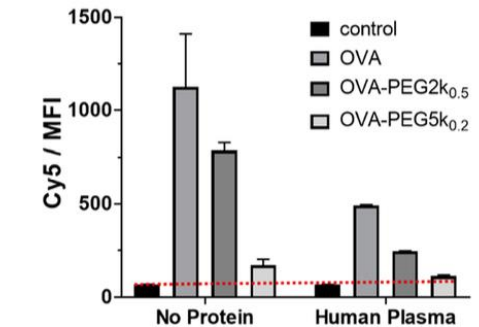
(d)



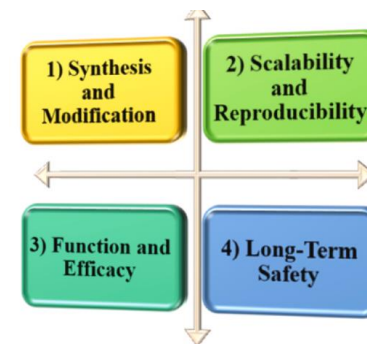
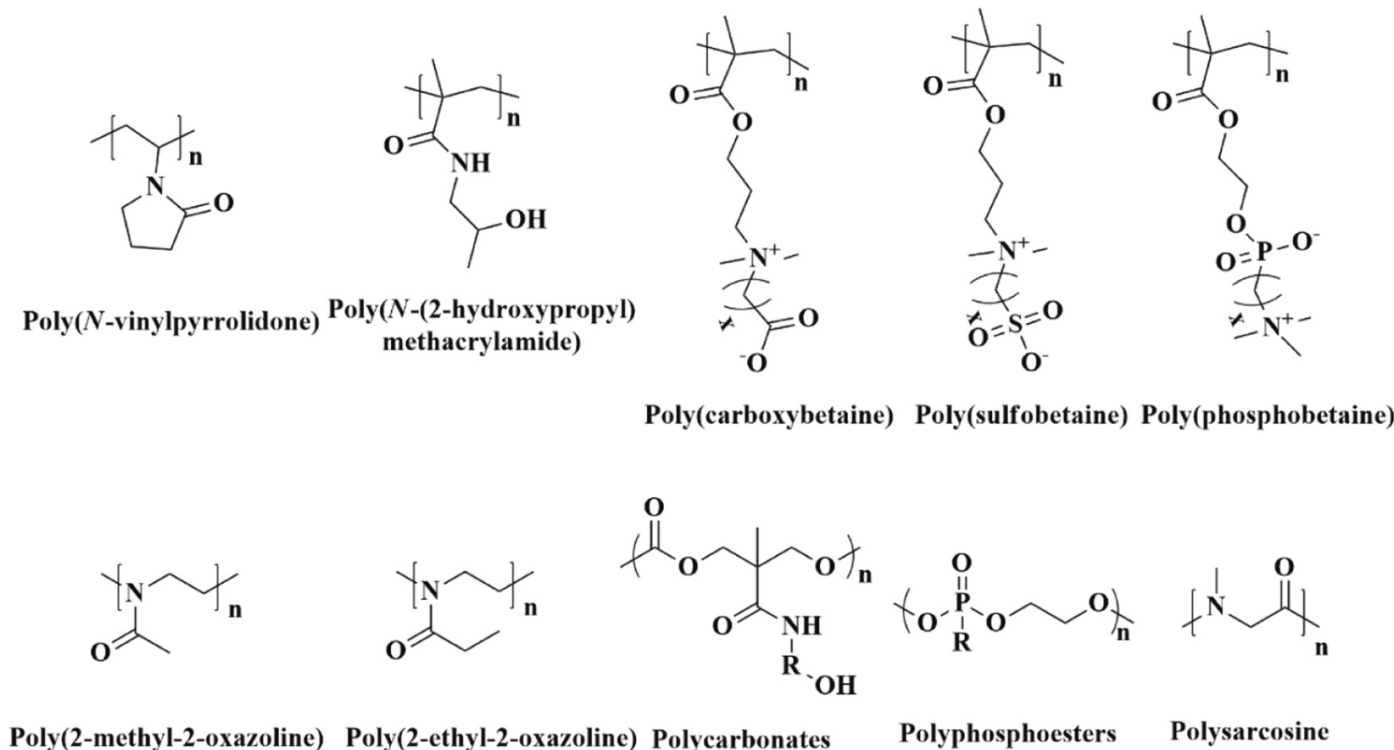
(e) Constant: EG unit/ nm^2 ; Change: conformation



(f)



Les alternatives au PEG



- 1) optimization of synthesis and modification;
- 2) avoidance of batch-to-batch difference;
- 3) fabrication of polymer-inorganic hybrid;
- 4) long-term non-immunogenicity and non-toxicity;

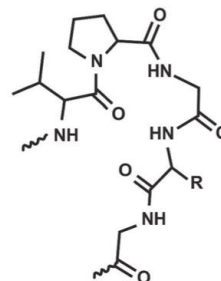
A summary of the properties of representative PEG alternatives.

Entry	Charge	Method	Degradability	Advantages
PVP	Non-ionic	RAFT	Non-biodegradable	Highly stable, and commercially available
Polyacrylamide	Non-ionic	RAFT or ATRP	Non-biodegradable	Hydrolytically stable, and in clinical trials
Polybetaine	Zwitterionic	RAFT or ATRP	Non-biodegradable	Electrically neutral, and highly anti-fouling
POx	Non-ionic	ROP	Slowly biodegradable	Pseudo polypeptides, and tunable LCST
Polyester	Non-ionic	ROP	Biodegradable	High biocompatibility, and versatile structures
Polysarcosine	Non-ionic	ROP	Biodegradable	Highly water-soluble, and biocompatible

Les alternatives au PEG – le cas particulier des ELPs

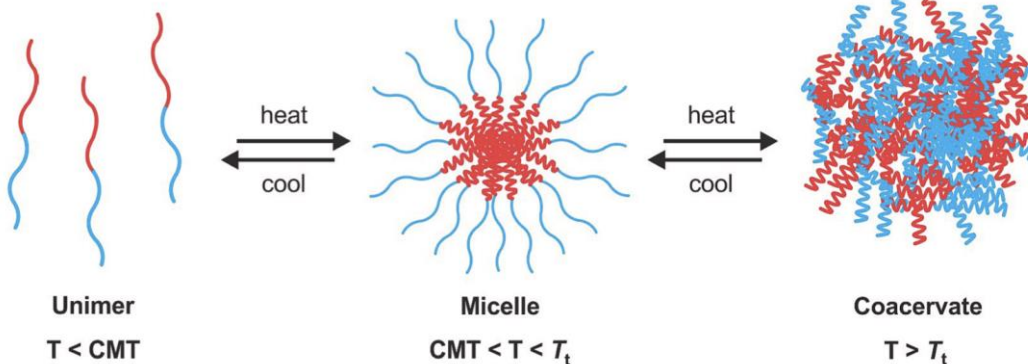
Séquence de répétition des ELPs (VPGXG)

Propriété unique des ELPs (thermosensibilité)



Hydrophobic block

Hydrophilic block



Characteristics of ELP micelles used for the delivery of therapeutic agents.

ELP sequence	Cargo (cargo location: core/corona)	Conjugation method	Application	D _h (nm)	Tested <i>in vitro</i> / <i>in vivo</i> (preclinical)
(V ₂ EV ₂) ₁₀ I ₆₀	Antigen from membrane of <i>M. tuberculosis</i> (corona)	Recombinantly fused	Vaccination against tuberculosis	63	<i>In vivo</i>
I ₄₈ S ₄₈	Bet v 1 (corona)	Recombinantly fused	Birch pollen immunotherapy	45	<i>In vitro</i> and <i>in vivo</i>
[Gly-Ala-Gly-Val-Pro-Gly] ₇₀ -Gly-[Gly-Val-Leu-Pro-Gly-Val-Gly] ₂₈	SIINFEKL (core)	Recombinantly fused	Vaccination model (OVA)	72-81	<i>In vitro</i> and <i>in vivo</i>
[Gly-Ala-Gly-Val-Pro-Gly] ₇₀ -Gly-[Gly-Val-Leu-Pro-Gly-Val-Gly] ₂₈	Antibody fragment specific for PD-1 (corona)	Recombinantly fused	Immune checkpoint inhibition for cancer treatment	44	<i>In vitro</i> and <i>in vivo</i>
(A ₃ G ₂) ₁₂ I ₆₀	1. Heavy chain antibody fragment (corona) 2. IRDye700DX (core)	1. Recombinantly fused 2. NHS ester on N-terminus	1. Cancer targeting (EGFR) 2. Cytotoxic drug delivery for cancer treatment	68	<i>In vitro</i>
V ₈₀ S ₈₀	Nanobody (corona)	Recombinantly fused	Cancer targeting (EGFR)	89	<i>In vitro</i>
V ₈₀ S ₈₀	Doxorubicin (core)	Modification of pAcF residue, incorporated via amber codon suppression	Cytotoxic drug delivery for cancer treatment	47	<i>In vitro</i>
(VAGAGAGAGAGAGA) ₄ V ₆₀	RGD (corona)	Recombinantly fused	Cancer targeting (α _v β ₃ integrin)	49	<i>In vitro</i>
(VAGAGAGAGAGAGA) ₆ V ₆₀	RGD (corona)	Recombinantly fused	Cancer targeting (α _v β ₃ integrin)	50	<i>In vitro</i>
(VAGAGAGAGAGAGA) ₆ V ₆₀	Fn3 domain (corona)	Recombinantly fused	Cancer targeting (α _v β ₃ integrin)	65	Not applicable
(VAGAGAGAGAGAGA) ₈ V ₆₀	Fn3 domain (corona)	Recombinantly fused	Cancer targeting (α _v β ₃ integrin)	62	Not applicable
(VAGAGAGAGAGAGA) ₆ V ₉₀	Fn3 domain (corona)	Recombinantly fused	Cancer targeting (α _v β ₃ integrin)	70	<i>In vitro</i>
(VAGAGAGAGAGAGA) ₄ V ₁₂₀	Fn3 domain (corona)	Recombinantly fused	Cancer targeting (α _v β ₃ integrin)	73	Not applicable
(VAGAGAGAGAGAGA) ₄ V ₉₀	RGD (corona)	Recombinantly fused	Cancer targeting (α _v β ₃ integrin)	62	<i>In vitro</i>
(VAGAGAGAGAGAGA) ₄ V ₉₀	Fn3 domain (corona)	Recombinantly fused	Cancer targeting (α _v β ₃ integrin)	62	Not applicable
(VAGAGAGAGAGAGA) ₄ V ₉₀	NGR (corona)	Recombinantly fused	Cancer targeting (CD13)	~60	<i>In vivo</i>
(VAGAGAGAGAGAGA) ₅ -(VH ₄) ₂₀	Not applicable	Not applicable	Tumor penetration for cancer treatment	~60	<i>In vivo</i>
(IH ₄) ₆₀ -(A ₃ G ₂) ₆₀	Not applicable	Not applicable	Cargo release in tumor environment	~40	Not applicable
[Val-Pro-Lys-Glu-Gly] ₁₂₀ -(CV) ₈	Paclitaxel (core)	Cysteine modification	Cytotoxic drug delivery for cancer treatment	116	<i>In vitro</i> and <i>in vivo</i>
(AG) ₈₀ (CV) ₈	Paclitaxel (core)	Cysteine modification	Cytotoxic drug delivery for cancer treatment	94	<i>In vitro</i> and <i>in vivo</i>
S ₄₈ I ₄₈	FKBP bound to rapamycin (corona)	Recombinantly fused	Cytotoxic drug delivery for cancer treatment	48	<i>In vitro</i> and <i>in vivo</i>
S ₄₈ I ₄₈	FKBP bound to rapamycin (corona)	Recombinantly fused	Treatment of Sjögren's syndrome	48	<i>In vivo</i>
I ₄₈ S ₄₈	RGD (corona)	Recombinantly fused	Cancer targeting (α _v β ₃ integrin)	48	<i>In vitro</i> and <i>in vivo</i>
S ₄₈ I ₄₈	Knob domain of adenovirus fiber protein (corona)	Recombinantly fused	Endocytosis in cells expressing CAR	43	<i>In vitro</i>
S ₄₈ I ₄₈	Knob domain of adenovirus fiber protein (corona)	Recombinantly fused	Transcytosis across the lacrimal gland for treatment of ocular diseases	43	<i>In vitro</i> and <i>in vivo</i>
A ₄₈ I ₄₈	IFNα (corona)	Recombinantly fused	Cancer treatment	51	<i>In vitro</i> and <i>in vivo</i>
V ₄₀ (AG) ₃₀	Arg ₅ (corona)	Recombinantly fused	Cell penetration for cancer treatment	42	<i>In vitro</i>
V ₆₀ (AG) ₃₀	keratinocyte growth factor (corona)	Recombinantly fused	Epidermal and dermal regeneration in wound healing	68	<i>In vitro</i> and <i>in vivo</i>
V ₆₀ (AG) ₃₀	stromal cell-derived growth factor 1	Recombinantly fused	Epidermal and dermal regeneration in wound healing	63	<i>In vitro</i> and <i>in vivo</i>
V ₆₀ (AG) ₃₀	Cathelicidin	Recombinantly fused	Anti-microbial protection in wound healing	57	<i>In vitro</i> and <i>in vivo</i>

Purification de protéines

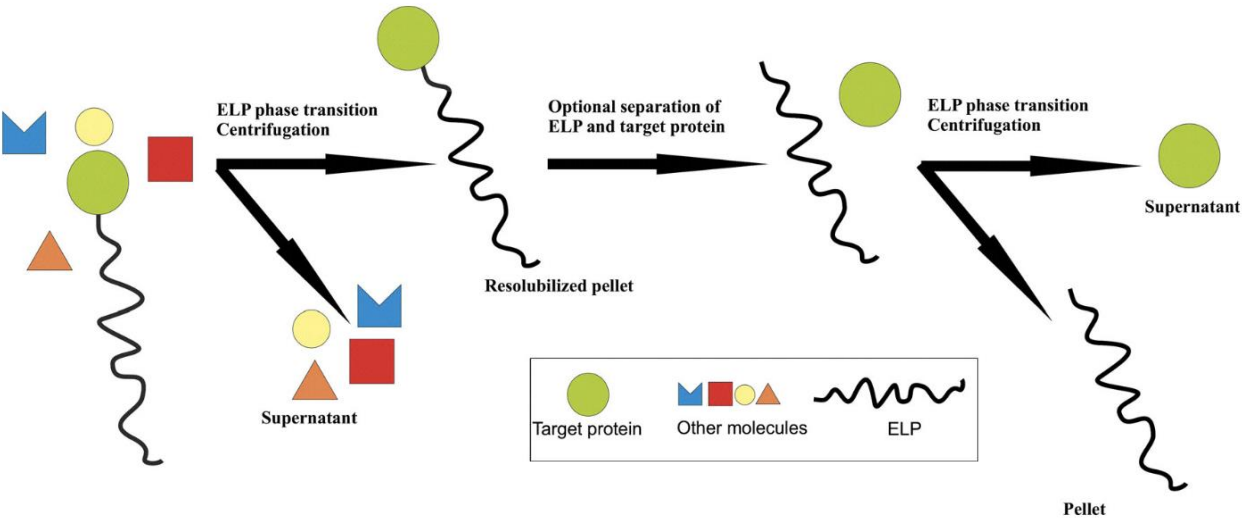
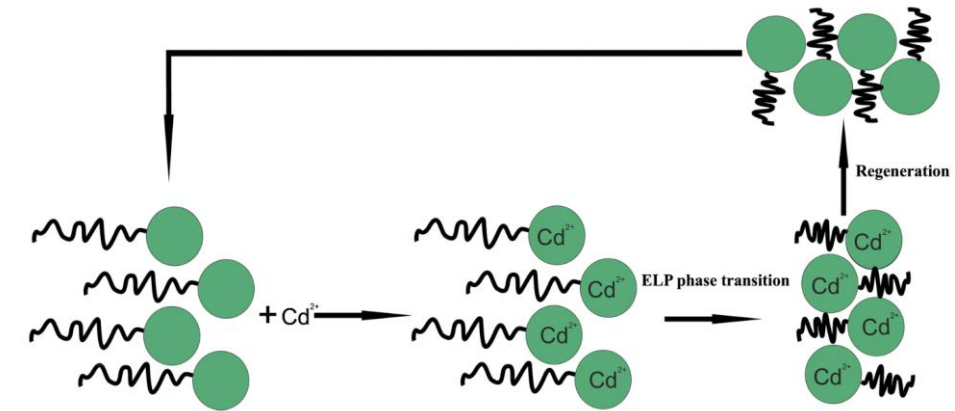


Table 2 Comparison of ELPs tag and other affinity tags

Tag	Size (aa)	Size (kDa)	Sequence	Properties
His-tag	6	0.84	HHHHHH	Binding to immobilized metals under denaturing or native conditions
FLAG	8	1.01	DYKDDDDK	Binding to several specific anti-FLAG monoclonal antibodies
Streptag II	8	1.06	WSHPQFEK	High specificity and affinity towards the protein streptavidin
ELP	Different size	Different size	[VPGXaaG] _n	Undergo an inverse temperature phase transition
Chitin binding domain	51	5.59	TNPGVSAWQVNTAYTAGQLVTYNGKT YKCLQPHTSLAGWEPSNPALWQLQ	Affinity purification of the fusion protein on a chitin resin
Maltose binding protein	396	40.00	Protein	Amylose affinity purification

Décontamination



Kostal et al. (2005) ont développé une fusion entre la **protéine MerR** et un **polypeptide élastinomimétique (ELP)** pour **éliminer le mercure** de l'eau contaminée. Ce procédé, **simple et efficace**, pourrait être optimisé pour une **utilisation courante** dans la purification de l'eau et des sols.

Les alternatives au PEG – le cas particulier des ELPs



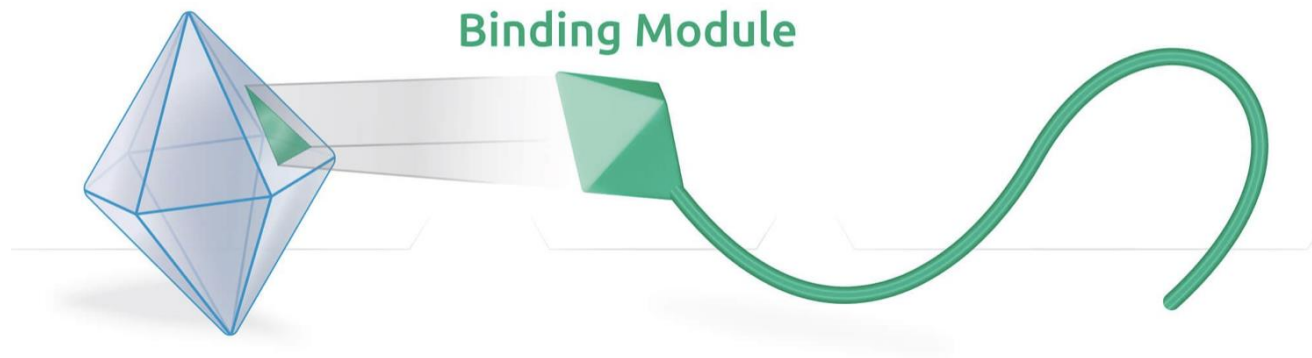
Tosh Chilkoti
(Duke univ. USA)



Target Biologic

Phase-Separation Module

Binding Module



La technologie des réactifs IsoTag™ comprend des protéines recombinantes simples et des processus directs qui peuvent se brancher sur l'équipement de purification existant ainsi que sur des consommables validés et disponibles sur étagère. Ces réactifs comprennent deux caractéristiques clés : un module de séparation de phase et un module de liaison par affinité conçu avec précision pour le produit biologique cible d'intérêt. Les réactifs IsoTag™ ont été conçus pour diverses cibles, notamment les virus enveloppés et non enveloppés, les anticorps et les acides nucléiques.



*Tosh Chilkoti
(Duke univ. USA)*



« Les protéines constituent l'épine dorsale essentielle et insoluble de notre environnement cellulaire. Nous concevons génétiquement des matériaux à base de protéines pour imiter ceux que l'on trouve naturellement dans cet environnement. En empruntant la boîte à outils de la nature, nous modifions encore ces protéines pour qu'elles ne s'assemblent qu'avec la chaleur du corps, ce qui permet de créer des environnements cellulaires complexes avec de simples injections de solutions. Ces matériaux peuvent être manipulés comme de simples fluides à faible viscosité, facilement adaptables aux procédures de pointe actuelles. »



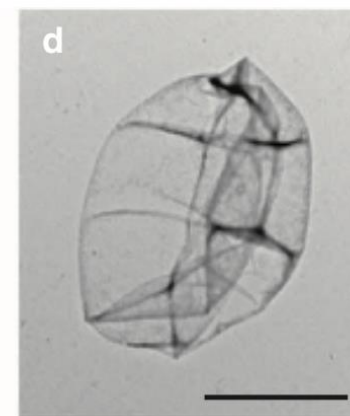
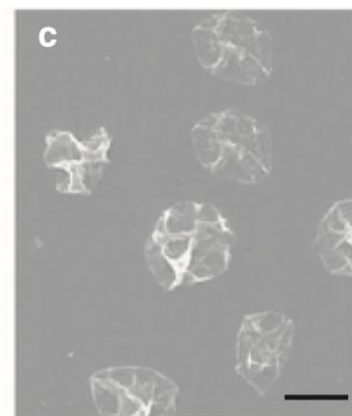
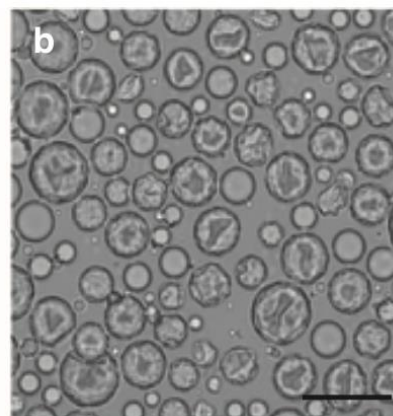
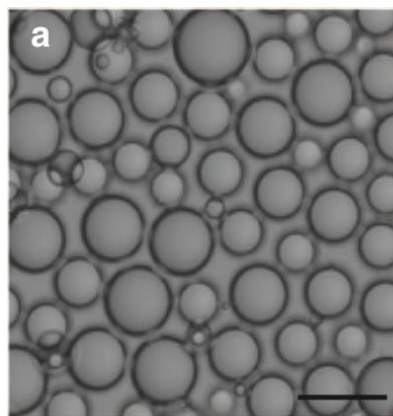
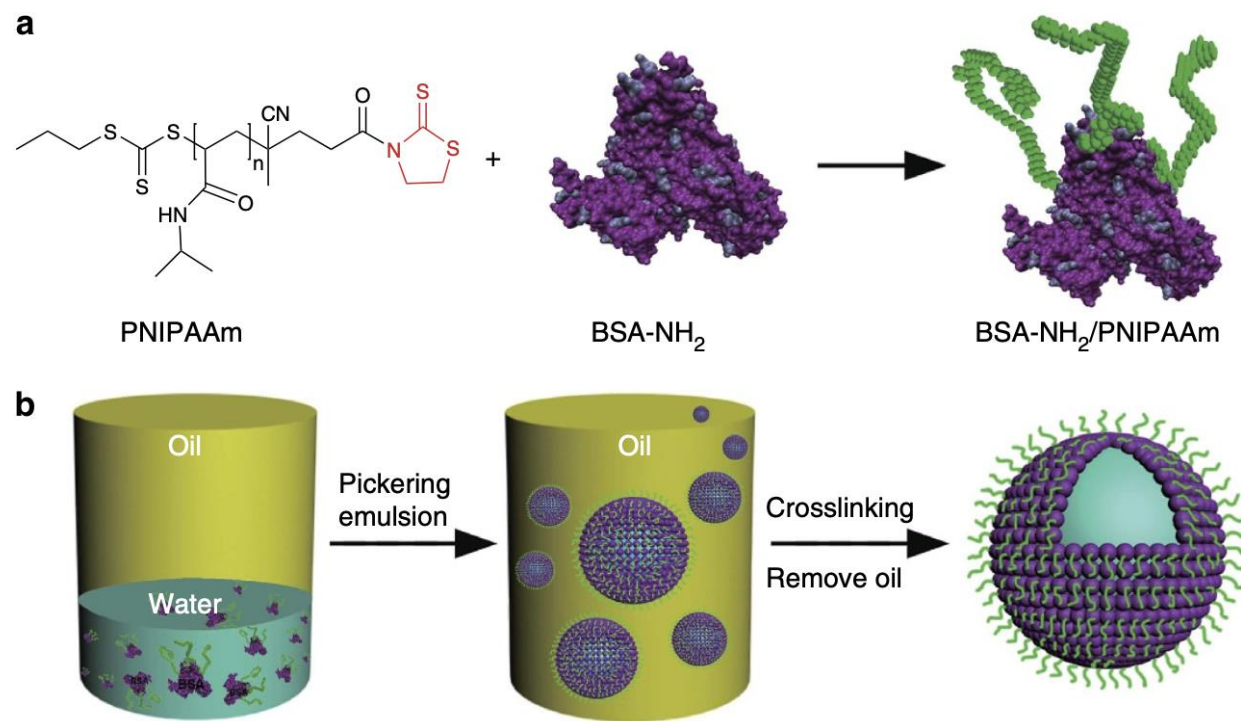
ARTICLE

Received 22 May 2013 | Accepted 3 Jul 2013 | Published 30 Jul 2013

DOI: 10.1038/ncomms3239

Interfacial assembly of protein-polymer nano-conjugates into stimulus-responsive biomimetic protocells

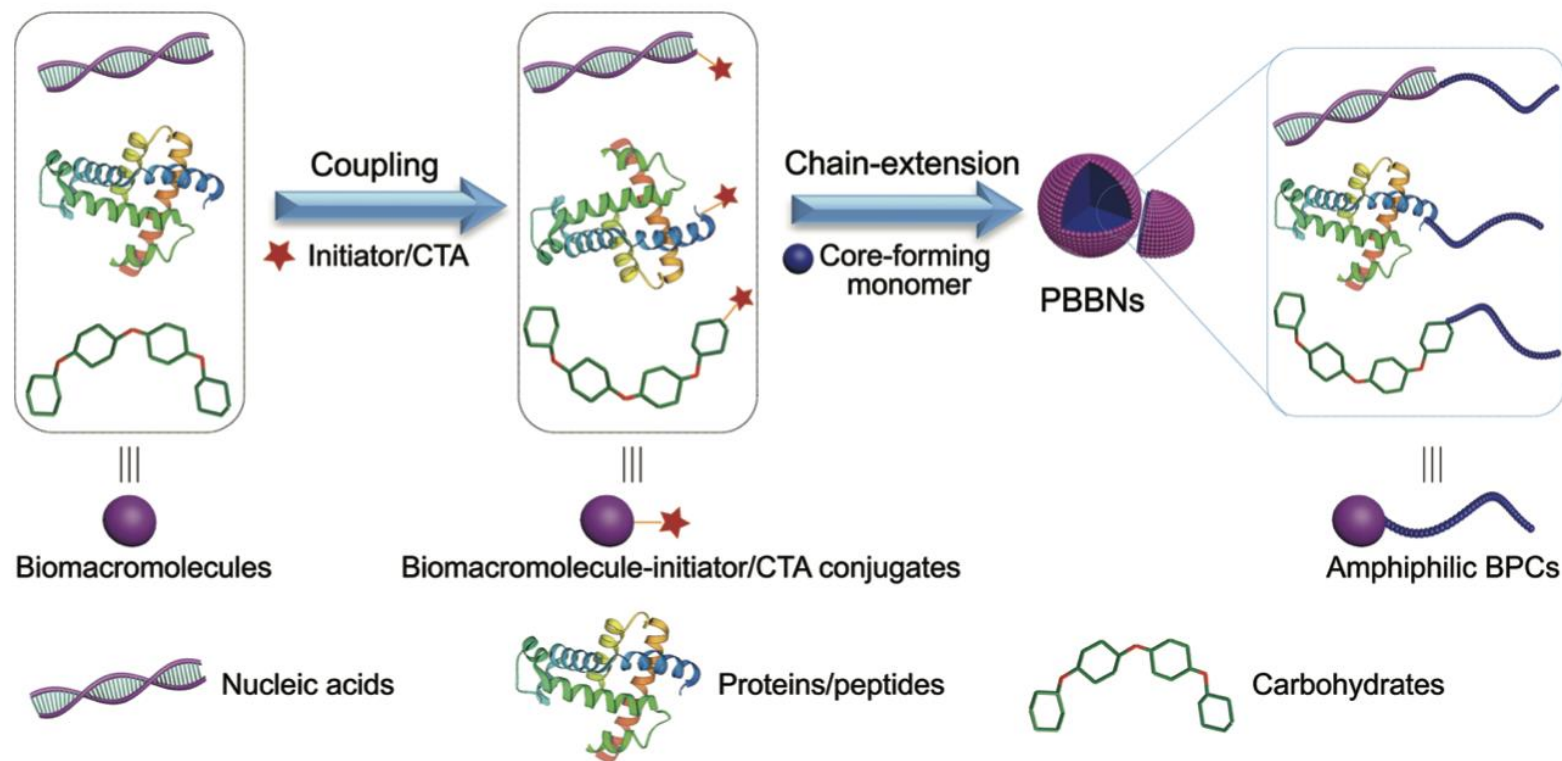
Xin Huang¹, Mei Li¹, David C. Green¹, David S. Williams¹, Avinash J. Patil¹ & Stephen Mann¹



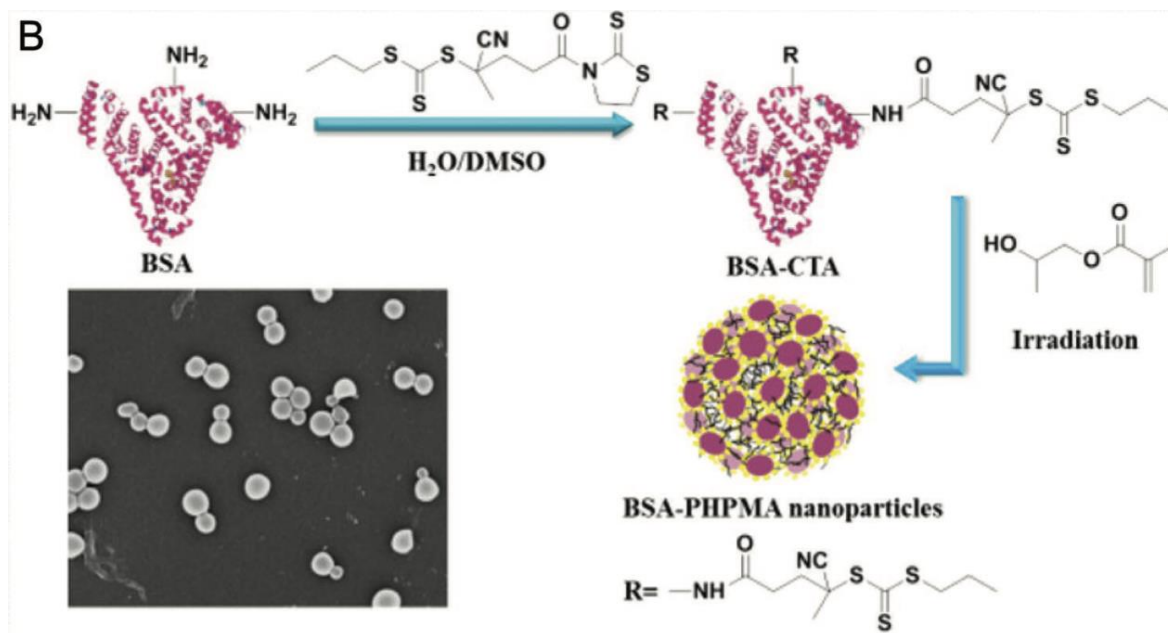
REVIEW

Polymerization-Induced Self-Assembly: An Emerging Tool for Generating Polymer-Based Biohybrid Nanostructures

Liang Qiu,* Xinyue Han, Chengfen Xing, and Ulrich Glebe*



Approches émergentes – polymérisation à partir de ...

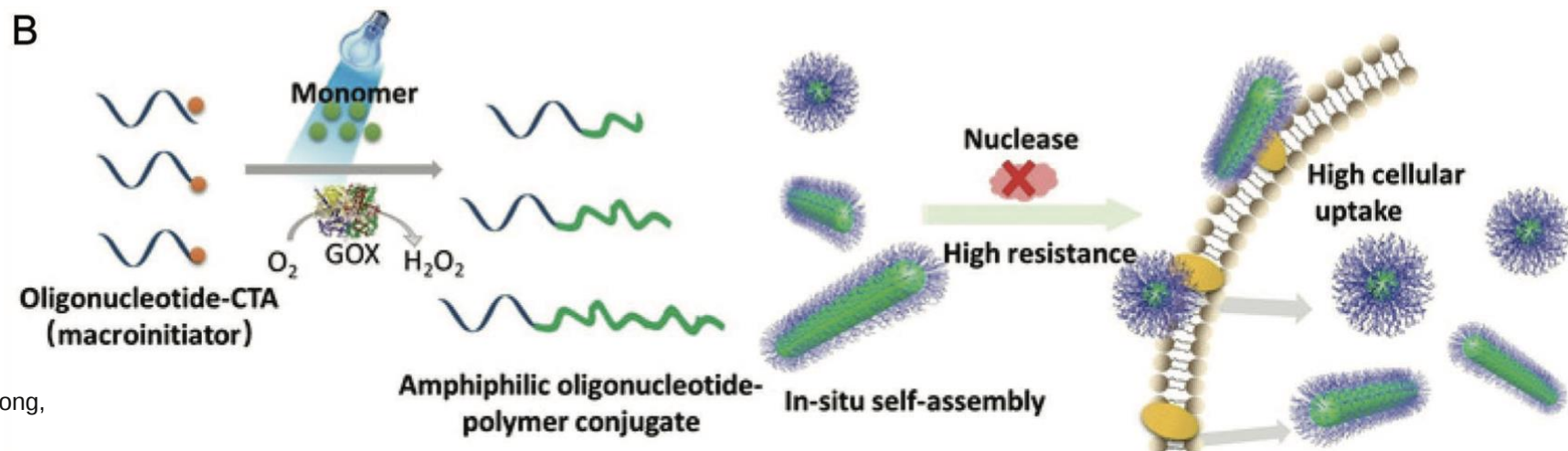


Schematic illustration of the synthesis of **BSA** macroCTAs and in situ photoinitiated PISA of BSA-based nanoparticles.

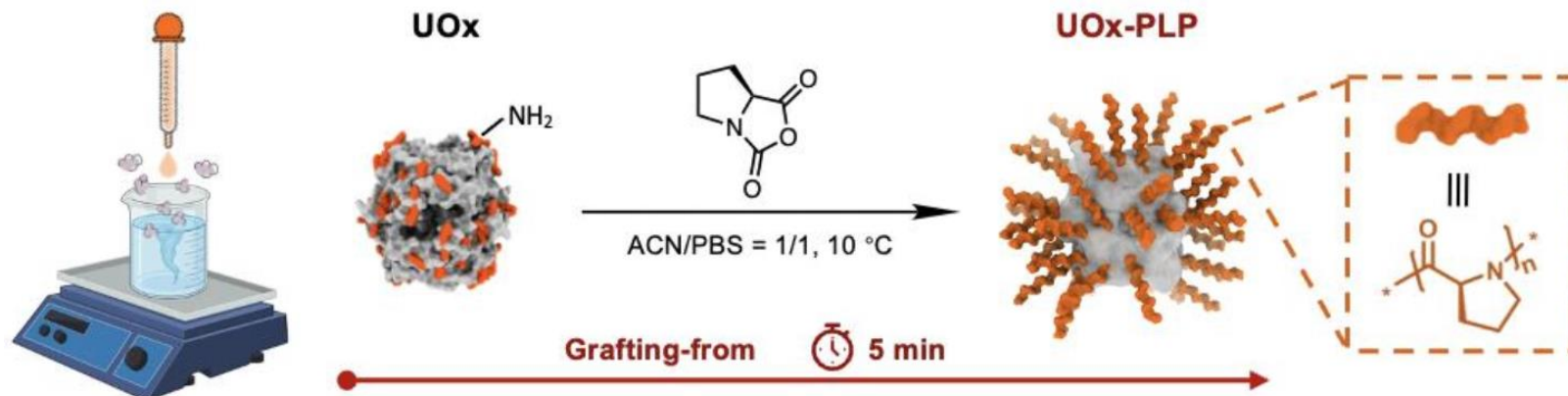
C. Ma, X. Liu, G. Wu, P. Zhou, Y. Zhou, L. Wang, X. Huang, ACS Macro Lett. 2017, 6, 689.

Design and construction of **nucleic acid**-polymer nanostructures by photo-PISA. Stability and cellular uptake efficiency were improved for the 3D structures.

L. Yang, M. Liang, C. Cui, X. Li, L. Li, X. Pan, H. S. Yazd, M. Hong, J. Lu, Y. C. Cao, W. Tan, ChemBioChem 2021, 22, 754.



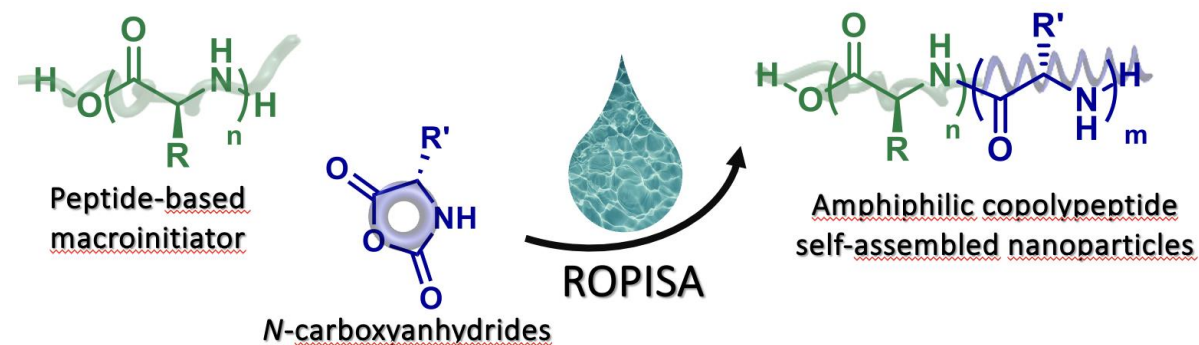
Approches émergentes – polymérisation à partir de ...



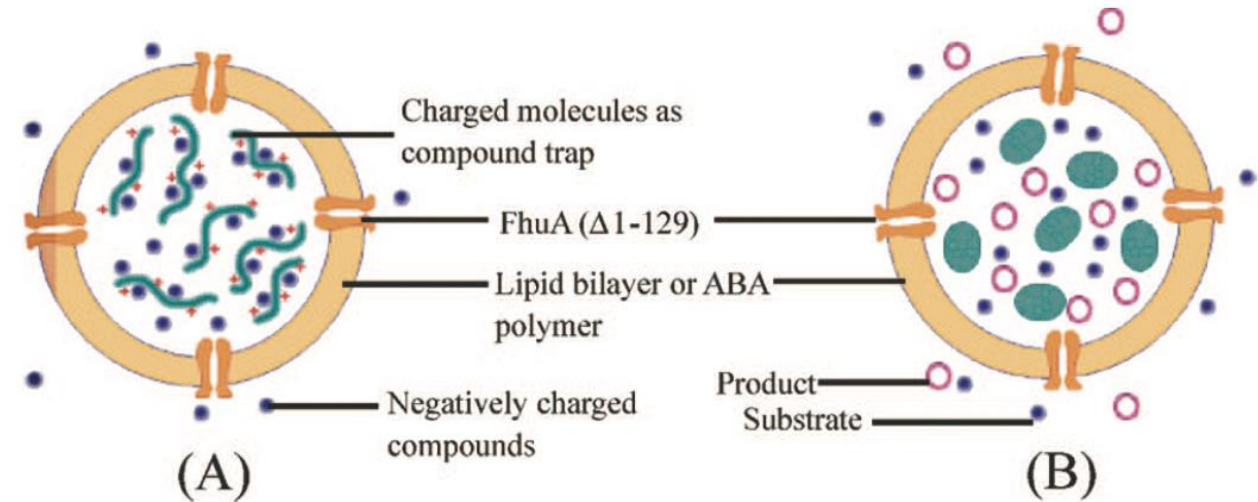
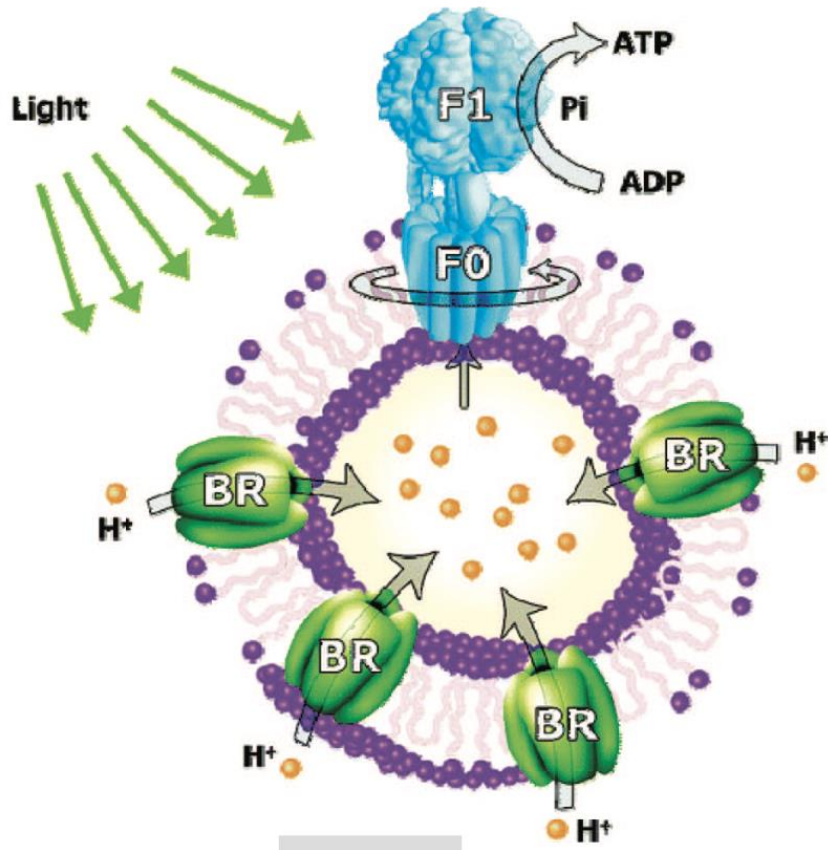
Polymérisation de Polyproline à partir de protéines (Hua Lu, Peking Univ.)

Polypeptide- and Protein-Based Conjugate Nanoparticles via Aqueous Ring-Opening Polymerization-Induced Self-Assembly (ROPISA)

Hannah Beuseroy, Chloe Gazon, Segolene Antoine, Mostafa Badreldin, Pedro Salas-Ambrosio, Simon Harrisson, Elisabeth Garanger, Sebastien Lecommandoux,* and Colin Bonduelle*



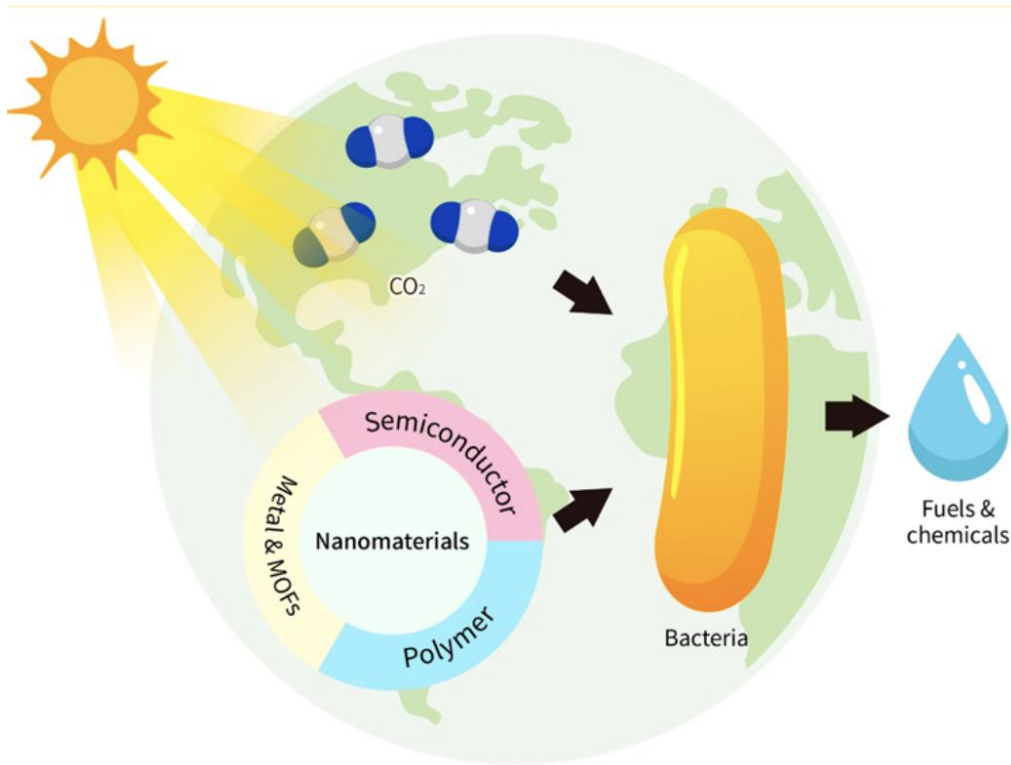
Approches émergentes – vers des systèmes complets



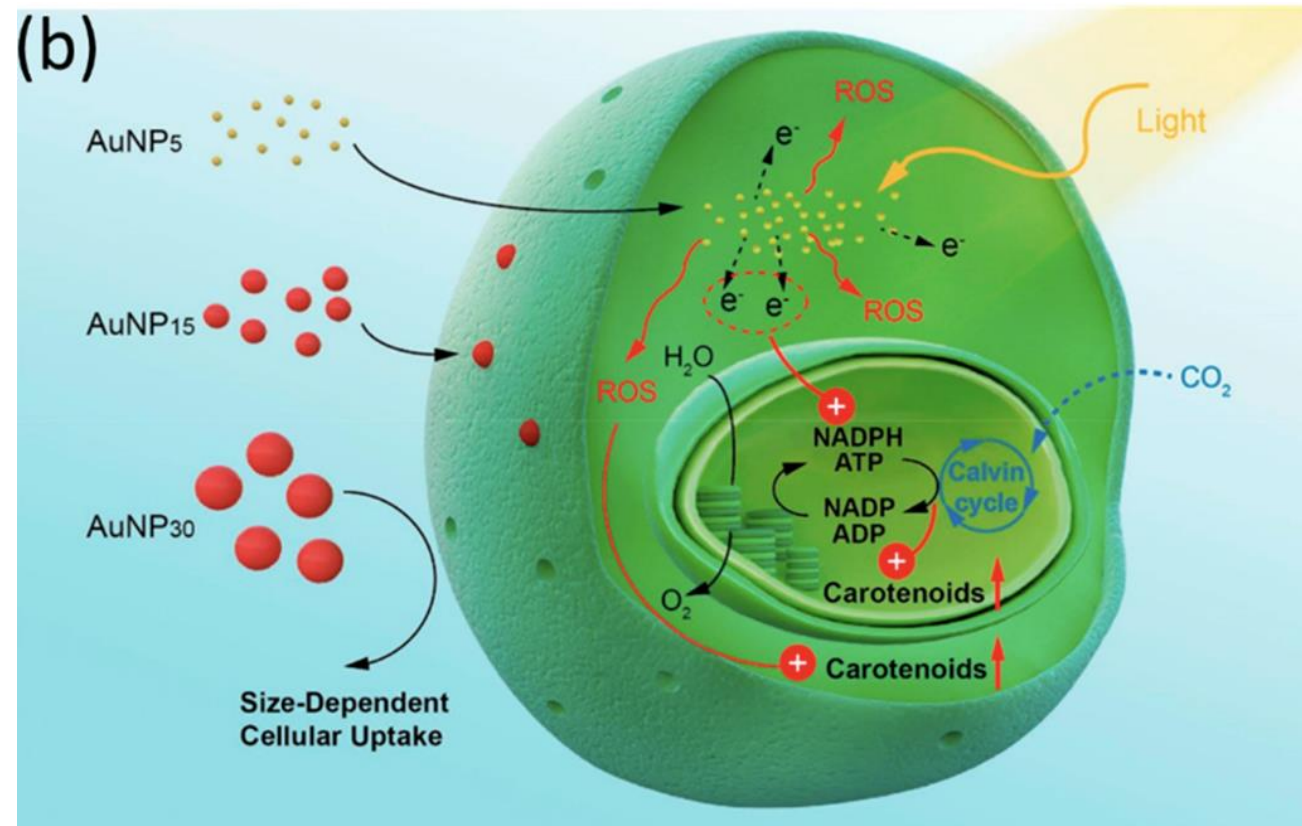
Représentation schématique de polymérosomes reconstitués avec à la fois la bactériorhodopsine (BR) et la F₀F₁-ATP synthase. L'ATP synthase utilise un gradient électrochimique de protons généré par la bactériorhodopsine pour synthétiser de l'ATP à partir de l'ADP et du phosphate inorganique (Pi).

Représentation schématique de deux systèmes de polymérosomes conçus pour : (A) la récupération sélective de produits en chargeant les capsules avec des macromolécules chargées positivement servant de pièges pour les composés chargés négativement, et (B) les conversions biocatalytiques de substrats par des enzymes encapsulées à l'intérieur du polymérosome. (Reproduit de **J. Biotechnol.**, vol. 123, issue 1, Nallani et al. *A nanocompartment system (Synthosome) designed for biotechnological applications*).

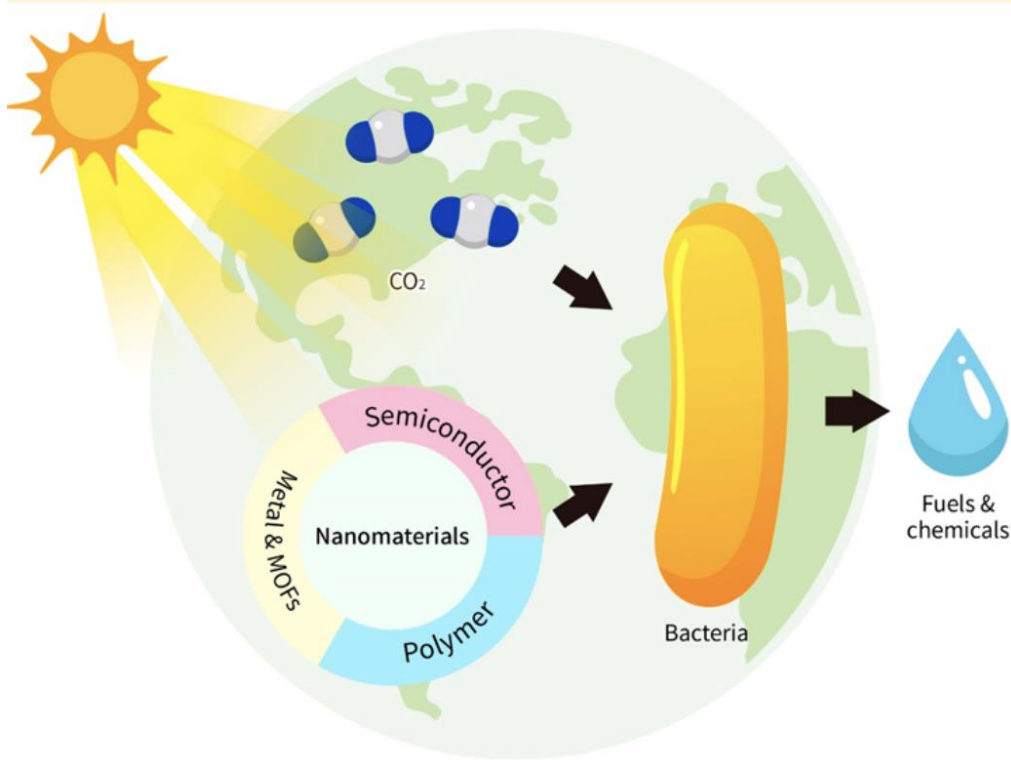
Approches émergentes – biohybrides cellulaires



ACS Materials Lett. 2023, 5, 95–115



Lors de la culture, *C. zofingiensis* a été exposé aux AuNP5, créant ainsi un système hybride *C. zofingiensis*-AuNP5. La production efficace de caroténoïdes est facilitée par le transfert d'électrons des AuNP5 produits à l'intérieur de la cellule vers les chloroplastes en réponse à la lumière.



ACS Materials Lett. 2023, 5, 95–115

www.acsnano.org

Conjugated Polymer/Recombinant *Escherichia coli* Biohybrid Systems for Photobiocatalytic Hydrogen Production

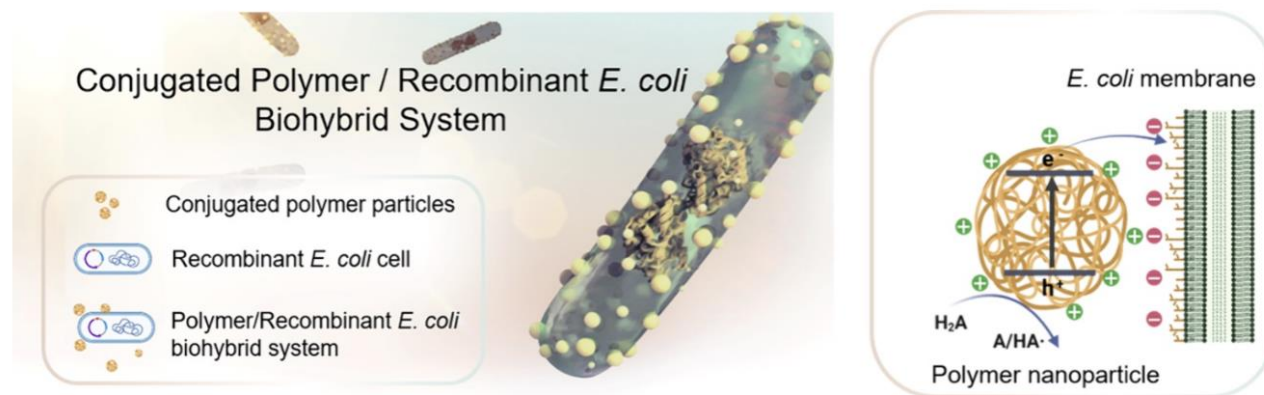
Ying Yang, Martijn A. Zwijnenburg, Adrian M. Gardner, Sylwia Adamczyk, Jing Yang, Yaqi Sun, Qiuyao Jiang, Alexander J. Cowan, Reiner Sebastian Sprick,* Lu-Ning Liu,* and Andrew I. Cooper*



Cite This: *ACS Nano* 2024, 18, 13484–13495



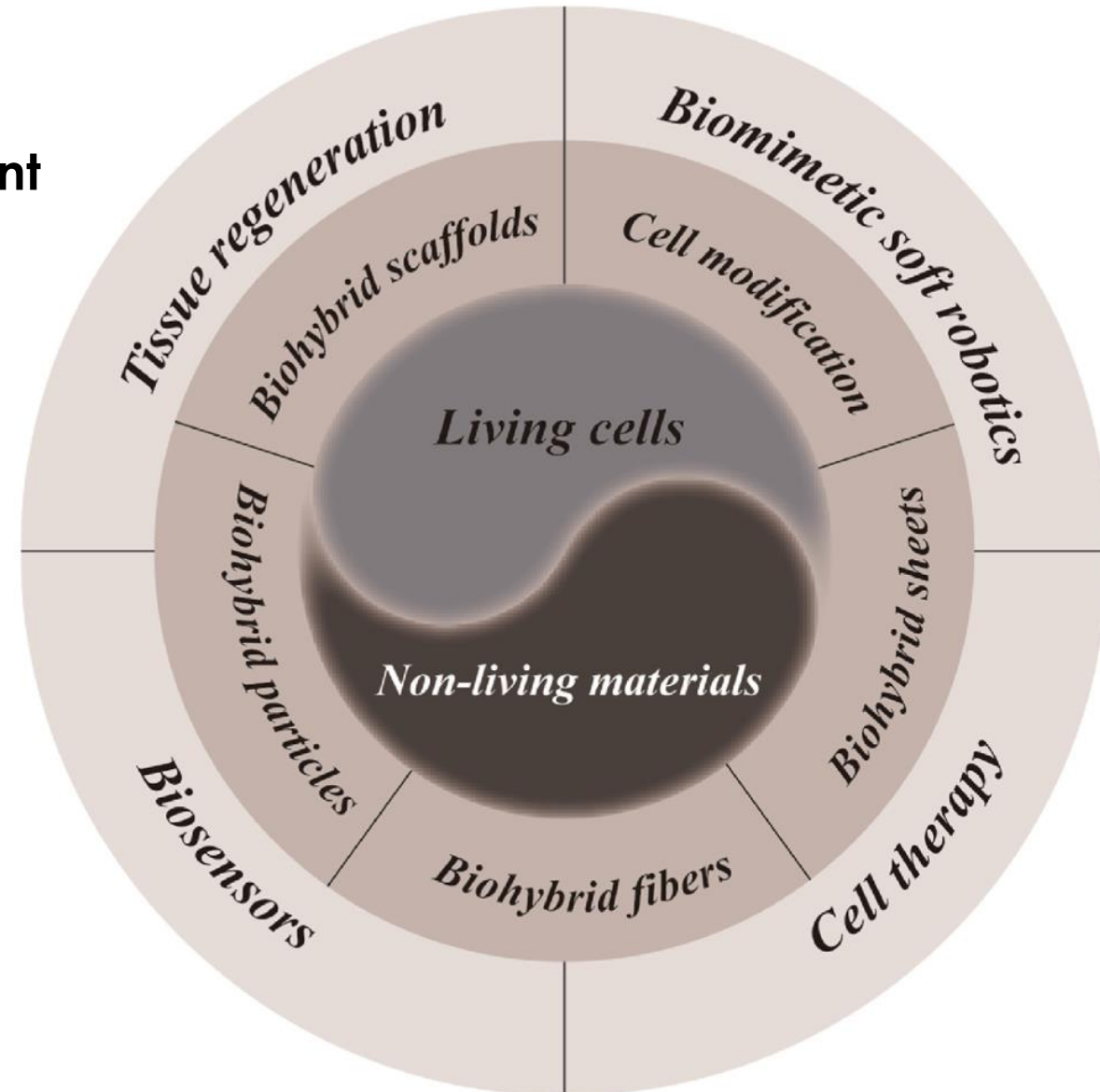
[Read Online](#)



Stratégie d'assemblage du système biohybride particule de polymère conjugué/*E. coli* recombinant, principalement basée sur des interactions électrostatiques, avec une oxydation monocationique ($\text{HA}^\bullet/\text{H}_2\text{A}$) de l'acide ascorbique pour la formation d'hydrogène (rendu 3D d'une cellule *E. coli* avec des nanoparticules à sa surface).

La semaine prochaine

**Nanotechnologies biohybrides, incluant
les biohybrides cellule-polymère (et
nanoparticules)**



Combiner le meilleur du vivant et du synthétique

Conjugués polymère avec drug/peptide/protéine/ADN

Besoin d'une chimie de précision

Une grande star: le PEG

Des alternatives sont nécessaires

Au-delà, systèmes bio-hybrides intégrant cellules et polymères/nanoparticules (vers des systèmes complets et fonctionnels)



MERCI



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —



Lab retreat, May 2024