

Chaire Innovation technologique Liliane Bettencourt

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

Sébastien Lecommandoux

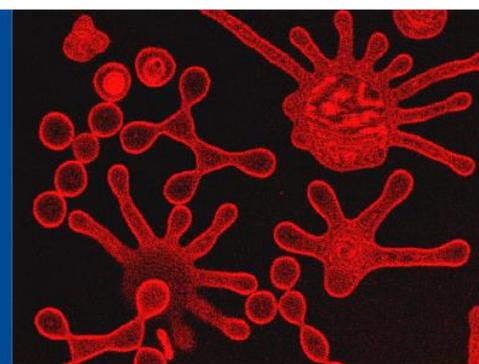
**Les polymères à base d'acides aminés :
de l'origine de la vie aux médicaments modernes**

le 3 février 2025



Biomatériaux de demain : polymères biomimétiques et biohybrides

27 janv > 31 mars 2025



Cours & séminaire

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

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

Hua Lu (Pekin 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 Boulmedais (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

Protéines (IUPAC):

« Naturally occurring and synthetic polypeptides having molecular weights greater than about 10000 g/mol (the limit is not precise) »

Polypeptides naturels et synthétiques ayant des masses molaires supérieures à environ 10 000 g/mol (la limite n'est pas précise)

Polypeptides (IUPAC):

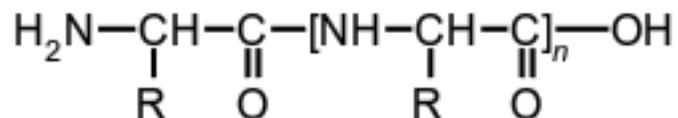
« Peptides containing ten or more amino acid residues »

Peptides contenant dix résidus d'acides aminés ou plus

Peptides (IUPAC):

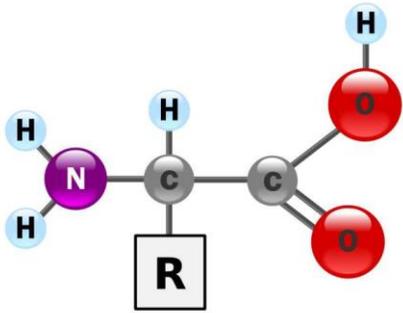
« Amides derived from two or more amino carboxylic acid molecules (the same or different) by formation of a covalent bond from the carbonyl carbon of one to the nitrogen atom of another with formal loss of water. The term is usually applied to structures formed from α -amino acids, but it includes those derived from any amino carboxylic acid. »

Amides dérivés de deux ou plusieurs molécules d'acides aminocarboxyliques (identiques ou différents) par la formation d'une liaison covalente entre le carbone carbonyle de l'un et l'atome d'azote de l'autre, avec perte formelle d'eau. Le terme s'applique généralement aux structures formées à partir d'acides α -aminés, mais il inclut également celles dérivées de tout aminoacide.



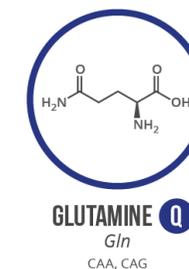
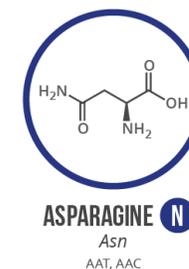
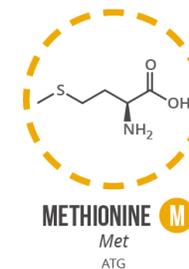
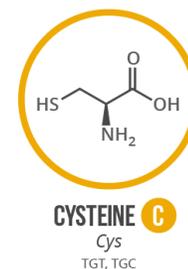
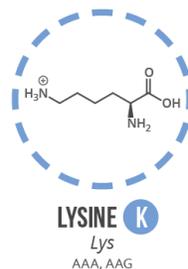
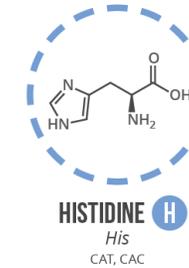
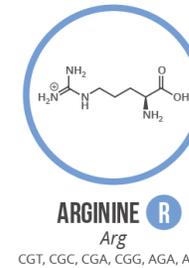
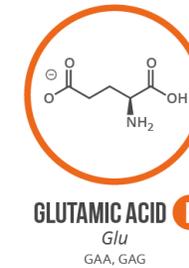
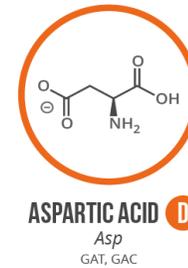
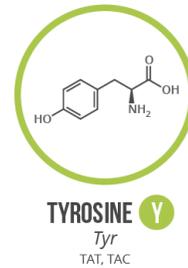
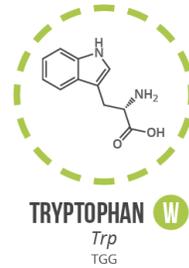
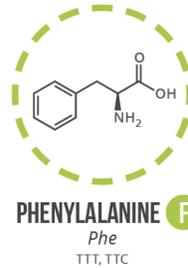
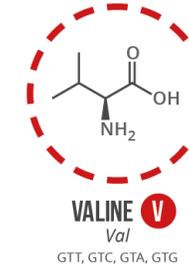
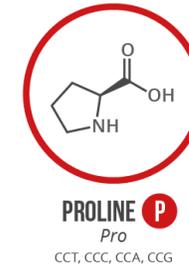
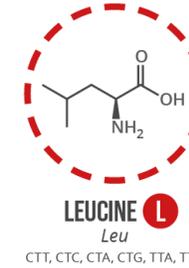
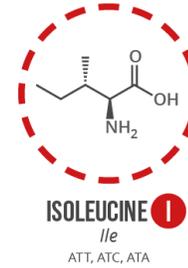
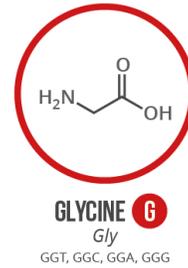
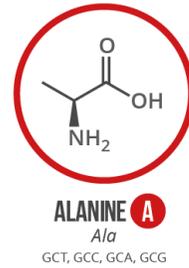
La brique de base des protéines – les acides aminés (20)

Chart Key: ● ALIPHATIC ● AROMATIC ● ACIDIC ● BASIC ● HYDROXYLIC ● SULFUR-CONTAINING ● AMIDIC ○ NON-ESSENTIAL ○ ESSENTIAL



Structure de base
des acides aminés

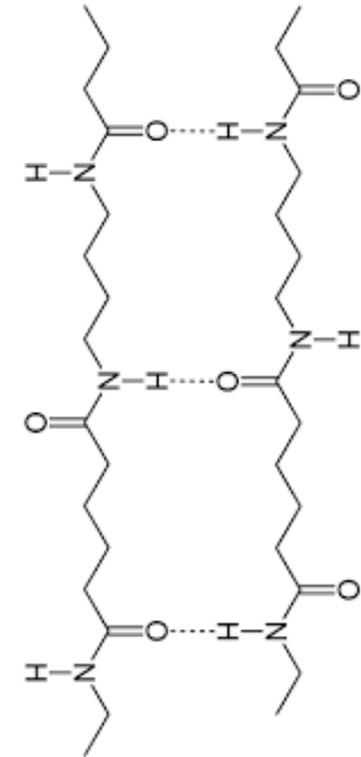
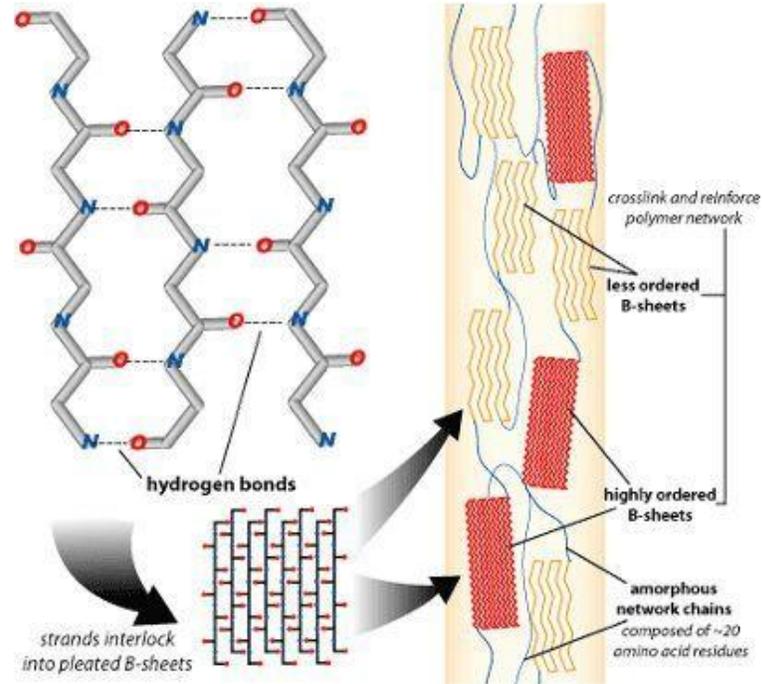
Chemical Structure
single letter code
NAME **A**
three letter code
DNA codons



Note: This chart only shows those amino acids for which the human genetic code directly codes for. Selenocysteine is often referred to as the 21st amino acid, but is encoded in a special manner. In some cases, distinguishing between asparagine/aspartic acid and glutamine/glutamic acid is difficult. In these cases, the codes asx (B) and glx (Z) are respectively used.

Petit RAPPEL: protéines, polypeptides et polyamides

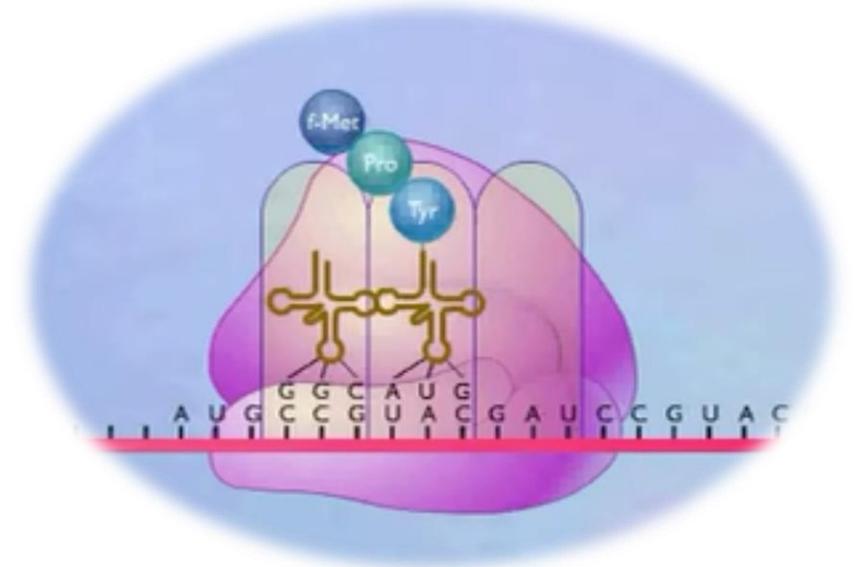
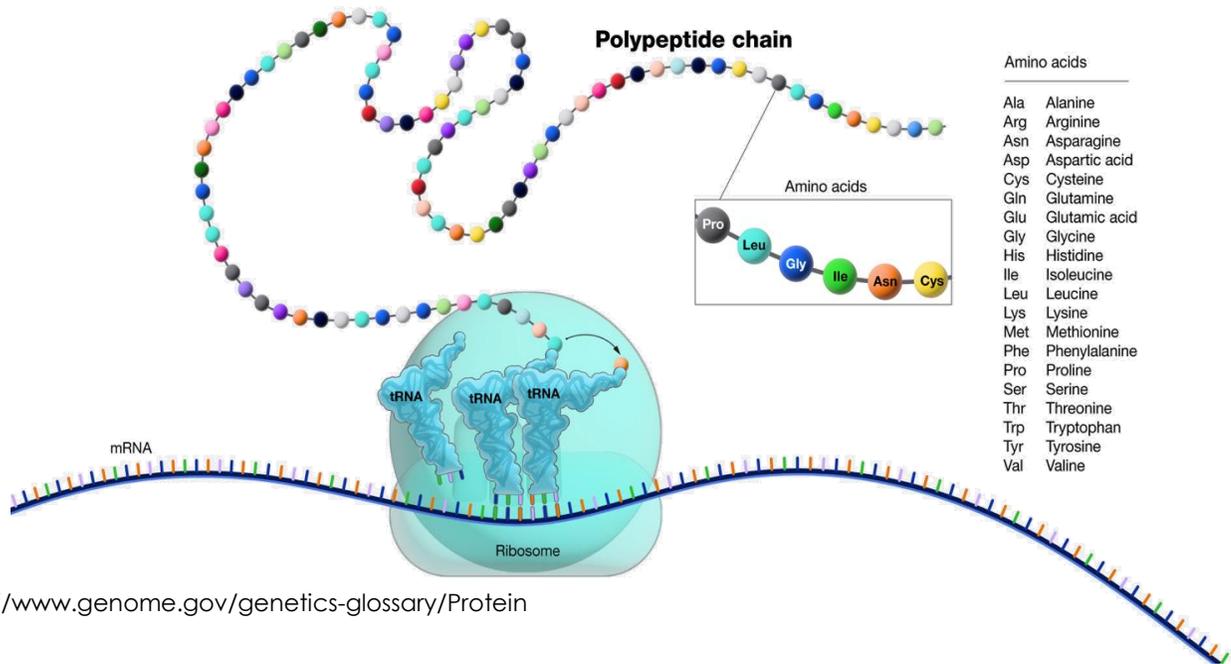
Les polyamides synthétiques ne sont que des mimes simplifiés du modèle naturel de protéine de la soie



Liaison-H dans Nylon 6,6



Polymérisation (biologique) des acides aminés



<https://makeagif.com/i/u4bkHq>

<https://www.genome.gov/genetics-glossary/Protein>

1- Transcription : L'ADN est transcrit en **ARN messager (ARNm)** par une ARN polymérase.

2- Aminoacylation des ARNt : Dans le cytoplasme, chaque acide aminé est fixé à son **ARN de transfert (ARNt)**. Chaque ARNt possède un **anticodon** complémentaire à un **codon** de l'ARNm, garantissant une correspondance précise entre acides aminés et code génétique.

3- Traduction : L'ARNm est lu par les **ribosomes**, qui assemblent les acides aminés en une **chaîne polypeptidique**. Les ARNt transportent les acides aminés correspondants aux codons de l'ARNm, et le ribosome catalyse la formation des **liaisons peptidiques**.

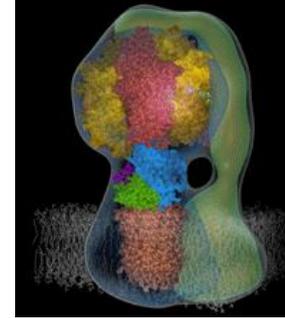
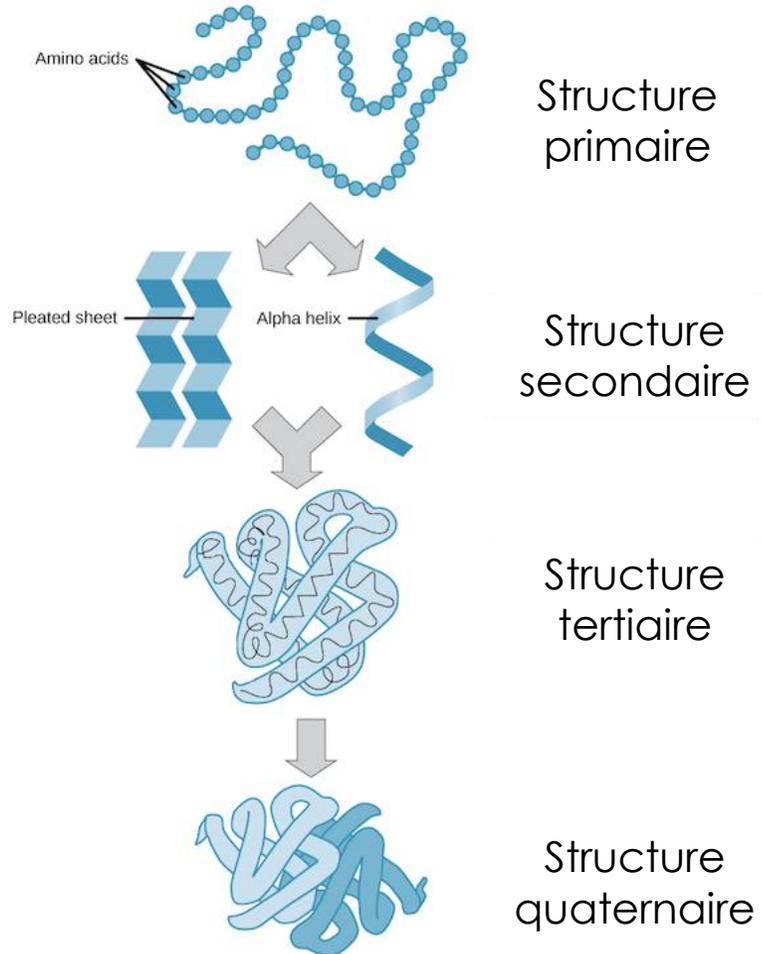
4- Modifications post-traductionnelles (éventuellement)

5- Repliement des protéines : La protéine adopte sa **structure tridimensionnelle fonctionnelle**, souvent assistée par des chaperons moléculaires.

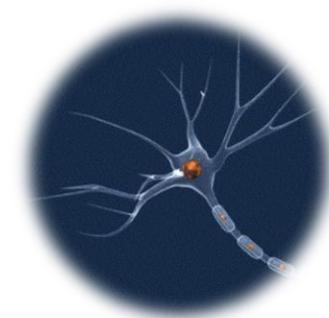


Structure des protéines et fonctions/activités

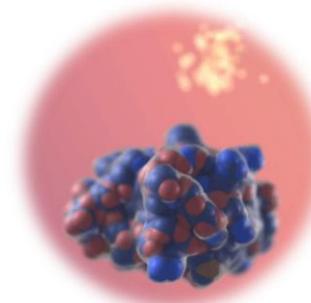
Les protéines remplissent une grande variété de fonctions essentielles au maintien de la vie.



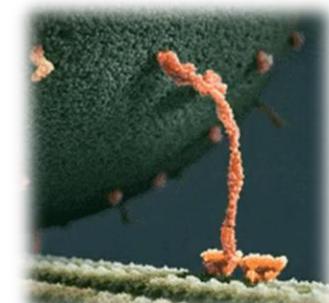
Catalyse



Signalisation



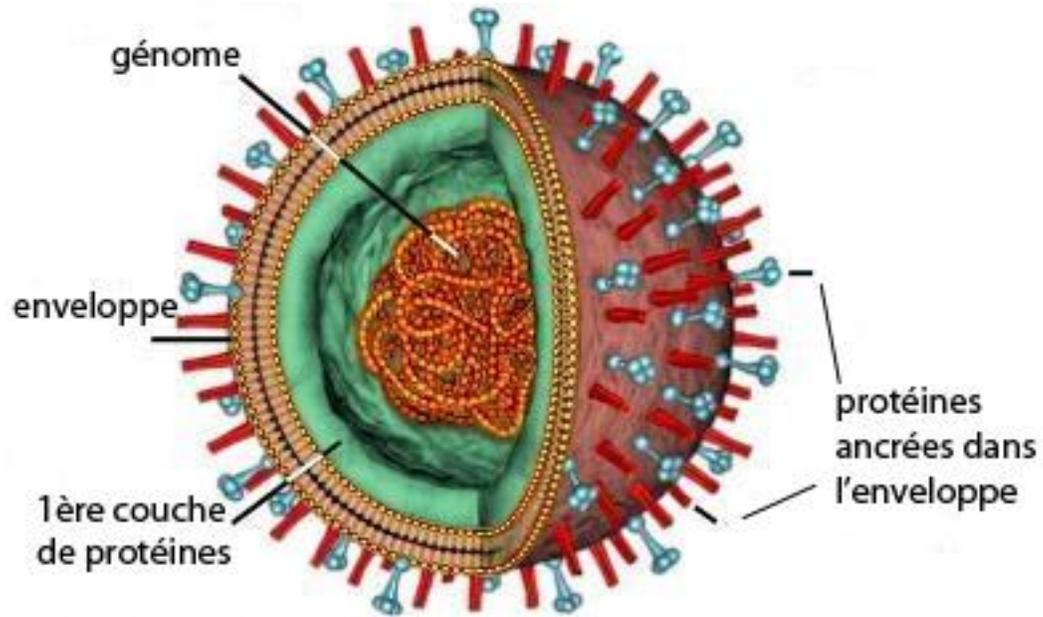
Récepteur



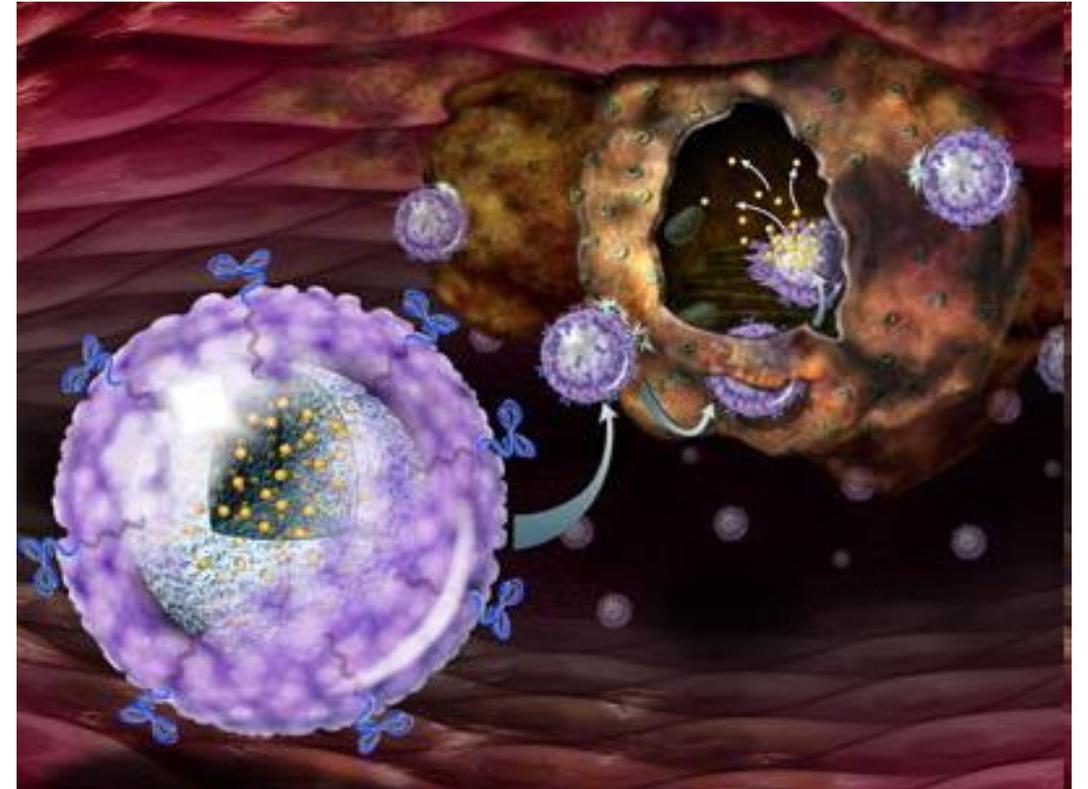
Transport



(glyco)protéines et capside virale



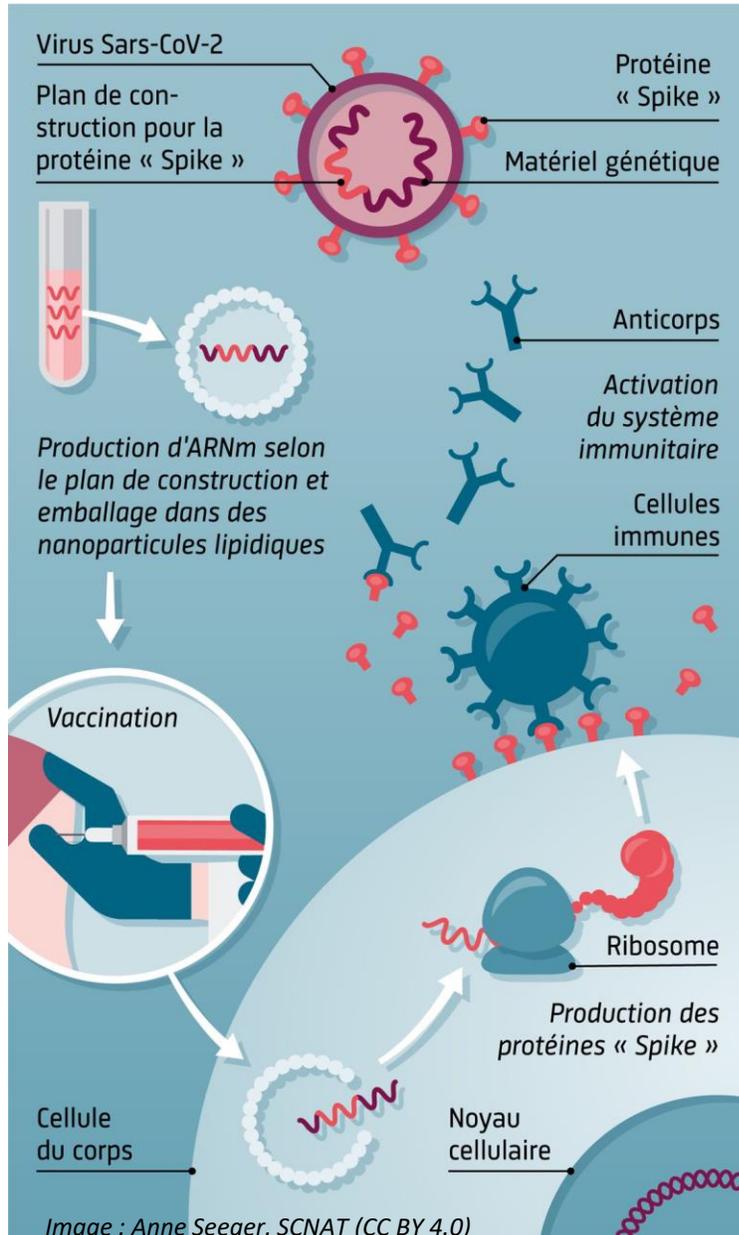
<https://viropourtous.ch/bonjour-tout-le-monde/>



Les polymersomes à base de polypeptides mimant la structure des virus (*cf. prochains cours*)



Vaccination à ARNm



Exemple de la vaccination à ARNm contre la Covid-19



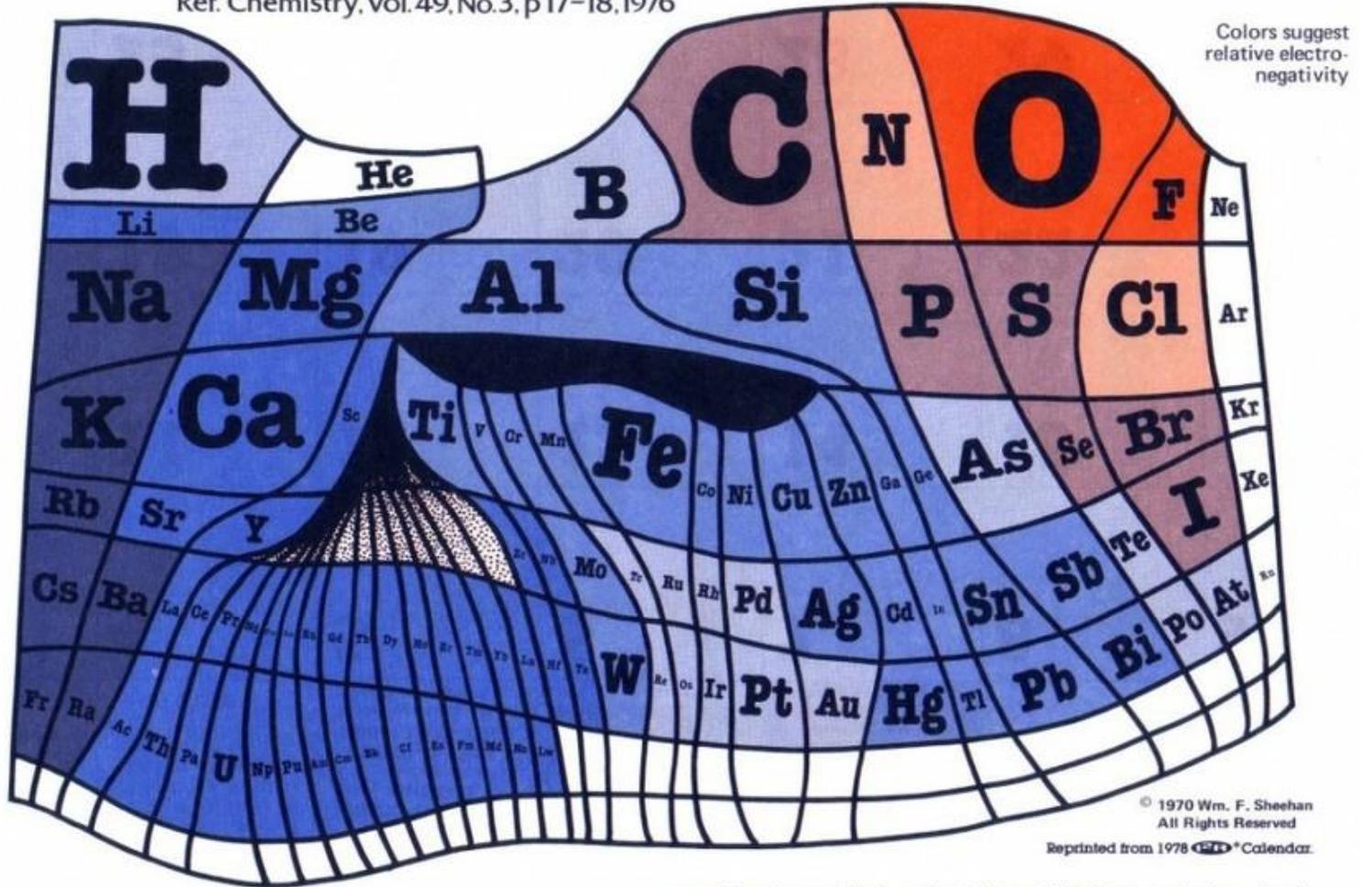
COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Synthèse de protéines et polypeptides

Les polypeptides et l'origine de la vie ?

The Elements According to Relative Abundance

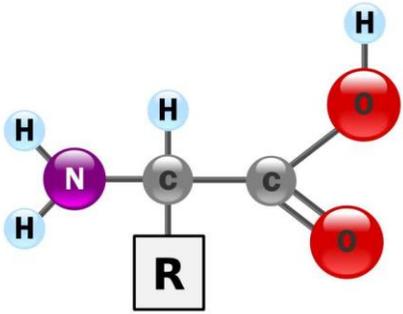
A Periodic Chart by Prof. Wm. F. Sheehan, University of Santa Clara, CA 95053
Ref. Chemistry, Vol. 49, No. 3, p 17-18, 1976



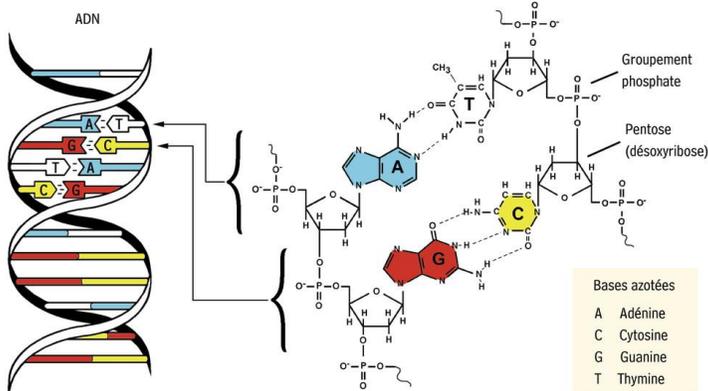
Roughly, the size of an element's own niche ("I almost wrote square") is proportioned to its abundance on Earth's surface, and in addition, certain chemical similarities (e.g., Be and Al, or B and Si) are sug-

gested by the positioning of neighbors. The chart emphasizes that in real life a chemist will probably meet O, Si, Al, . . . and that he better do something about it. Periodic tables based upon elemental abundance would, of course, vary from planet to planet. . . W.F.S.

NOTE: TO ACCOMMODATE ALL ELEMENTS SOME DISTORTIONS WERE NECESSARY, FOR EXAMPLE SOME ELEMENTS DO NOT OCCUR NATURALLY.



Structure de base
des acides aminés



Structure de base de l'ADN

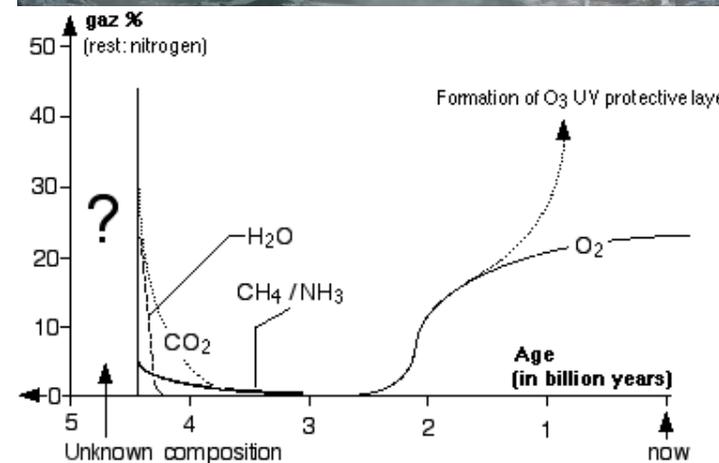
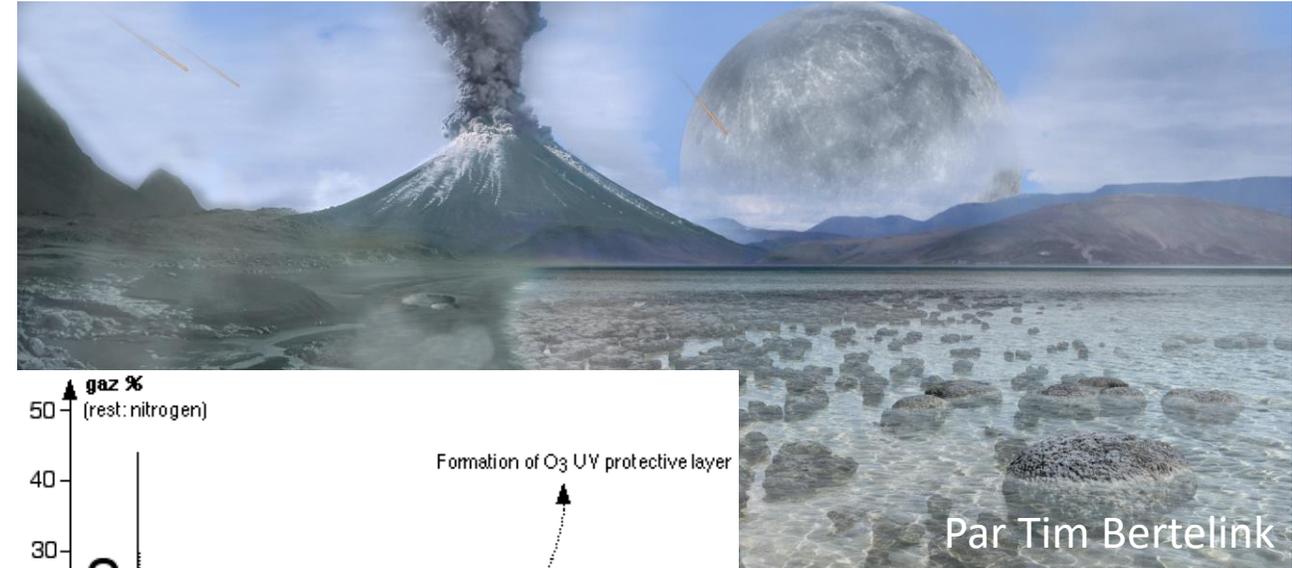
Les polypeptides et l'origine de la vie ?

Conditions chimiques initiales

L'atmosphère de l'Archéen (il y a 4 milliards d'années)

Chimie dans la soupe primitive

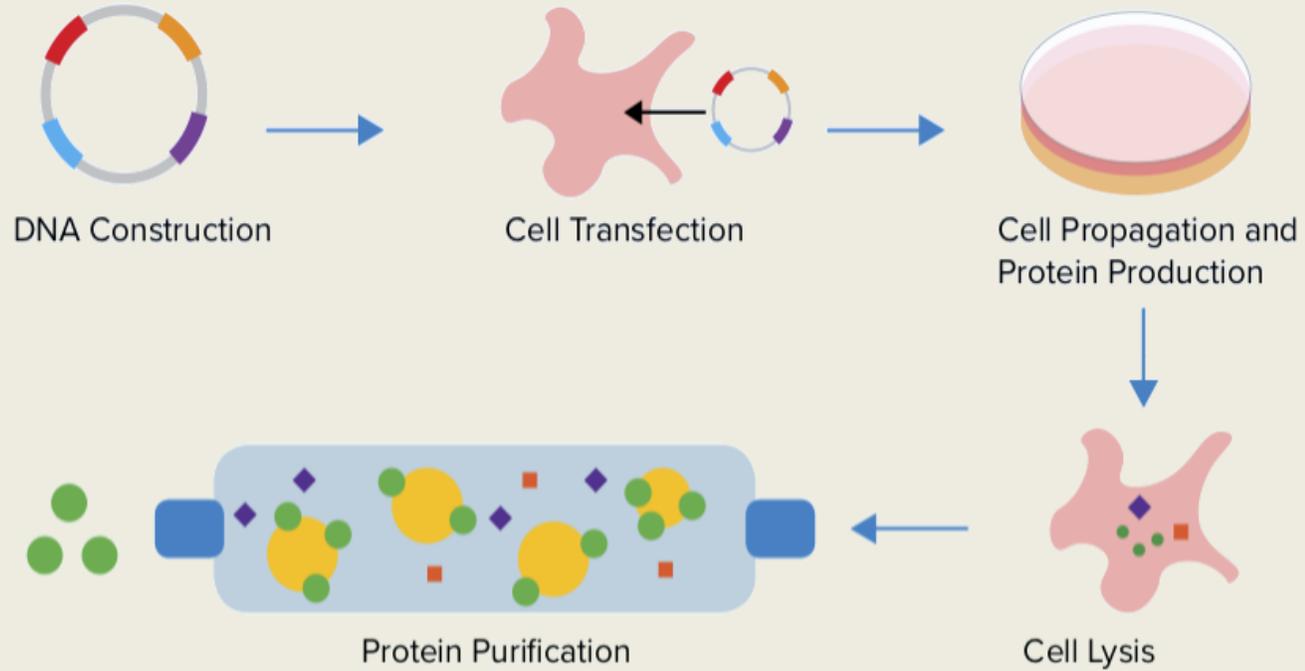
Selon Alexandre Oparine et John Haldane, l'atmosphère terrestre primitive était composée de méthane (CH_4), d'ammoniac (NH_3), de vapeur d'eau (H_2O), de dioxyde de carbone (CO_2) et de sulfure d'hydrogène (H_2S). Par l'action du rayonnement ultraviolet provoquant la photolyse de ces molécules, l'atmosphère a évolué progressivement, perdant son méthane pour évoluer vers une atmosphère de gaz carbonique (CO_2) et d'azote (N_2), rendant l'atmosphère moyennement réductrice lors de l'apparition de la vie.



Les expériences de Miller-Urey (chimistes américains) en 1953 furent décisives dans la compréhension de la chimie prébiotique. En effet, à partir d'eau (H_2O), de méthane (CH_4), d'ammoniac (NH_3) et d'hydrogène (H_2), on a recueilli des acides aminés (dont 13 des 22 qui sont utilisés pour fabriquer des protéines dans les cellules des organismes), des sucres, des lipides, et quelques composants des acides nucléiques



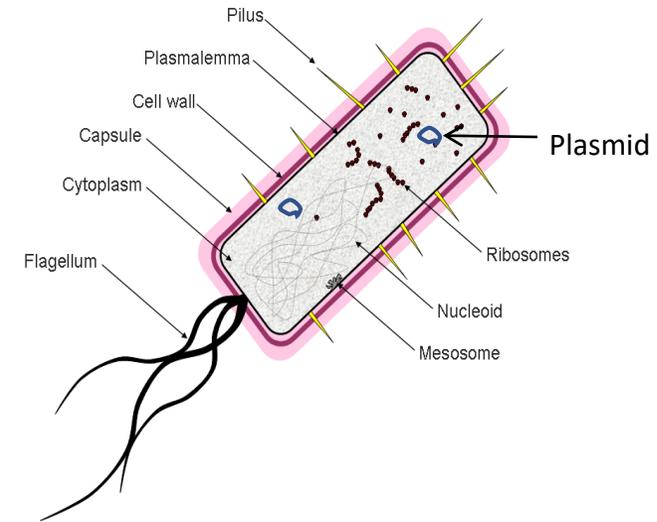
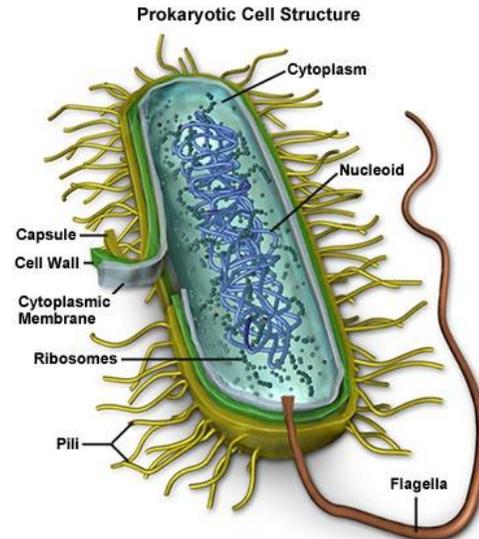
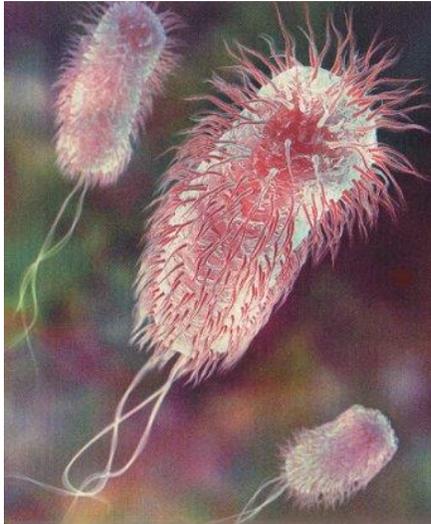
Synthèse recombinante de protéines



- Montée en échelle
- hautes masses molaires
- Séquences définies

- Équipements spécifiques
- Coût relativement élevé

Synthèse recombinante de protéines

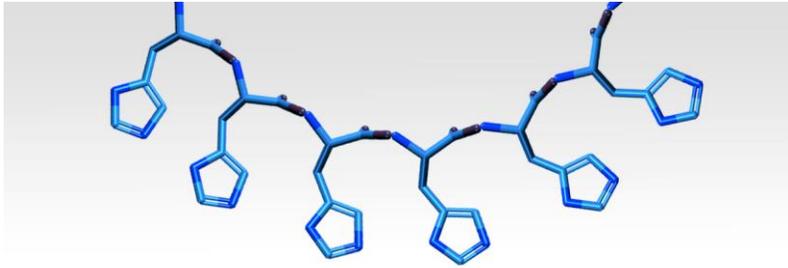


- **Bactérie (souvent E-Coli)**
- **Croissance rapide (temps division ~ 20 min)**
- **Milieux de culture peu couteux**
- **Disponibilité de diverses souches (génétiquement modifiées pour résister aux protéases, réductases, nucléases, etc.)**
- **Nombreux et divers vecteurs d'expression (plasmides)**



Synthèse recombinante de protéines

Etape de purification des protéines produites



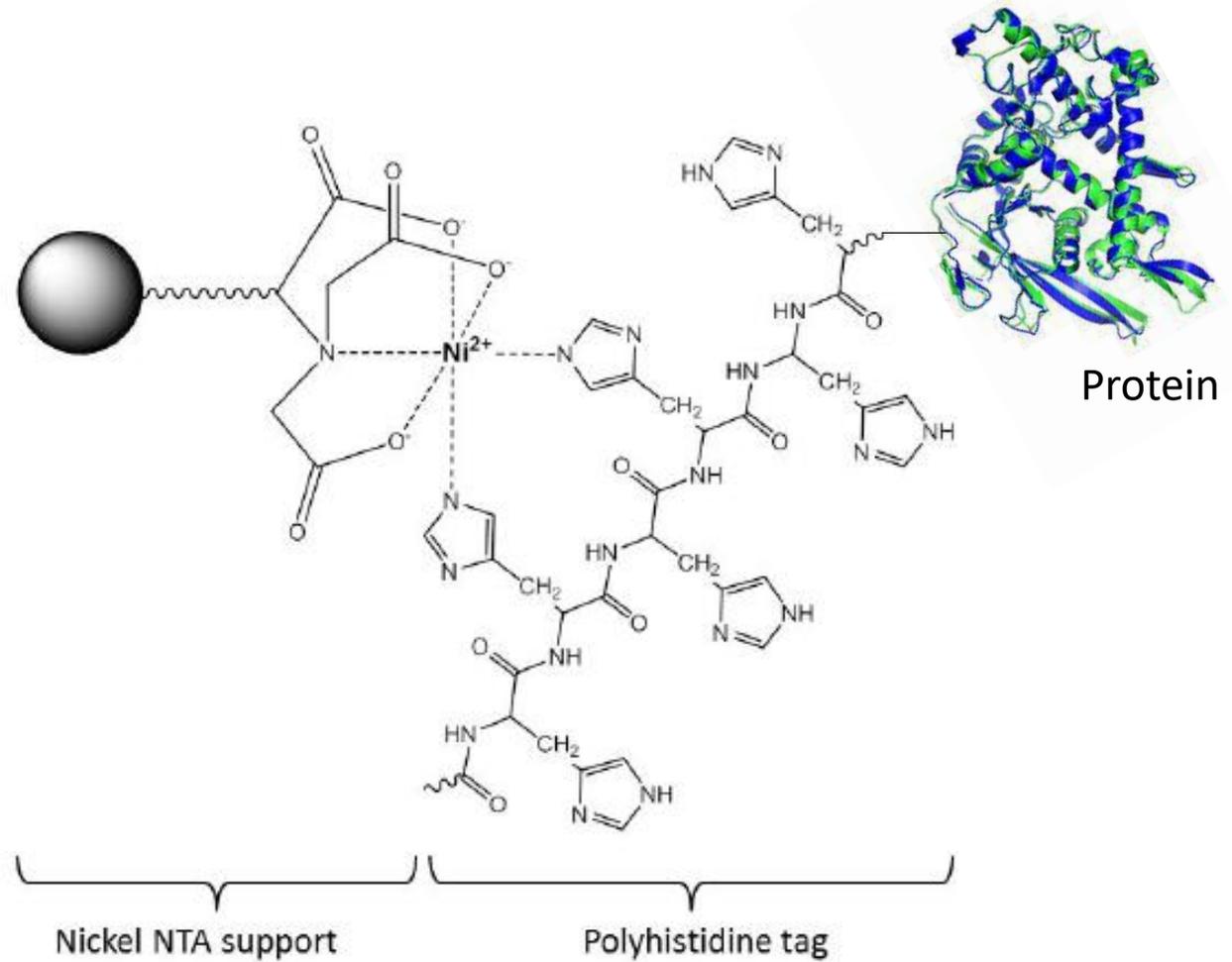
Oligo histidine

Purification sur colonne d'affinité

**Cas particulier des protéines d'élastine
(semaine prochaine!)**



Elisabeth
Garanger





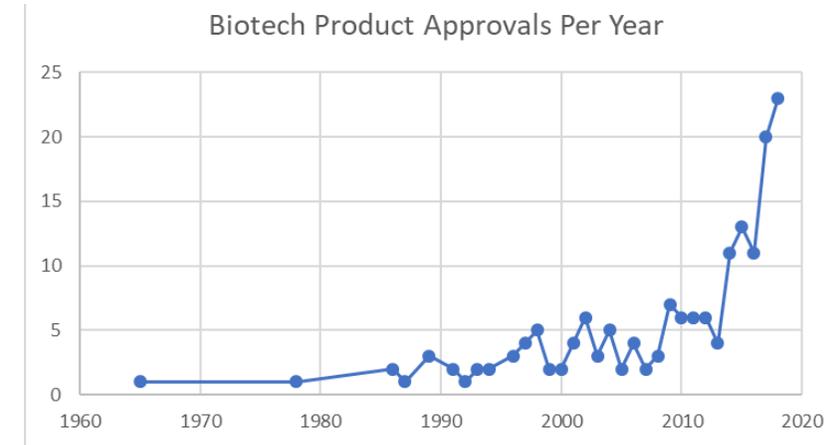
Synthèse recombinante de protéines



Production industrielle d'anticorps

Liste des anticorps thérapeutiques approuvés par la FDA

International non-proprietary names (INN)	Commercial name	Company	Approval date	Type	Isotype	Target	Indication
Rituximab	Rituxan®	Genentech	11/26/1997	Chimeric	IgG1	CD20	B-cell non-Hodgkin lymphoma
Trastuzumab	Herceptin®	Genentech	9/25/1998	Humanized	IgG1	HER2	Metastatic breast cancer
Alemtuzumab	Campath®	Genzyme	5/7/2001	Humanized	IgG1	CD52	B-cell chronic lymphocytic leukemia
Cetuximab	Erbix®	ImClone Systems	2/12/2004	Chimeric	IgG1	EGFR	Metastatic colorectal carcinoma
Bevacizumab	Avastin®	Genentech	2/26/2004	Humanized	IgG1	VEGF	Metastatic colorectal cancer
Panitumumab	Vectibix®	Amgen	9/27/2006	Fully human	IgG2	EGFR	Metastatic colorectal cancer
Ofatumumab	Arzerra®	Glaxo Grp	10/26/2009	Fully human	IgG1	CD20	Chronic lymphocytic leukemia
Ipilimumab	Yervoy®	Bristol-Myers Squibb	3/25/2011	Fully human	IgG1	CTLA-4	Metastatic melanoma
Pertuzumab	Perjeta®	Genentech	6/8/2012	Humanized	IgG1	HER2	Metastatic breast cancer
Obinutuzumab	Gazyva®	Genentech	11/1/2013	Humanized	IgG1	CD20	Chronic lymphocytic leukemia
Ramucirumab	Cyramza®	Eli Lilly	4/21/2014	Fully human	IgG1	VEGFR2	Gastric cancer
Pembrolizumab	Keytruda®	Merck	9/4/2014	Humanized	IgG4	PD-1	Metastatic melanoma
Nivolumab	Opdivo®	Bristol-Myers Squibb	12/22/2014	Fully human	IgG4	PD-1	Metastatic melanoma
Dinutuximab	Unituxin®	United Therapeutics	3/10/2015	Chimeric	IgG1	GD2	Pediatric high-risk neuroblastoma
Daratumumab	Darzalex®	Janssen Biotech	11/16/2015	Fully human	IgG1	CD38	Multiple myeloma
Necitumumab	Portrazza®	Eli Lilly	11/24/2015	Fully human	IgG1	EGFR	Metastatic squamous non-small cell lung carcinoma
Elotuzumab	Empliciti®	Bristol-Myers Squibb	11/30/2015	Humanized	IgG1	SLAMF7	Multiple myeloma
Atezolizumab	Tecentriq®	Genentech	5/18/2016	Humanized	IgG1	PD-L1	Bladder cancer
Olaratumab	Lartruvo®	Eli Lilly	10/19/2016	Fully human	IgG1	PDGFRA	Soft tissue sarcoma
Avelumab	Bavencio®	EMD Serono	3/23/2017	Fully human	IgG1	PD-L1	Metastatic Merkel cell carcinoma
Durvalumab	Imfinzi®	AstraZeneca	5/1/2017	Fully human	IgG1	PD-L1	Urothelial carcinoma

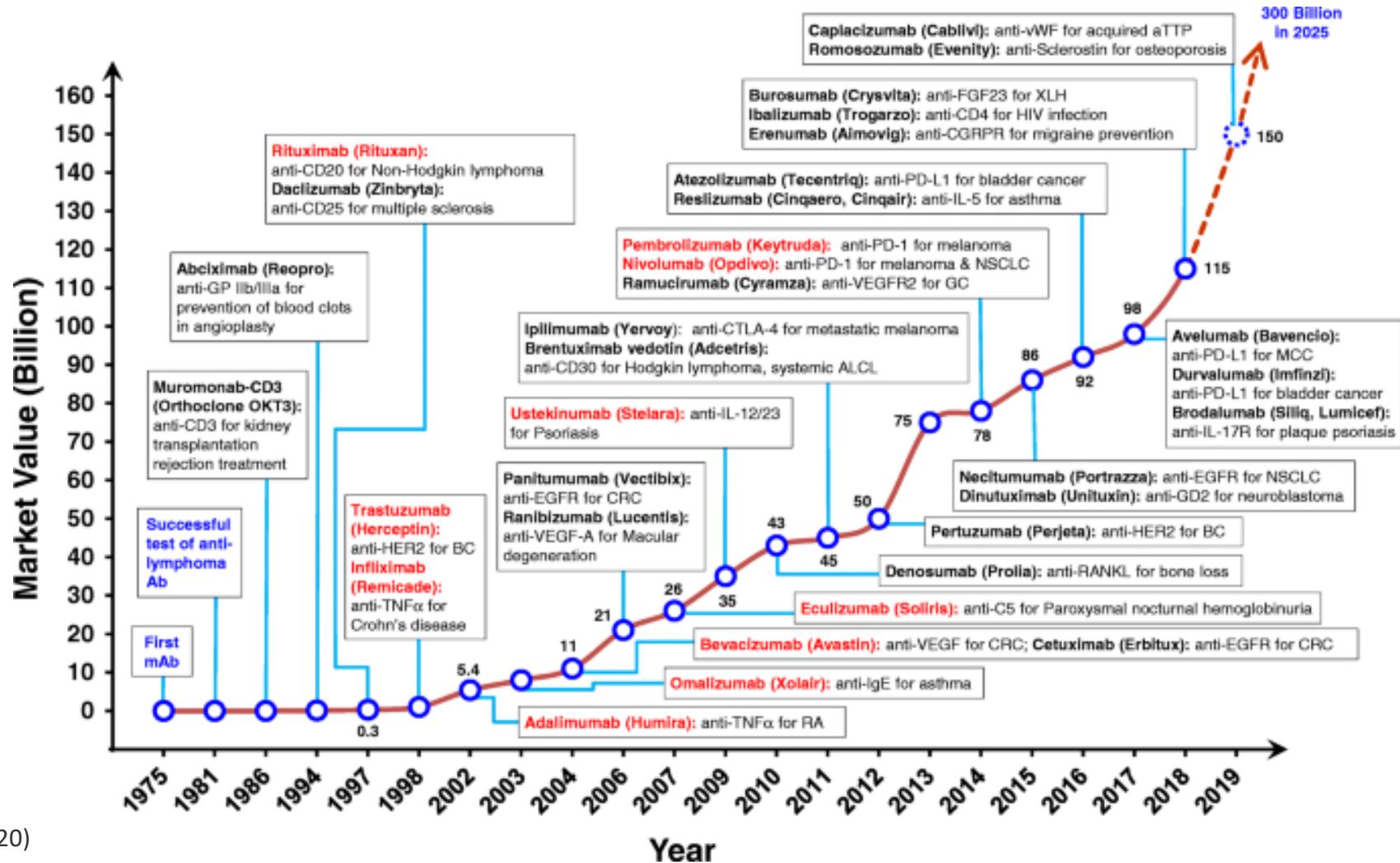


<https://www.lachmanconsultants.com/>

The table was generated by parsing the information on approved antibodies compiled by The Antibody Society (<http://www.antibodysociety.org/news/approved-antibodies/>), CenterWash (<http://www.centerwatch.com/drug-information/fda-approved-drugs/>), and contrasted with recent reviews on the state of the art in therapeutic antibodies for treatment of cancer cited in this review. The antibodies are listed chronologically in the table in the order of approval date. The INN are highlighted in bold in the Table and text of the article.

Synthèse recombinante de protéines

Liste des anticorps thérapeutiques approuvés par la FDA



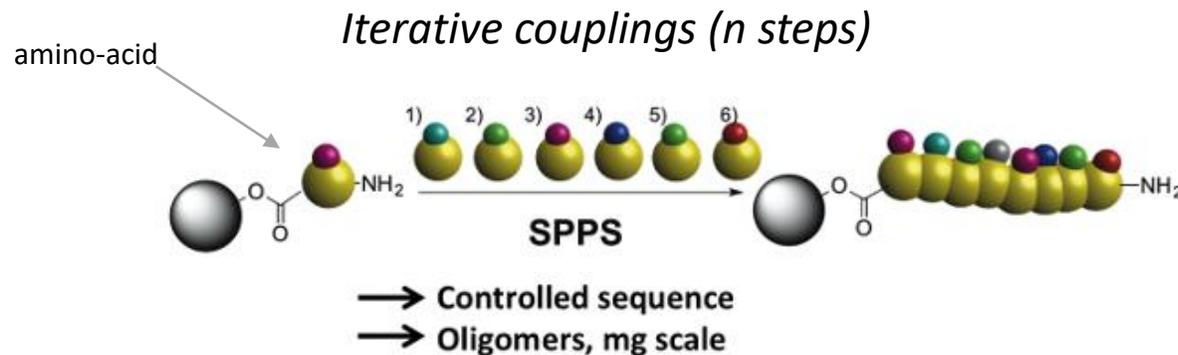
Synthèse de polypeptides sur support

SPPS: Solid Phase Peptide Synthesis

1960's: **Robert Bruce Merrifield** (1921-2006)

Biochimiste Américain

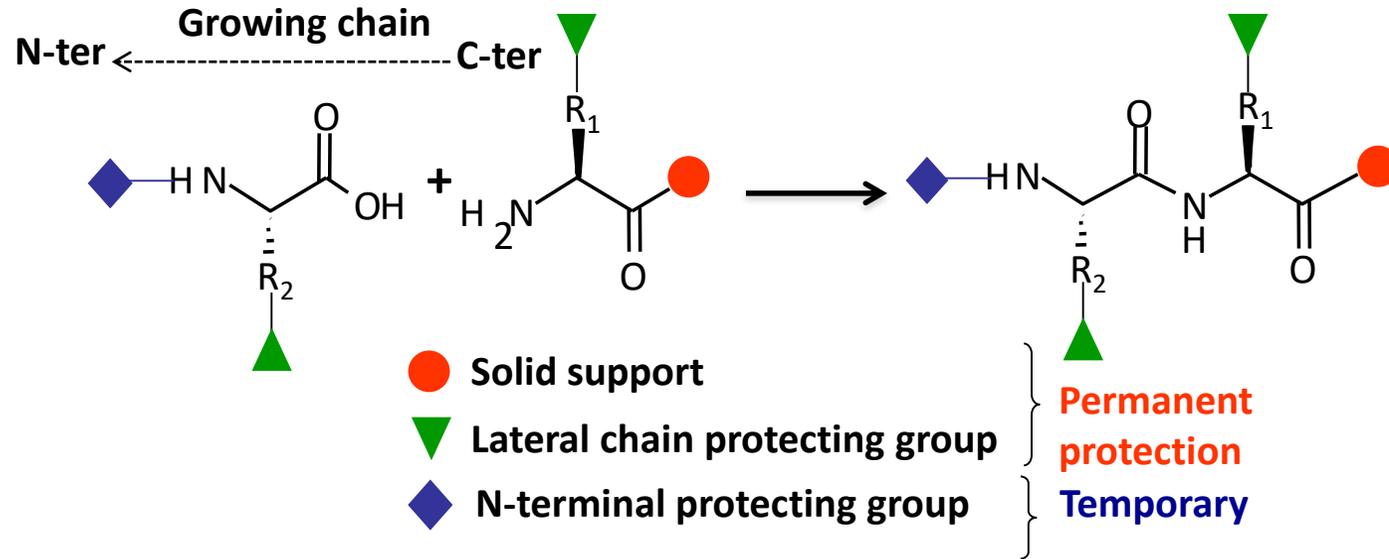
Prix Nobel de Chimie (1984)





Synthèse chimique de peptides/polypeptides

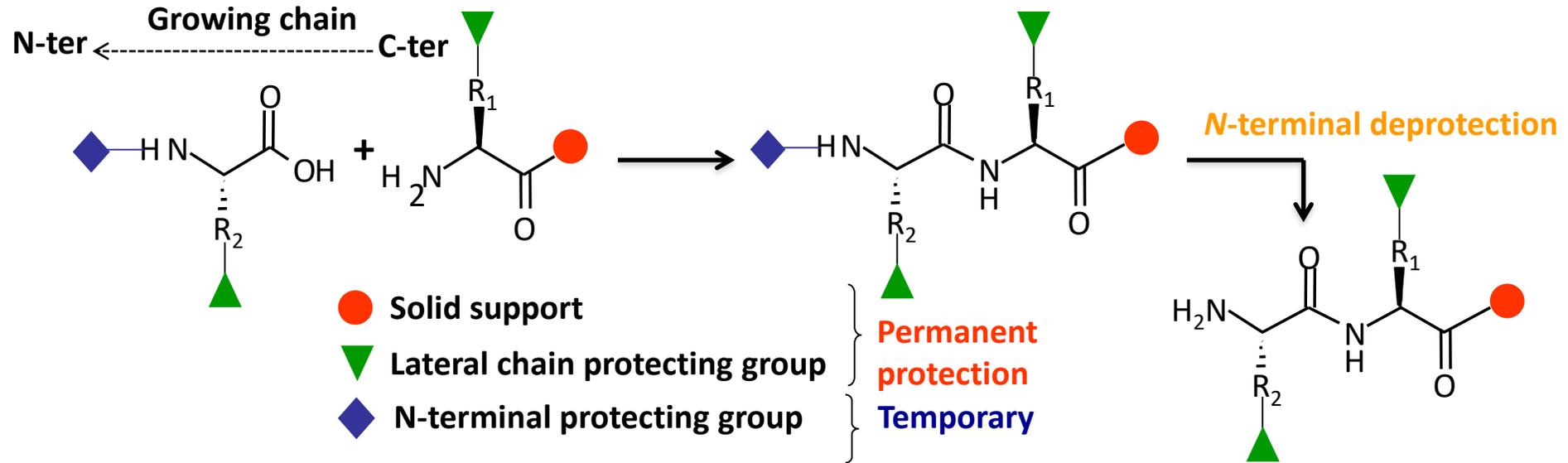
Synthèse de polypeptides sur support (SPPS): principe général





Synthèse chimique de peptides/polypeptides

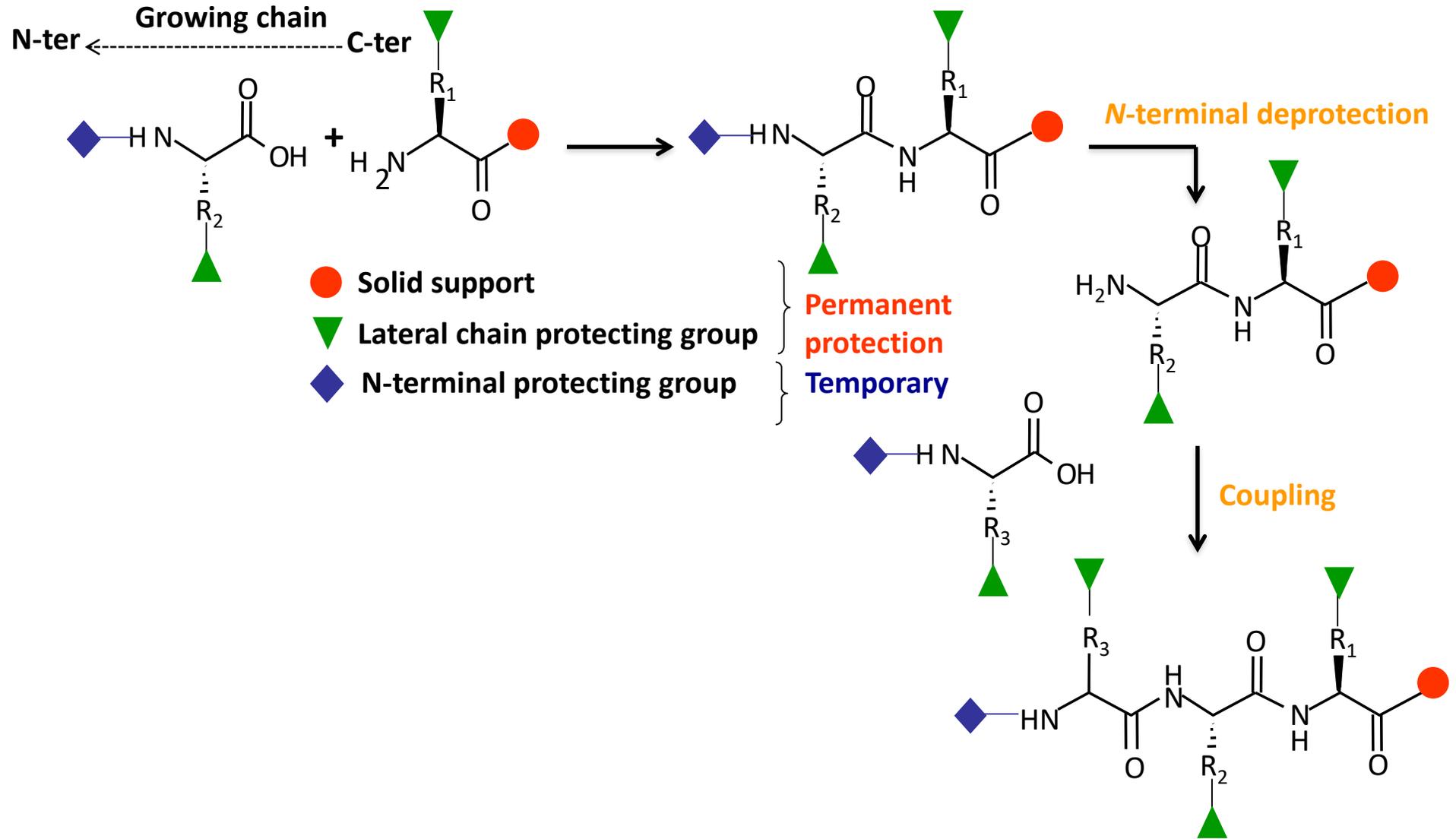
Synthèse de polypeptides sur support (SPPS): principe général





Synthèse chimique de peptides/polypeptides

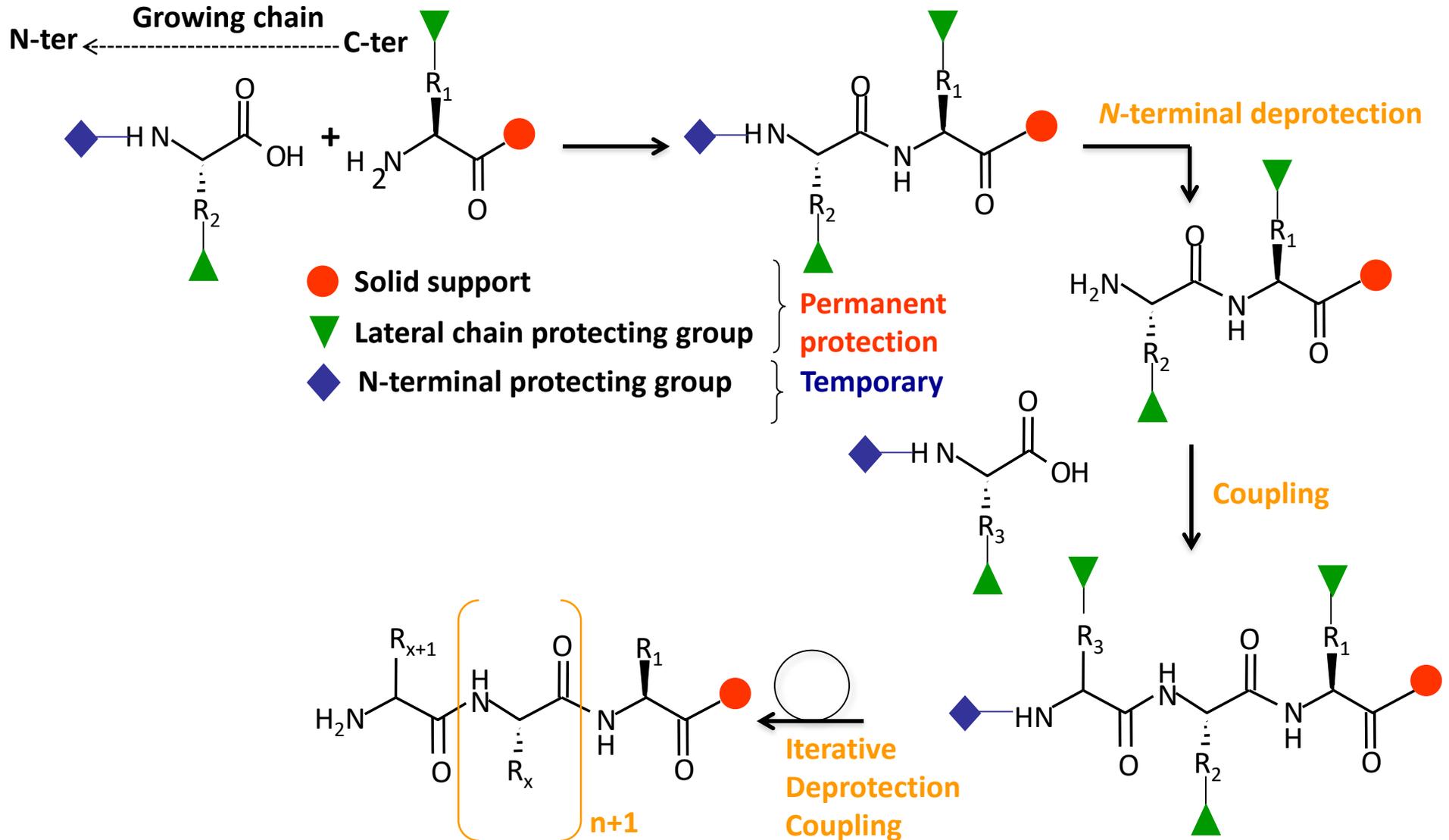
Synthèse de polypeptides sur support (SPPS): principe général





Synthèse chimique de peptides/polypeptides

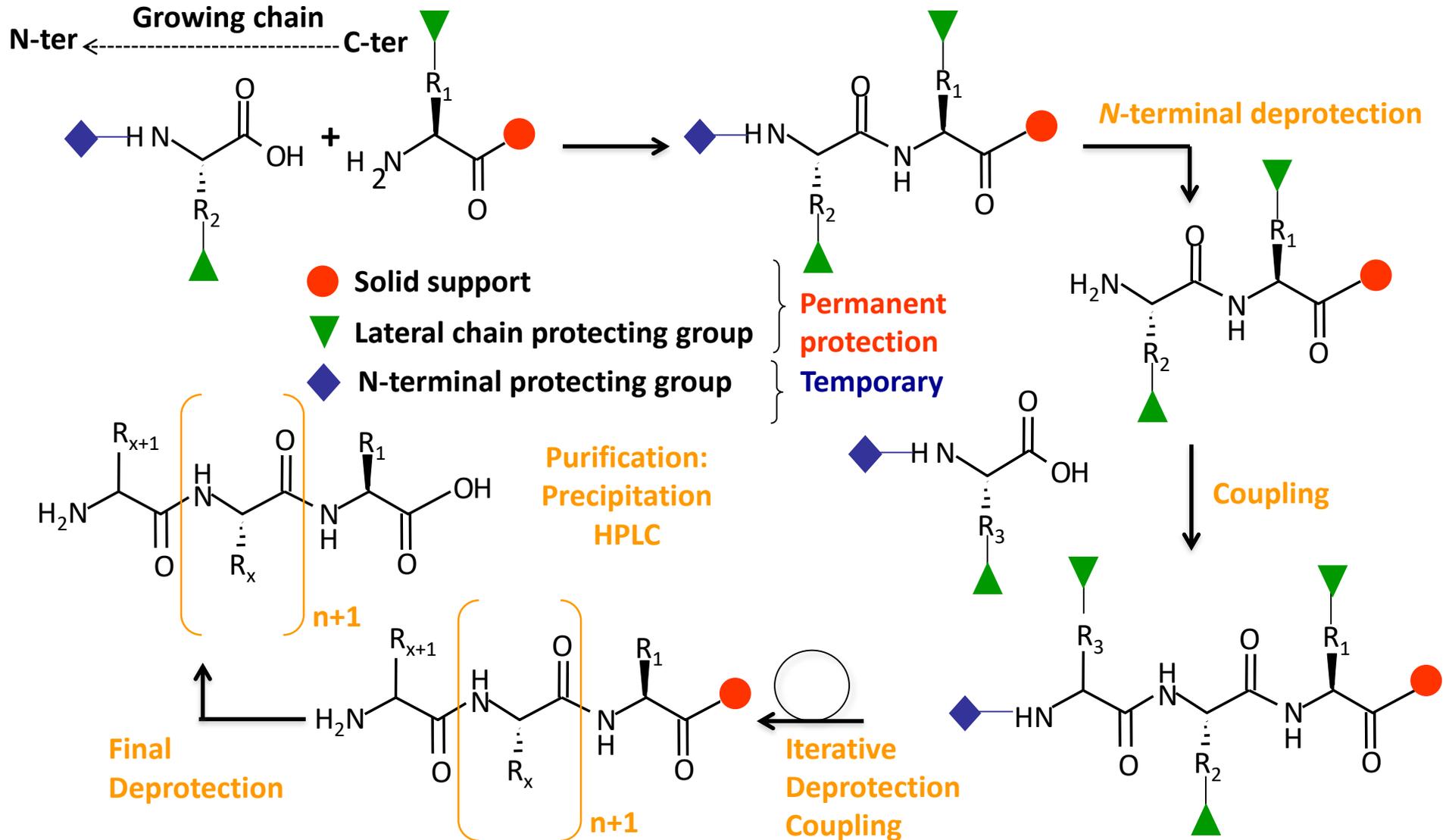
Synthèse de polypeptides sur support (SPPS): principe général





Synthèse chimique de peptides/polypeptides

Synthèse de polypeptides sur support (SPPS): principe général

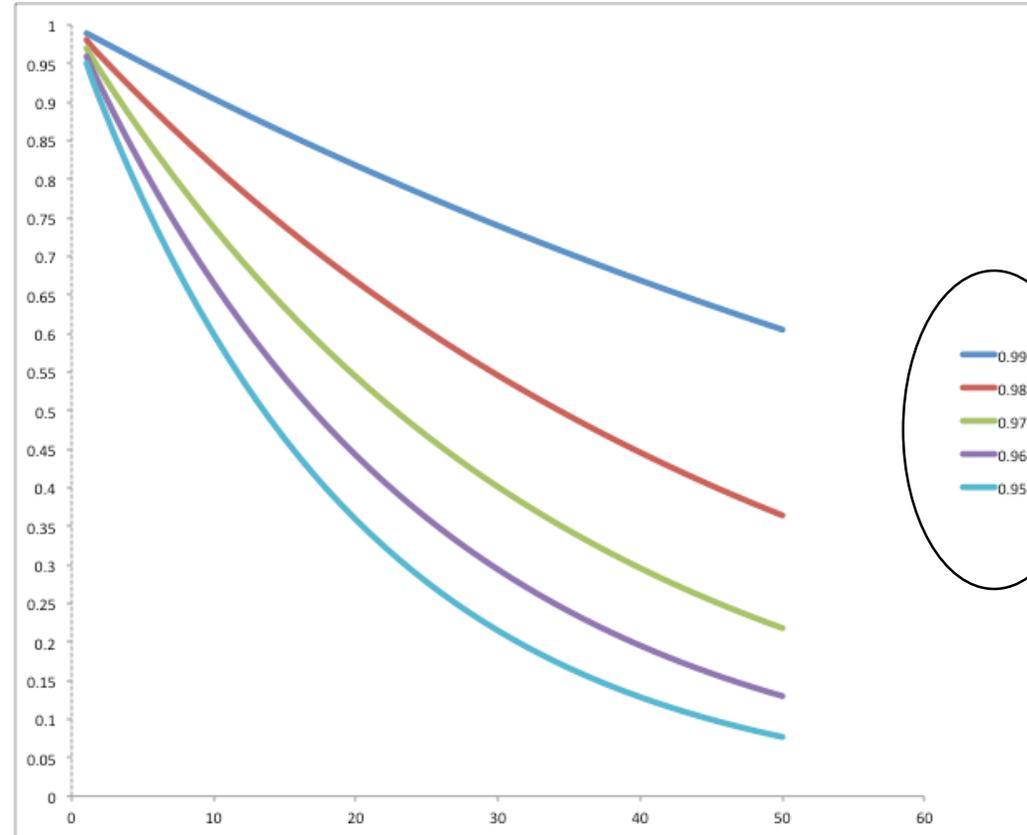


Synthèse chimique de peptides/polypeptides

Synthèse de polypeptides sur support (SPPS): **principale limitation**

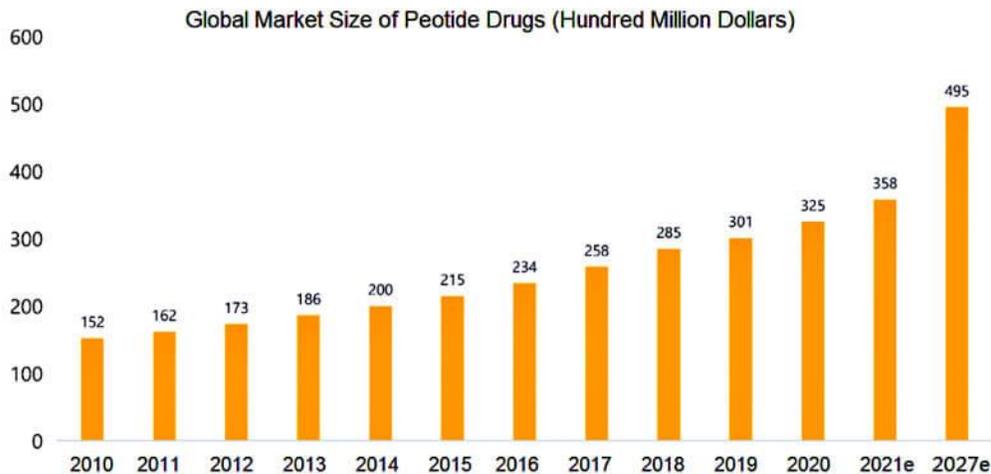


Conversion globale



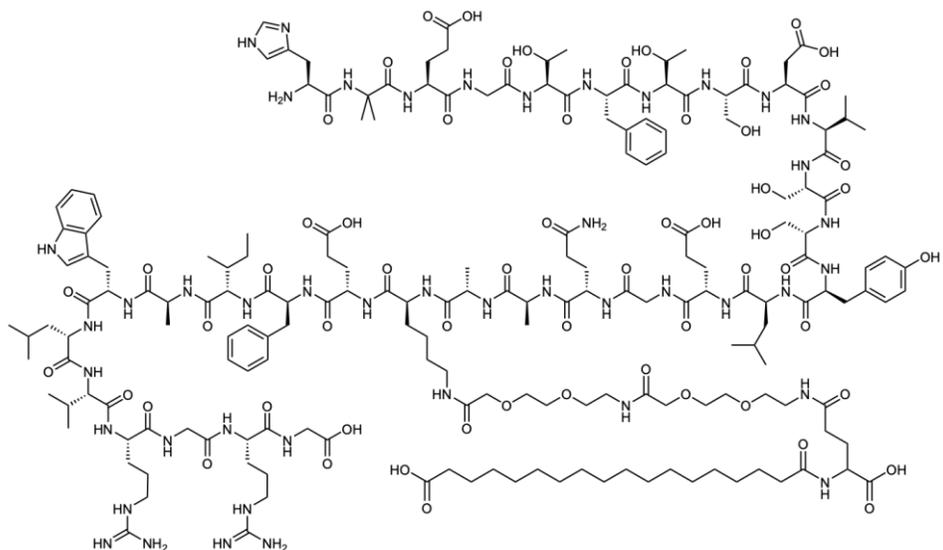
Conversion estimée
de chaque étape

En 2020, il y avait plus de **80 médicaments** peptidiques sur le marché mondial, représentant un marché de plus de 30 milliards de dollars américains, et plus de **170 peptides** étaient en cours de développement clinique actif, avec de nombreux autres en études précliniques.



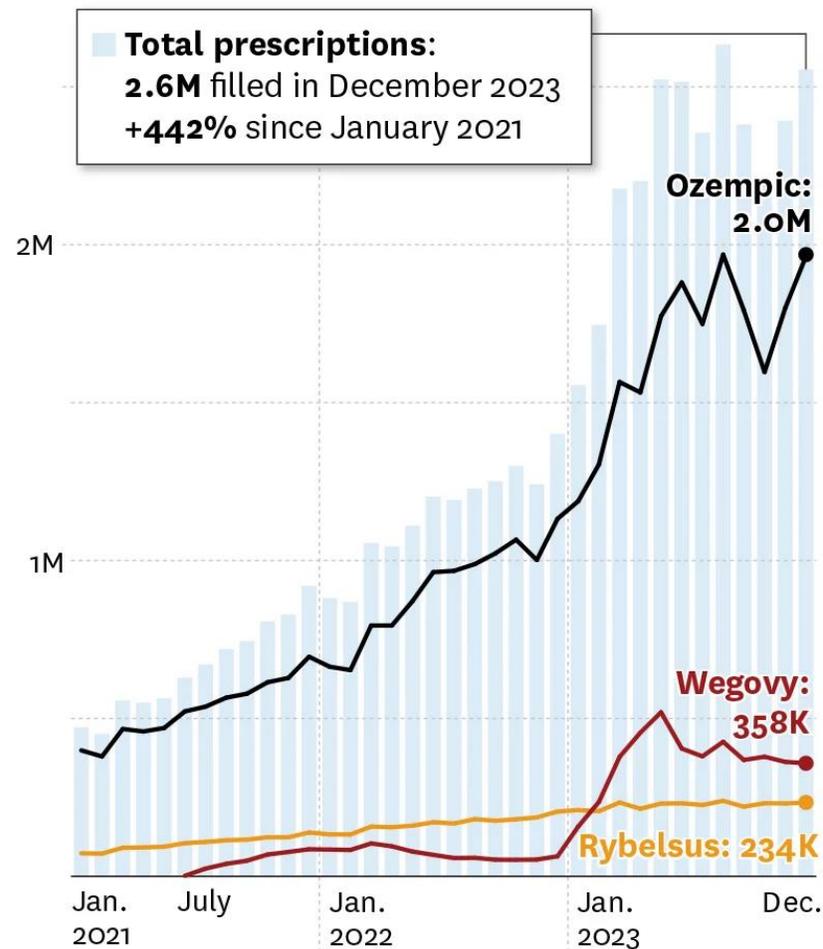
Target name	Peptide name	First approval	Approved indication(s)
GLP-1 receptor	Exenatide ⁴⁶²	2005	Indicated for Type 2 Diabetes Mellitus
	Liraglutide ⁴⁶³	2009	
	Lixisenatide ⁴⁶⁴	2013	
	Albiglutide ⁴⁶⁵	2014	
	Dulaglutide ⁴⁶⁶	2014	
	Semaglutide ⁴⁶⁷	2017	
GLP-2 receptor	Teduglutide ⁴⁶⁸	2012	Treatment of Short bowel syndrome and malabsorption
GC-C receptor	Linacotide ⁴⁶⁹	2012	Treatment of irritable bowel syndrome (IBS) with constipation and chronic idiopathic constipation
Calcitonin receptor	Pramlintide ⁴⁷⁰	2005	Treatment of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus
GnRH receptor	Abarelix ⁴⁷¹	2003	Treatment of advanced prostate cancer
	Degarelix ⁴⁷²	2008	
Binding to active site of the 20S proteasome	Carfilzomib ⁴⁷³	2012	Treatment of multiple myeloma
NOD2 protein	Mifamurtide ⁴⁷⁴	2009	Treatment of high-grade, resectable, non-metastatic osteosarcoma
VIP1 receptor	Aviptadil ⁴⁷⁵	2000	Treatment of erectile dysfunction
OT receptor	Atosiban ⁴⁷⁶	2000	Indicated for use in delaying imminent pre-term birth
	Carbetocin ⁴⁷⁶	2001	Used for postpartum hemorrhage
TRH receptor	Taltirelin ⁴⁷⁷	2000	Spinocerebellar degeneration
MC receptors	Bremelanotide ⁴⁷⁸	2019	Indicated for hypoactive sexual desire disorder
PTH1 receptor	Teriparatide ⁴⁷⁹	2002	Treatment of osteoporosis
	Abaloparatide ⁴⁸⁰	2017	
Guanylate cyclase C	Plecanatide ⁴⁸¹	2017	Treatment of chronic idiopathic constipation
NPR-A	Nesiritide ⁴⁸²	2001	Treatment of acute decompensated heart failure
AT ₁ receptor	Angiotensin II ⁴⁸³	2017	Indicated for sepsis and septic Shock
Beta2-receptor	Icatibant ⁴⁸⁴	2008	Approved for use in acute attacks of hereditary angioedema
gp41	Enfuvirtide ⁴⁸⁵	2003	Used in combination therapy for the treatment of HIV-1
GHRH receptor	Tesamorelin ⁴⁸⁶	2010	Reduction of HIV lipodystrophy
N-type calcium channels	Ziconotide ⁴⁸⁷	2004	Management of severe chronic pain
Thrombopoietin receptor	Romiplostim ⁴⁸⁸	2008	Treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura
Human erythropoietin receptor	Peginesatide ⁴⁸⁹	2012	Treatment of anemia associated with chronic kidney disease
Pulmonary surfactant	Lucinactant ⁴⁹⁰	2012	Prevention of respiratory distress syndrome
CaSR	Etelcalcetide ⁴⁹¹	2016	Indicated for secondary hyperparathyroidism
MC1 receptor	Afamelanotide ⁴⁹²	2014	Prevention of phototoxicity
	Pasireotide ⁴⁹³	2012	Treatment of Cushing's disease
Somatostatin receptors	Lutetium Lu 177 dotatate ⁴⁹⁴⁻⁴⁹⁵	2018	Treatment of somatostatin receptor-positive gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors
	Edotreotide gallium Ga-68 ⁴⁹⁶⁻⁴⁹⁷	2019	Indicated for diagnose somatostatin receptor positive neuroendocrine tumors
Melanocortin-4 receptor	Setmelanotide ⁴⁹⁸⁻⁴⁹⁹	2020	Indicated for chronic weight management of obesity

Cas particulier du Semaglutide (30 aa)



Prescription Fills for Weight-Loss and Diabetes Drugs Surged

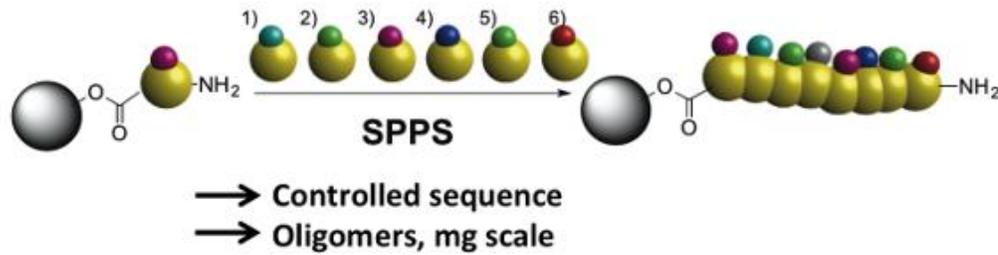
Monthly semaglutide fills by brand from 2021-2023





Synthèse chimique de polypeptides par polymérisation

1) Iterative coupling (n steps)

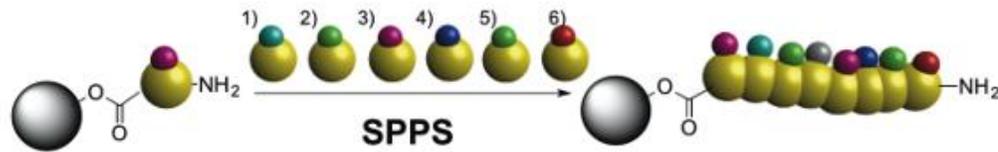


Reproduction » parfaite »
Contrôle de la séquence
Faibles rendements



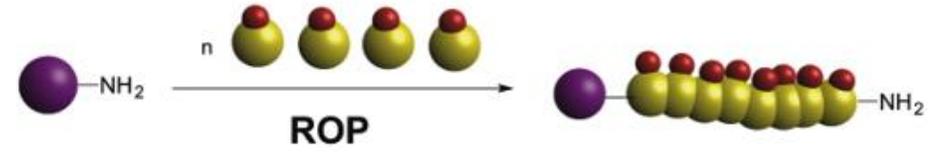
Synthèse chimique de polypeptides par polymérisation

1) Iterative coupling (n steps)



- Controlled sequence
- Oligomers, mg scale

2) Ring-opening polymerization (1 step)



- Repetition of 1 amino acid
- polymers, g scale

Reproduction »parfaite»
Contrôle de la séquence
Faibles rendements

Masses importantes
Rendements élevés
Séquence simplifiée



Colin Bonduelle

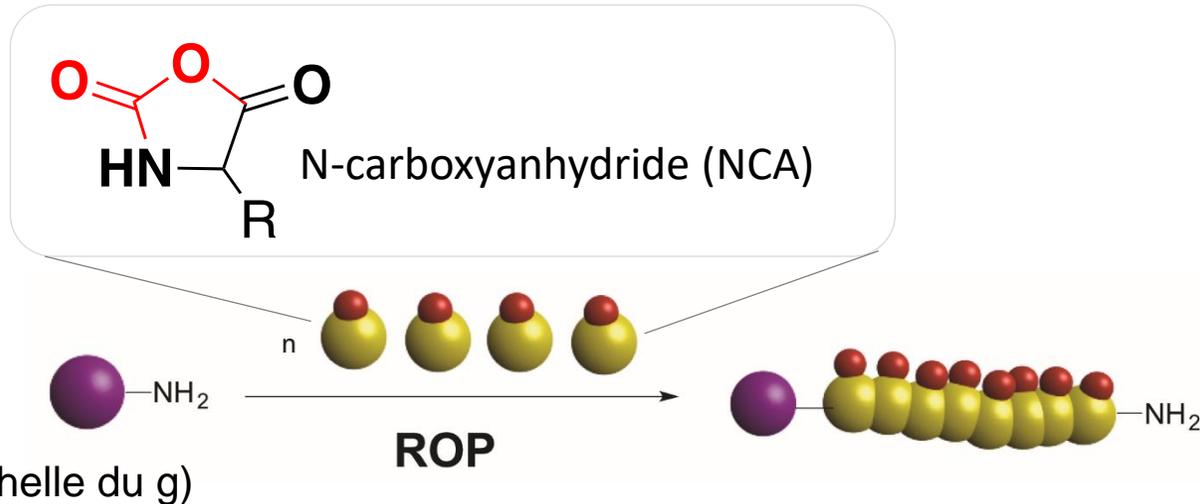


Hua Lu



Synthèse chimique de polypeptides par polymérisation

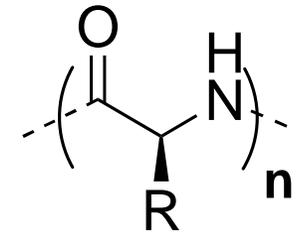
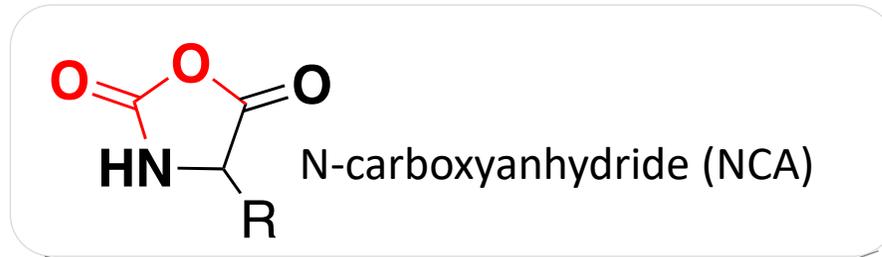
- Préparé à partir d'acides aminés cyclisés (briques de construction naturelles) **NCA**
- Synthétisé par polymérisation par ouverture de cycle des N-carboxyanhydrides (**NCA's ROP**)



- 1 étape
- Répétition aa
- Polymères (échelle du g)

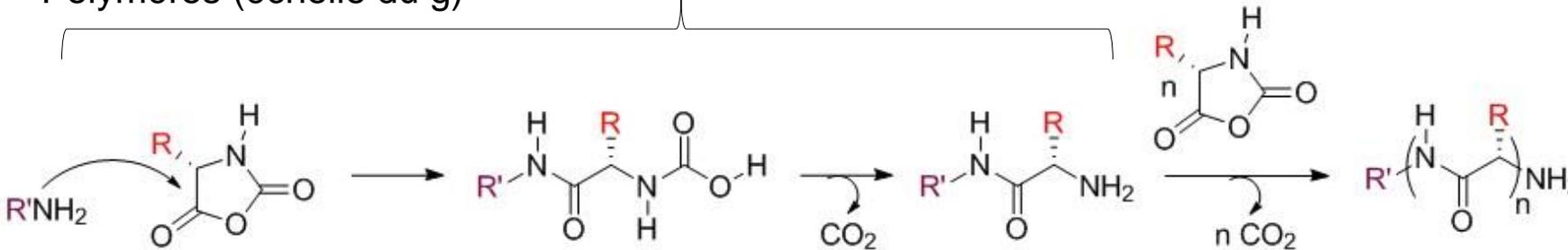
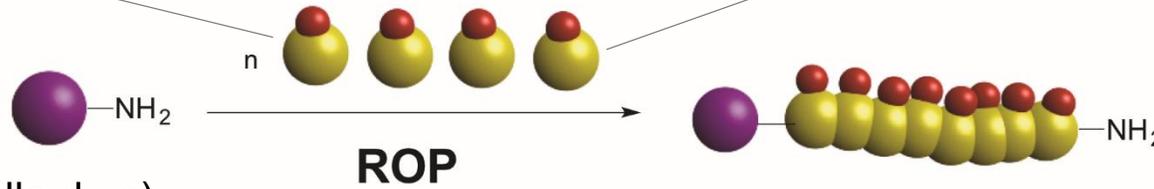
Synthèse chimique de polypeptides par polymérisation

- Préparé à partir d'acides aminés cyclisés (briques de construction naturelles) **NCA**
- Synthétisé par polymérisation par ouverture de cycle des N-carboxyanhydrides (**NCA's ROP**)

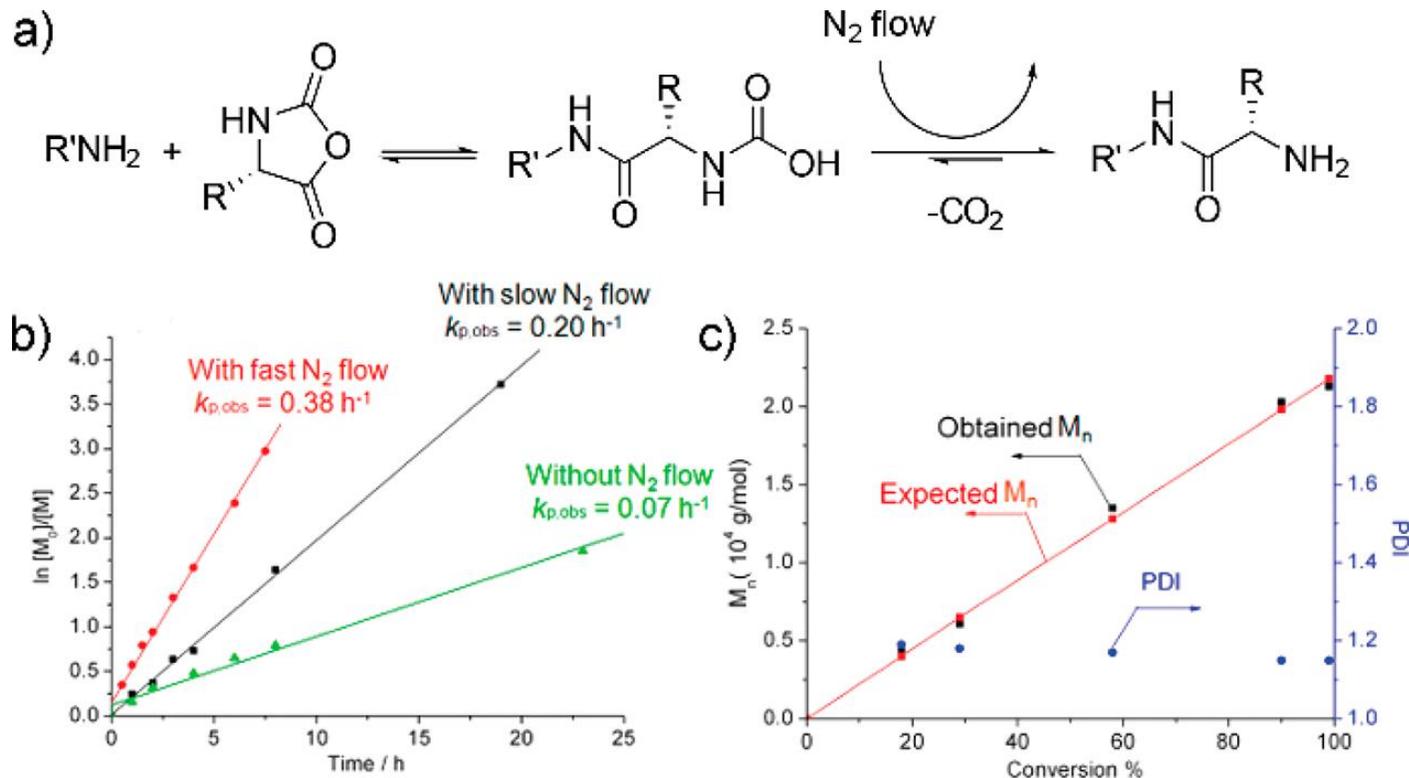


- Liaisons peptidiques
- Centres Chiraux
- Chaines latérales

- 1 étape
- Répétition aa
- Polymères (échelle du g)



Polymérisation par ouverture de cycle



Utilisation d'un flux de N_2 pour l'accélération de la polymérisation des NCA.

(a) Élimination du CO_2 par un flux de N_2 au cours de la polymérisation des NCA. (b) Études cinétiques de la polymérisation par ouverture de cycle (ROP) du BLG-NCA initiée par le n-hexylamine sous différents débits de N_2 . La polymérisation a été accélérée par le flux de N_2 , avec une vitesse plus élevée observée à un débit plus important. (c) Caractérisation des polypeptides obtenus à différents taux de conversion du monomère, indiquant un caractère de polymérisation vivante.

Composés commerciaux à base de polypeptides

Polymeric drug



2-20nm

Random copolymer
L-alanine, L-lysine, L-glutamic acid and L-tyrosine
(COPAXONE®)

Polymer-protein conjugate



10-20nm

PEG-Asparaginase
(ONCASPAR®)

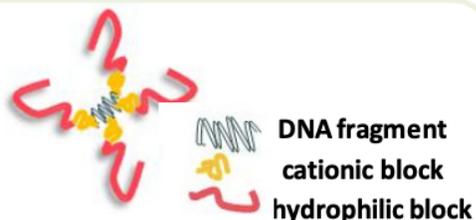
Polymer-drug conjugate



3-20nm

Poly(glutamic acid)-PTX
(OPAXIO®)

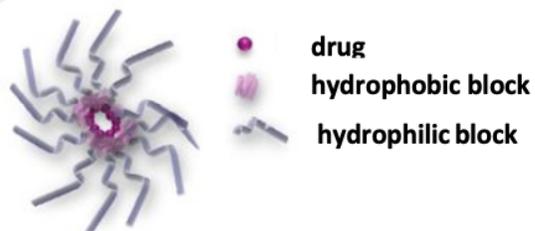
Polyplex



30-100nm

PEG-Poly(aspartic acid)/siRNA

Polymeric micelle



60-100nm

PEG-Poly(aspartic acid)-DOX
(NK911)



Composés commerciaux à base de polypeptides

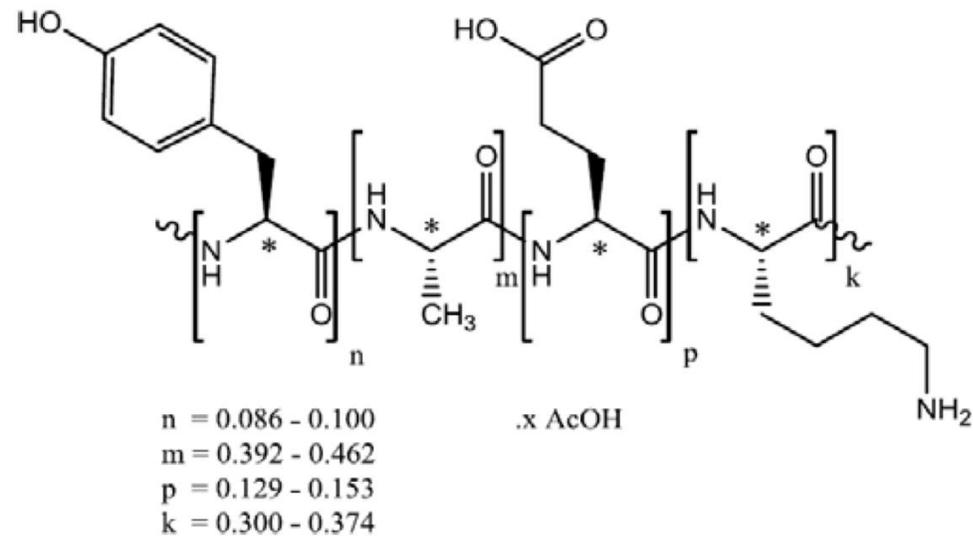
Product Name	Technology	Indication	Stage	Info Source
Drug Delivery				
<i>Polymer-Drug Conjugates</i>				
CT-2103; Xyotax; Opaxio	Poly glutamic acid (PGA)-Paclitaxel	Cancer—NSCLC, ovarian, various, other cancers and combinations	Phase III,	Cell Therapeutics Inc.
CT-2106	Poly glutamic acid (PGA)-Camptothecin	Cancer -colorectal and ovarian	Phase II	Cell Therapeutics Inc.
–	Poly glutamic acid (PGA)-Paclitaxel-RGD	Cancer-glioblastoma, breast cancer, pancreatic adenocarcinoma	Preclinical	–
–	Poly glutamic acid (PGA)-N,N-dimethylsphingosine (DMSP)	Cancer-Breast adenocarcinoma	Early stage	–
–	Poly glutamic acid (PGA)-Apaf 1 Inhibitor	Regenerative medicine. Regeneration in the course of inflammation-induced tissue injury	Early stage	–
–	Poly glutamic acid (PGA)-d-Penicillamine and idarubicin	Cancer-non-small cell lung cancer	Preclinical	–
–	Block copolymer lysine 8-elastin-like polypeptide (K8-ELP)-Geldanamycin	Cancer therapy in general	Early stage	–
–	Elastin-like polypeptide-Penetrating peptide-oncogen inhibitor peptide H1: Pen-ELP-H1	Cancer therapy in general	Early stage	–
–	ELP-Doxorubicin, and Pen-ELP-Doxorubicin	Cancer therapy in general	Early stage	–
<i>Polymeric Drugs</i>				
Copaxone	Glu, Ala, Tyr copolymer	multiple sclerosis	Marketed	Teva
–	Poly(Arg-Gly-Asp)	Cancer: lung metastasis	Preclinical	–
Vivagel	Lysine-based dendrimer	Microbiocide	Phase II/III	StarPharma
<i>Polymeric Micelles</i>				
NK911	mPEG-poly(aspartic acid)-doxorubicin	Solid tumors	Phase I	Nippon Kayaku Co
NK012	PEG-poly(glutamic acid)-SN38	SCLC and triple negative breast cancer	Phase II	Nippon Kayaku Co
NK105	mPEG-poly(aspartic acid) PTX	Recurrent or meta-static breast cancer	Phase III	NanoCarrier Co.-Nippon Kayaku Co
NC-6004	mPEG-poly(glutamic acid) with cisplatin	Locally advanced or metastatic pancreatic cancer	Phase I/II	NanoCarrier Co. TOUDAI
NC-6301	mPEG-poly(aspartic acid)-docetaxel	Cancer therapy	Preclinical	NanoCarrier Co. TOUDAI
NC-4016	mPEG-poly(glutamic acid) with oxaliplatin	Cancer therapy	Phase I	NanoCarrier Co. TOUDAI
NC-6300/K-912	mPEG-poly(aspartate-hydrazide)-epirubicin	Cancer therapy	Phase I	NanoCarrier Co. TOUDAI
–	mPEG-poly(aspartate hidrazide)-Dox and Wortmannin	Cancer therapy	Early stage	<i>Polymers</i> 2014 , 6, 515-551; doi:10.3390/polym6020515

Cas particulier du Copaxone



Le **Copaxone** (acétate de glatiramère) est un médicament utilisé principalement pour le traitement de la **sclérose en plaques (SEP) récurrente-rémittente**. Sa fonction principale est de **moduler la réponse immunitaire** pour réduire la fréquence des poussées de la maladie.

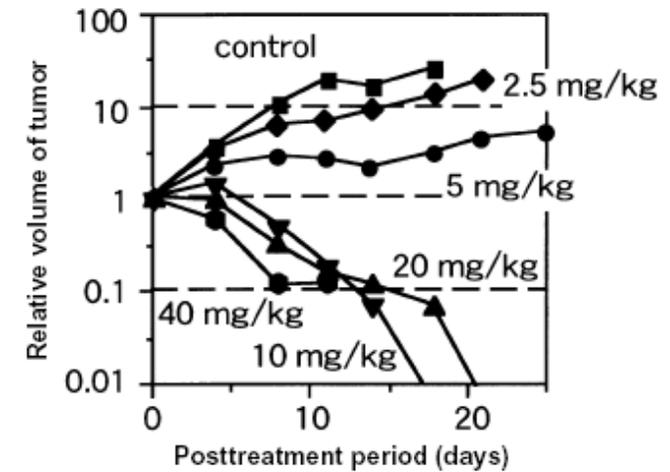
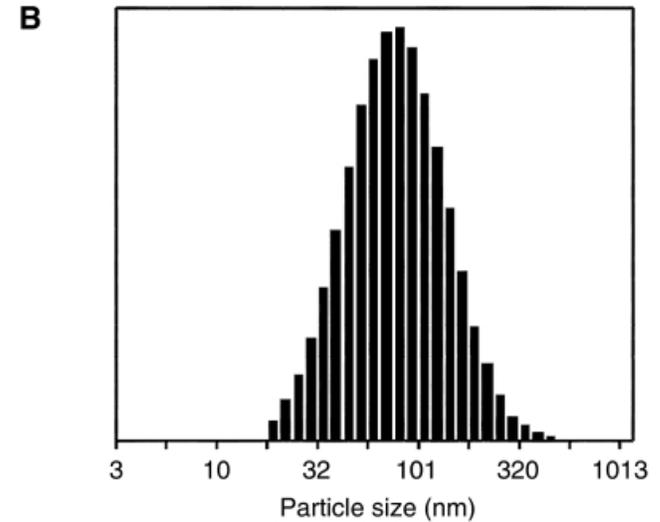
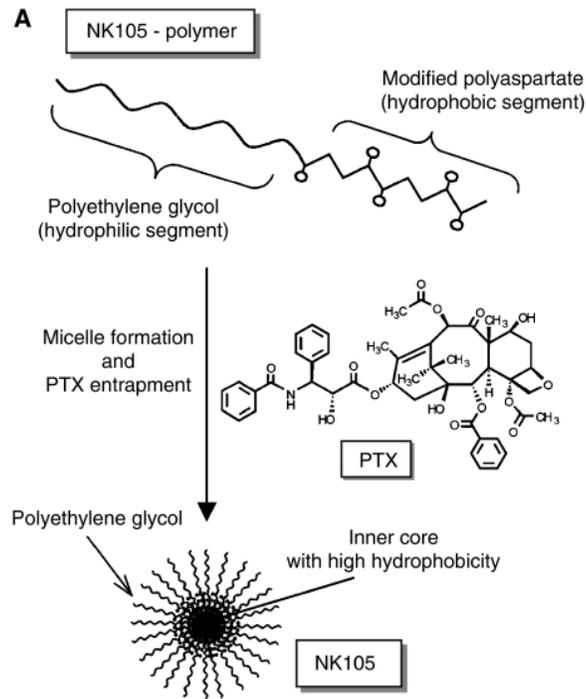
Il est composé d'un mélange de **polypeptides synthétiques** formés à partir de quatre acides aminés (glutamate, lysine, alanine et tyrosine), qui **imitent la structure de la myéline**, la substance qui entoure et protège les fibres nerveuses.



Cas particulier du NK-105



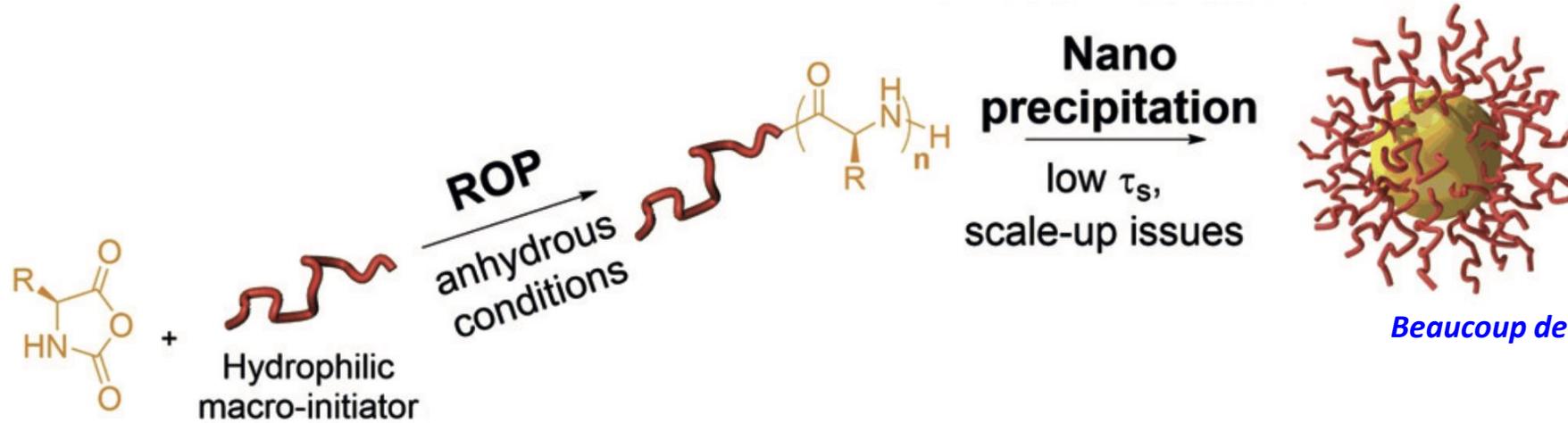
Kazunori Kataoka
Tokyo Univ. Japan





Synthèse chimique de polypeptides par polymérisation

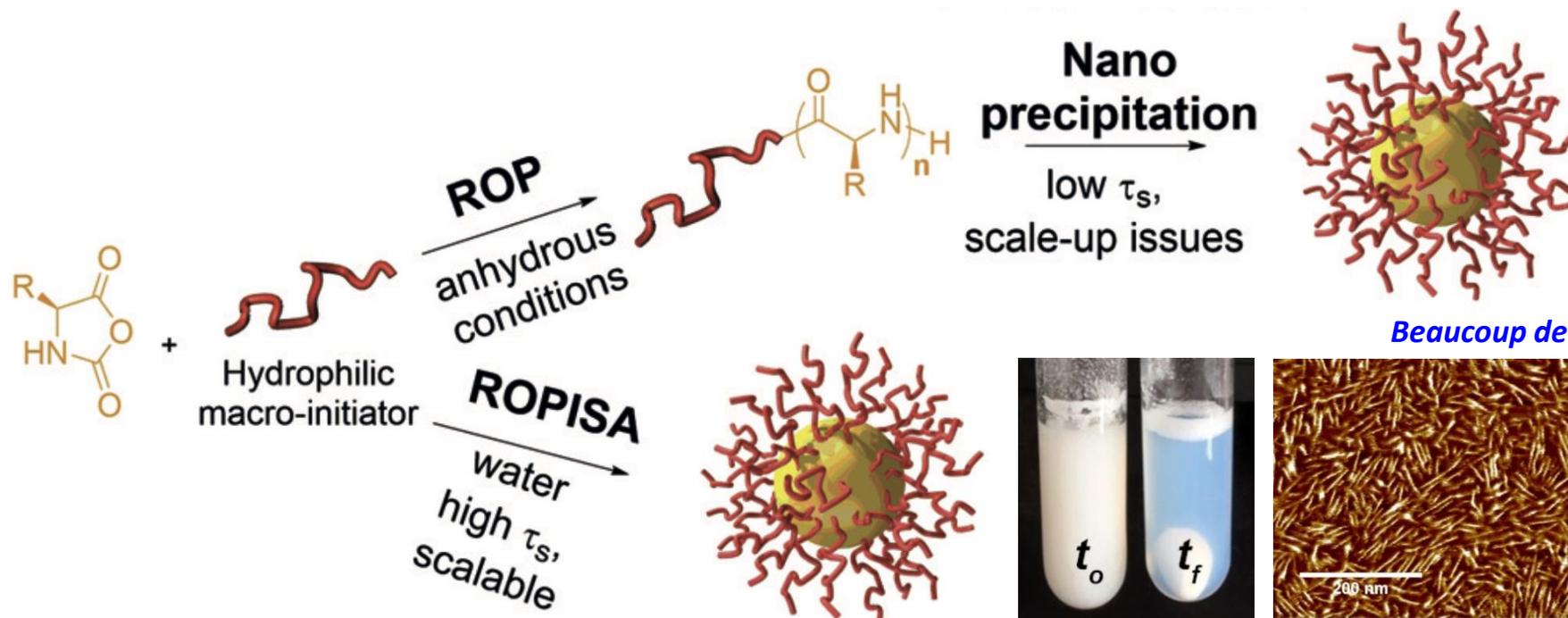
Polymérisation par ouverture de cycle dans l'eau (ROPISA)



1 semaine
Utilisation de DMF
Conditions anhydres
Purification approfondie
Beaucoup de CO₂, d'énergie et de déchets

Synthèse chimique de polypeptides par polymérisation

Polymérisation par ouverture de cycle dans l'eau (ROPISA)



1 semaine
Utilisation de DMF
Conditions anhydres
Purification approfondie
Beaucoup de CO₂, d'énergie et de déchets

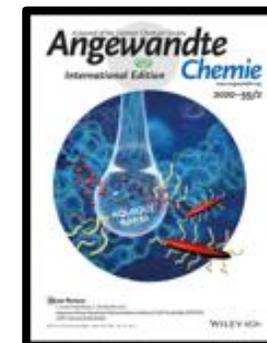
Quelques minutes
Eau
Ballon ouvert

Méthode sans solvant pour la polymérisation « one pot » des NCA et la formation de nanoparticules

C. Grazon et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* 59, 622-626 (2019)
C. Grazon et al. *Polym. Chem.* 12, 6242-6251 (2021)
H. Beuseroy, *Macromol. Rap. Comm.* (2024)
+ Patent (FR1909678)



Chloé Grazon

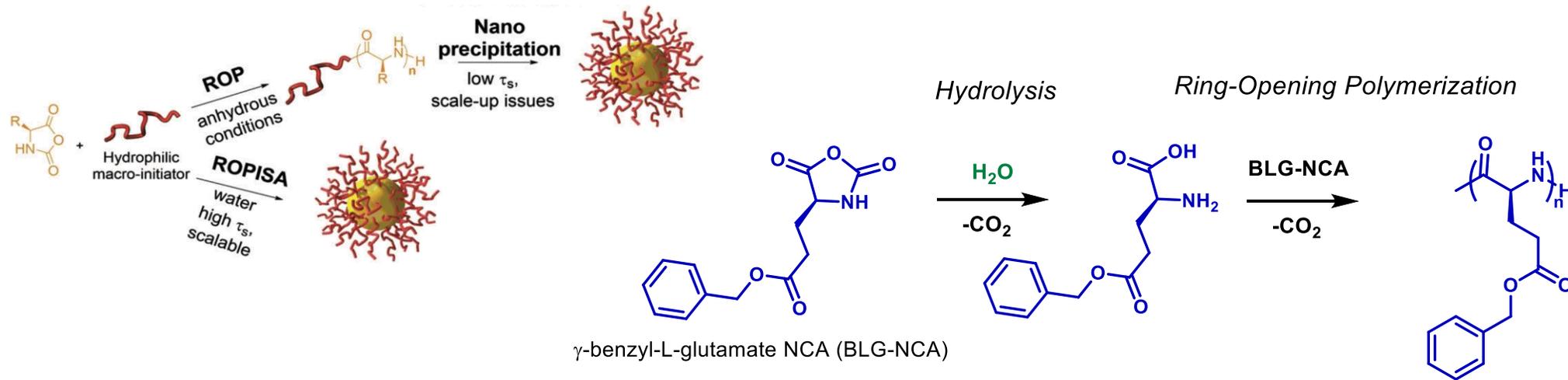


Colin Bonduelle

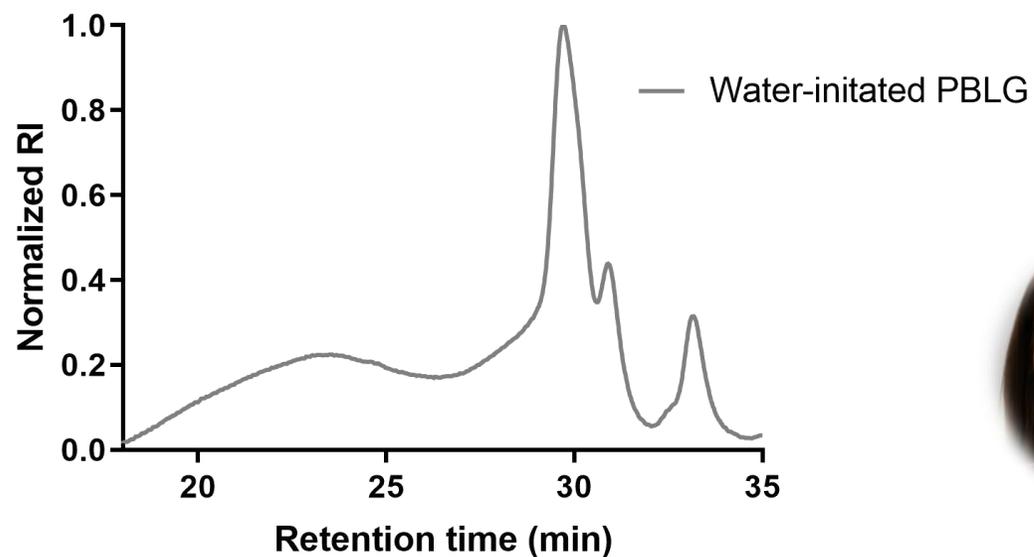
Intuitive from Hua Lu
(Peking Univ.) and JJ
Chen (Westlake Univ.)

Synthèse chimique de polypeptides par polymérisation

Polymérisation par ouverture de cycle dans l'eau (ROPISA) – comment ça marche!??



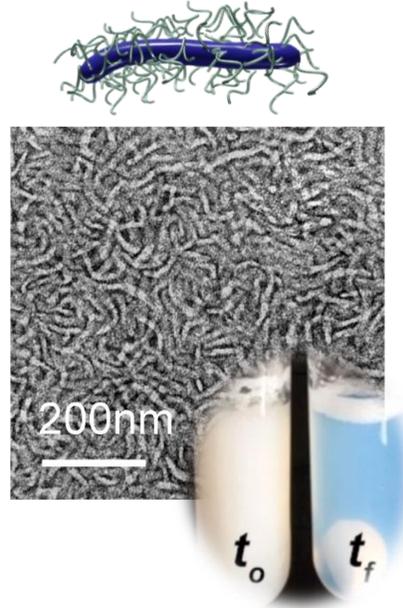
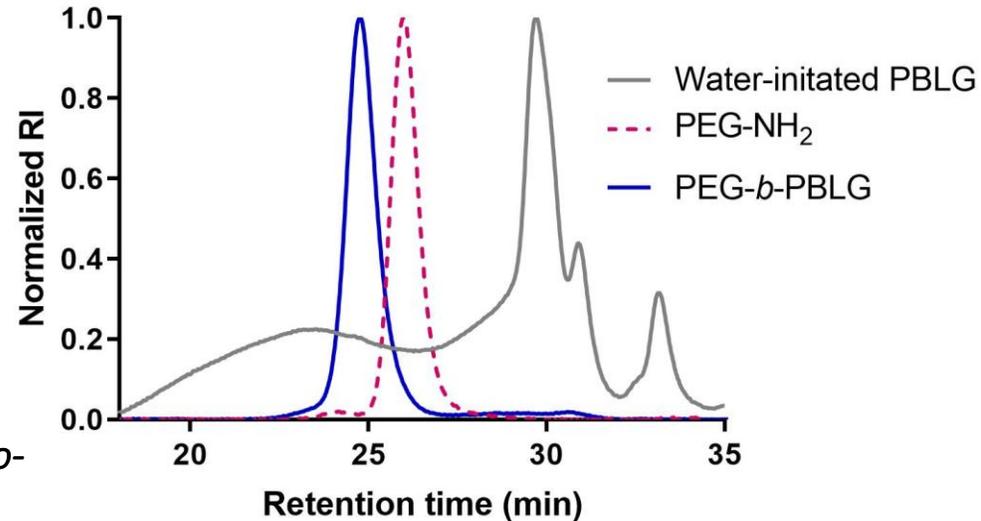
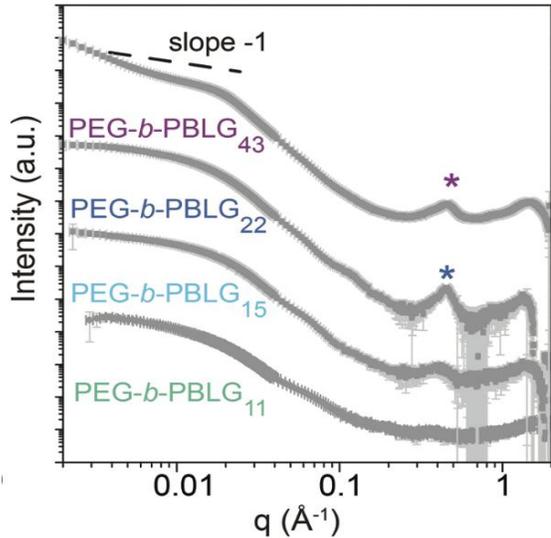
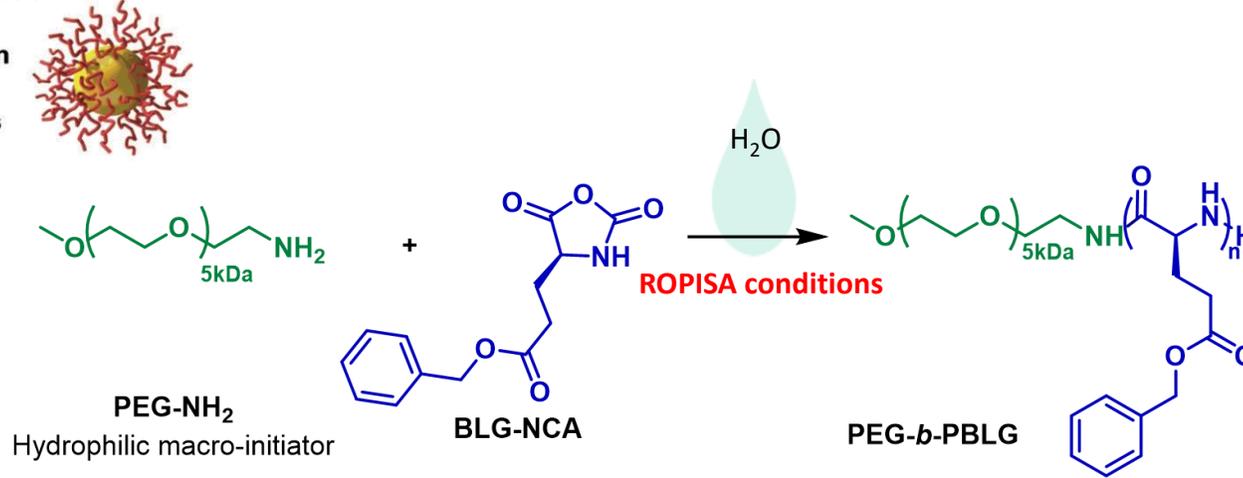
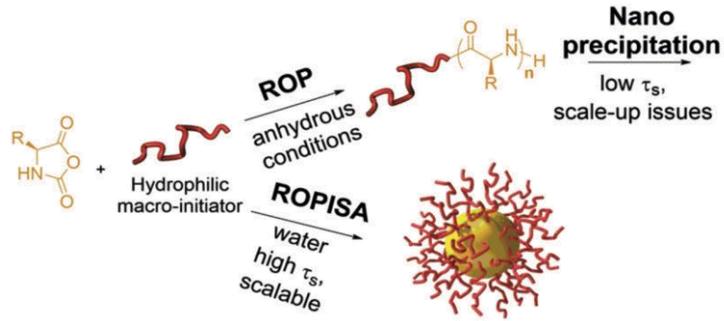
Polymérisation
amorcée par l'eau



Hannah
Beuseroy

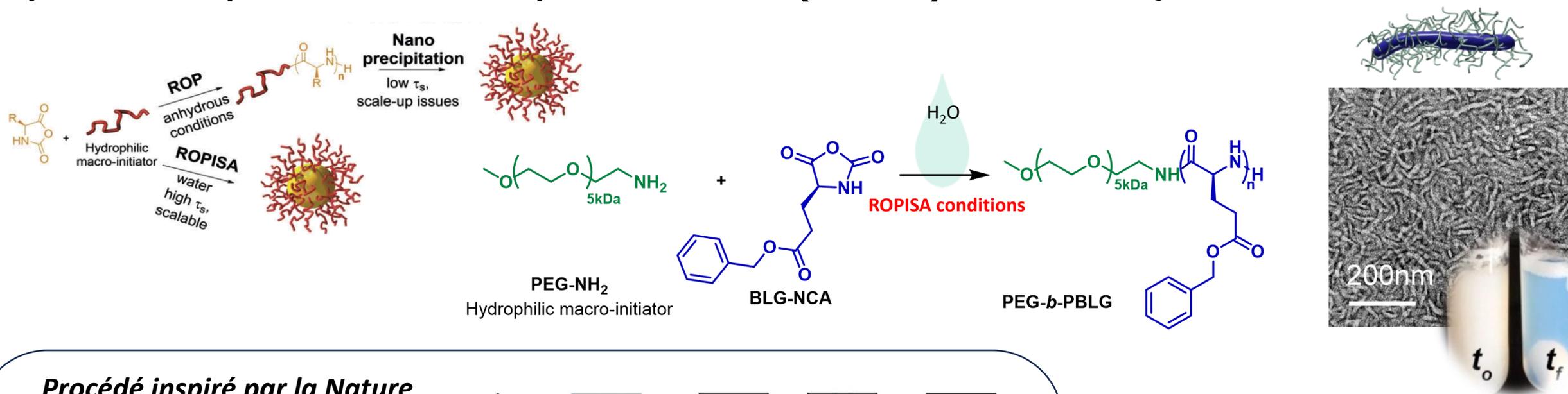
Synthèse chimique de polypeptides par polymérisation

Polymérisation par ouverture de cycle dans l'eau (ROPISA) – comment ça marche!??



Synthèse chimique de polypeptides par polymérisation

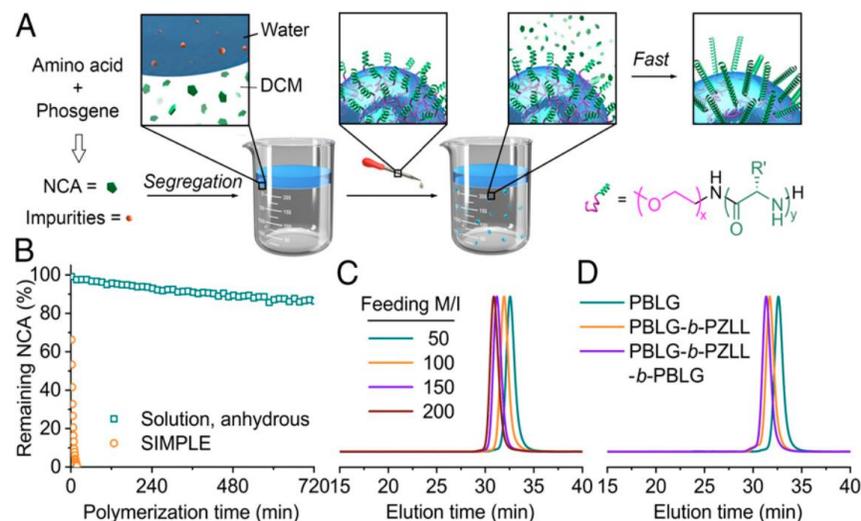
Polymérisation par ouverture de cycle dans l'eau (ROPISA) – comment ça marche!??



Procédé inspiré par la Nature

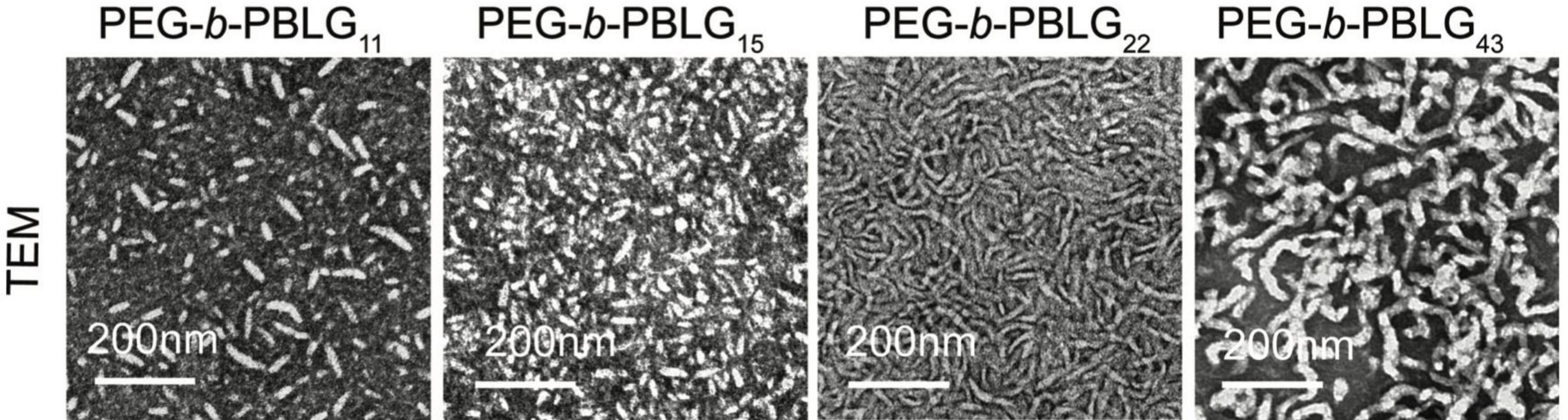
Synthèse de polypeptides par polymérisation bio-inspirée

Polymérisation interfaciale (eau/dichlorométhane)



Lors de la traduction, le ribozyme optimise la formation des liaisons peptidiques grâce à des stratégies de ségrégation et de réaction rapide. L'ARN ribosomique crée un site isolé, le centre peptidyl-transférase (PTC), qui catalyse la réaction d'amidation et accélère la formation des liaisons peptidiques d'un facteur 10^5 à 10^7 par rapport à une amidation non catalysée. Cela permet la synthèse efficace de protéines de haut poids moléculaire, tout en limitant les réactions indésirables, comme l'hydrolyse.

Polymérisation par ouverture de cycle dans l'eau (ROPISA)



C. Gazon et al. Polym. Chem. 12, 6242-6251 (2021)

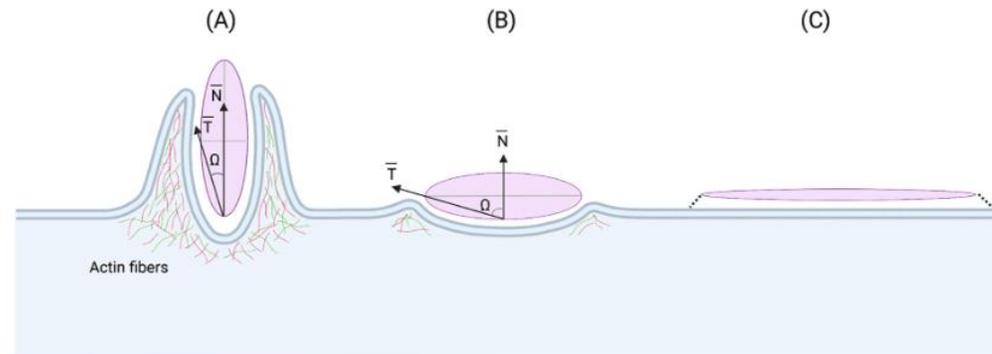
Est-ce que des nanoparticules de type
« rod-like » sont intéressantes?

Polymérisation par ouverture de cycle dans l'eau (ROPISA)

Internalisation cellulaire et distribution intracellulaire médiées par la forme des nanoparticules:

Particules non-sphériques:

- Meilleur échappement des macrophages
- Meilleure circulation dans le sang et élimination plus lente
- Plus grande accumulation dans le tissu tumoral

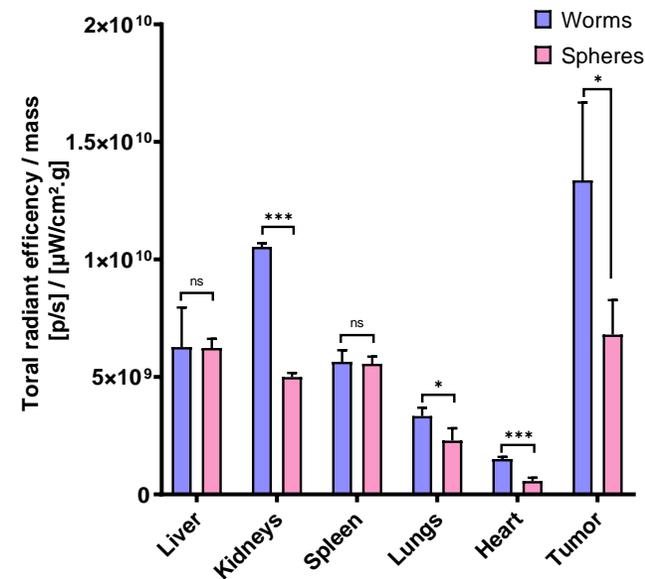
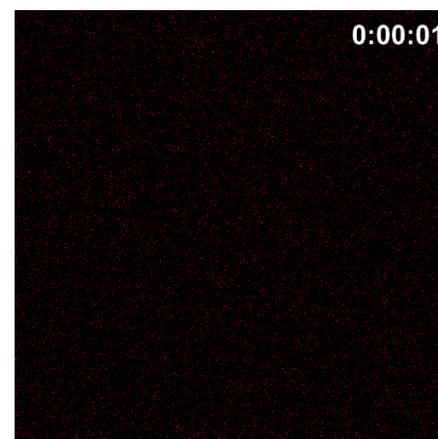
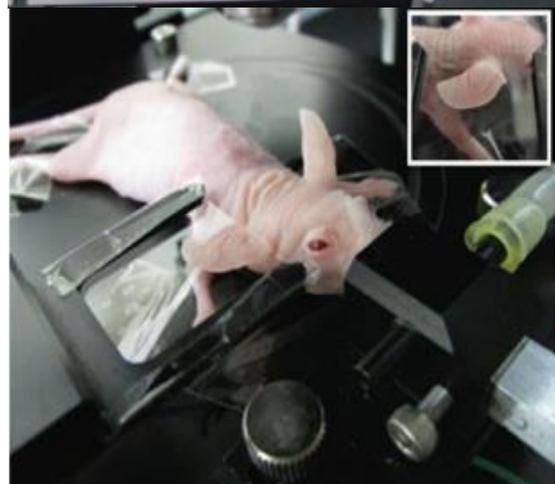
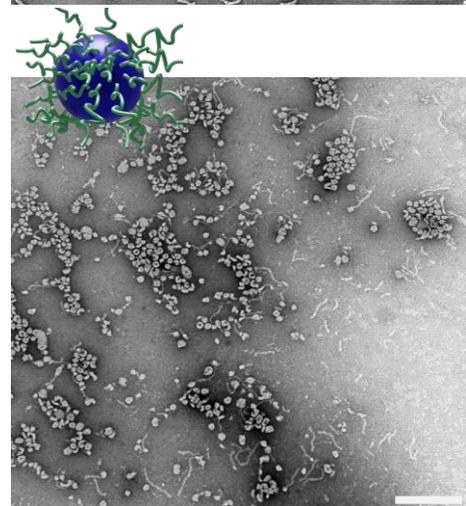
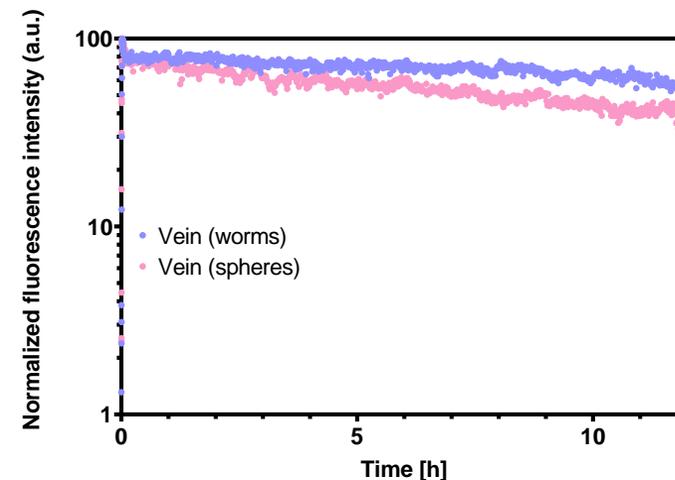
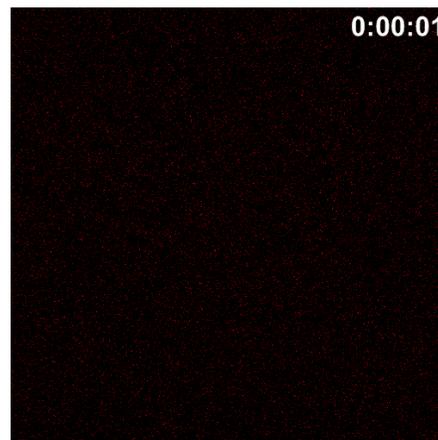
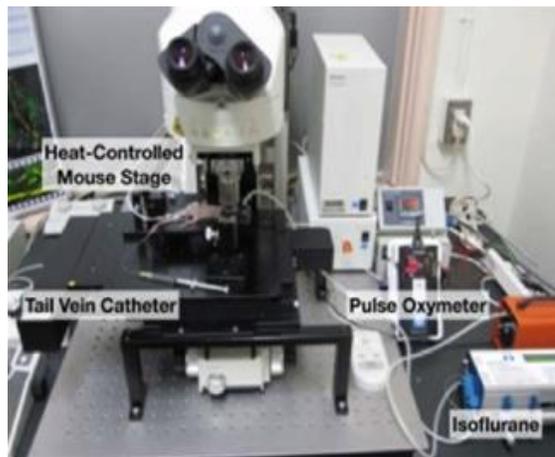
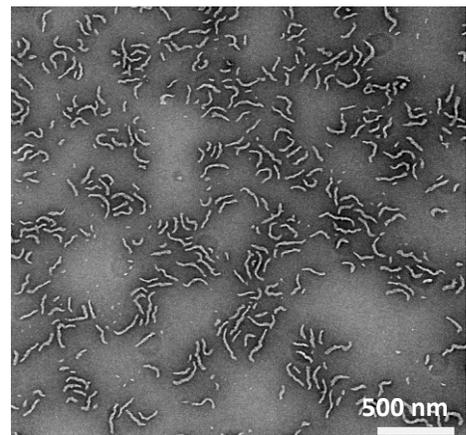


Journal of Controlled Release 2022, 342, 93–110

Fig. 3. Schematic representation of the different orientations of a particle during phagocytosis. The tangent angle Ω between \bar{N} and \bar{T} was $<90^\circ$ in (A) and $>90^\circ$ in (B). Dash lines in (C) represent the interaction of high AR particles at the two-particle endpoints. Adapted with permission from references.^{21, 62}

Est-ce que des nanoparticules de type
« rod-like » sont intéressantes?

Études in vivo des nanoparticules « rod-like » PEG-*b*-PBLG obtenues par ROPISA



Collaboration en cours avec le Prof. K. Kataoka (Japon)





Les protéines sont essentielles à la vie (depuis son origine)

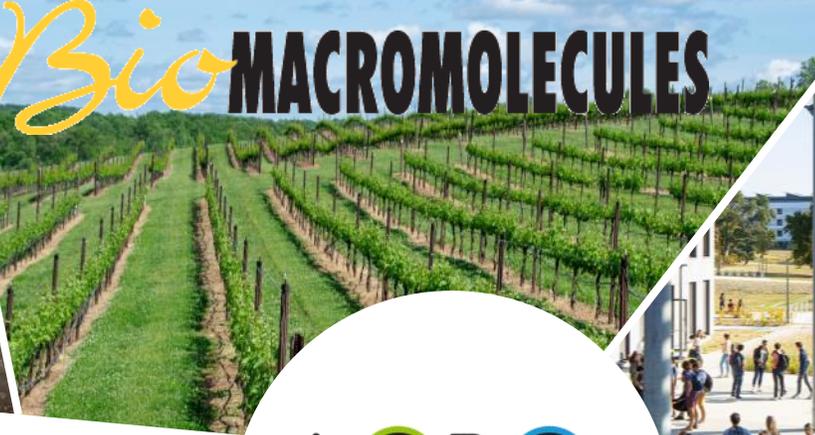
Les polypeptides/peptides « bio-ingénierés » ou « chimiques » comme analogues, parfois simplifiés

Nombreux médicaments / biothérapies sur le marché et en développement à base de protéines, de peptides et de polypeptides (émergent)

Vers une pharmacie durable, respectueuse de l'environnement et verte



BioMACROMOLECULES



MERCI



COLLÈGE DE FRANCE 1530

Lab retreat, May 2024



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

XXXXXX