

Vers des applications thérapeutiques

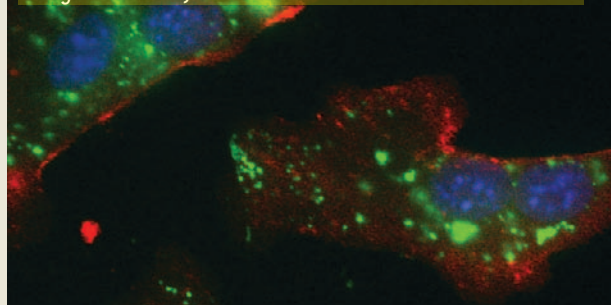
A Montpellier, deux groupes de recherche ont indépendamment débuté des travaux pionniers pour surmonter les problèmes d'internalisation de biomolécules en utilisant des peptides de pénétration cellulaire. Leurs études visent le traitement de diverses pathologies.

L'équipe de Bernard Lebleu a développé le peptide TAT (48-60) issu du virus de l'immunodéficience humaine, qui reste aujourd'hui l'un des peptides de pénétration cellulaire les plus étudiés. Cette équipe a aussi contribué à la caractérisation *in vitro* et *in vivo* de nouveaux peptides riches en acide aminé arginine, en collaboration avec l'équipe de Michael Gait, de l'Université de Cambridge. Ces peptides internalisés par endocytose sont associés à des molécules actives *via* une stratégie dite covalente mettant en jeu la formation d'une liaison chimique entre le peptide vecteur et la molécule à transférer dans les cellules. Deux exemples, en particulier, ont donné des résultats encourageants : des oligonucléotides construits pour empêcher la traduction anormale de séquences ARN dans le traitement de la

myopathie de Duchenne, et des peptides cardioprotecteurs pour le traitement des lésions du myocarde à la suite d'un infarctus. Dans les deux cas, des résultats prometteurs ont été obtenus après injection dans des modèles animaux, avec d'intéressantes perspectives d'applications cliniques.

De son côté, l'équipe de Gilles Divita a été la première à utiliser des vecteurs peptidiques pour le transport de biomolécules dans les cellules *via* une stratégie non covalente. Les peptides utilisés, dits amphipathiques, présentent à la fois un groupe hydrophile et un groupe hydrophobe. Courts, ils sont capables de former des nanostructures non covalentes stables avec les molécules biologiques. Ces peptides permettent le transport de biomolécules dans de nombreux types cellulaires sans altérer leur fonction biologique, selon un mécanisme indépendant de l'endocytose, contrôlé par le potentiel électrique de la membrane et sa fluidité. Ces peptides vecteurs ont été utilisés avec succès *ex vivo* et *in vivo* pour transporter différents types de biomolécules actives (peptides, protéines, acides nucléiques, ARN interférants).

Un peptide de pénétration cellulaire (en vert) a été internalisé dans le cytoplasme de cellules isolées de cœur de souris non fixées (en rouge, les membranes de la cellule et en bleu, le noyau cellulaire).



© CRBM, CNRS UMR 5237, DIMNP, CNRS UMR 5235 et Université Montpellier 2

Aujourd'hui, ces deux équipes ont fusionné pour réunir leurs savoir-faire dans le développement de vecteurs peptidiques comme système de transport de biomolécules prometteuses sur le plan pharmacologique. L'une des principales difficultés restant à surmonter est le manque de spécificité tissulaire des peptides de pénétration cellulaire, c'est-à-dire l'absence de distinction entre les tissus sains et malades. Une piste envisagée est de les combiner avec des peptides conçus spécifiquement pour cibler une des-

termination cellulaire, en particulier les tissus cancéreux (*homing peptides*). L'adressage spécifique de l'ensemble peptide vecteur-molécule active dans certains types cellulaires est la seule façon d'assurer une répartition optimale des entités thérapeutiques dans les cellules malades tout en limitant leurs effets indésirables.

**Prisca Boisguerin,
Sébastien Deshayes,
Gilles Divita et Bernard Lebleu**
CRBM, CNRS UMR 5237,
DIMNP, CNRS UMR 5235
et Université Montpellier 2

plusieurs protéines à partir d'un même gène) intervenant dans la traduction d'un certain gène. Dans ce cas, des études pré-cliniques ont permis d'obtenir quelques succès. De plus, ni chez la souris ni chez l'homme, les peptides de pénétration cellulaire n'ont entraîné jusqu'ici d'effets indésirables, ce que confirme la très faible toxicité observée dans les expériences réalisées sur des cellules en culture.

Des peptides optimisés

La recherche sur les peptides de pénétration cellulaire est aujourd'hui active. Près de 20 ans après la première description des peptides et avec un nombre croissant d'études cliniques à l'appui, les efforts commencent à porter leurs fruits. On comprend mieux les mécanismes d'absorption, et les études cliniques permettent d'optimiser les peptides pour une éventuelle utilisation thérapeutique.

En particulier, des absorptions très efficaces de peptides couplés à des nucléotides

ont été obtenues, d'une part en modifiant de façon ciblée la séquence des acides aminés des peptides, d'autre part en greffant des groupes moléculaires supplémentaires sur leur séquence. C'est ainsi que l'équipe d'Ülo Langel, de l'Université de Stockholm, l'un des pionniers de la recherche sur les peptides de pénétration cellulaire, a amélioré considérablement l'importation de nucléotides en fixant des groupes de molécules de type chloroquine à de tels peptides. La chloroquine, un antipaludique, facilite la libération des molécules contenues dans les endosomes.

Malgré tous ces progrès, la route sera encore longue. La connaissance des mécanismes moléculaires de l'absorption des peptides de pénétration cellulaire reste insuffisante. Le développement de ces peptides s'effectue toujours par une succession d'essais, d'erreurs et d'ajustements, car le processus d'importation demeure trop complexe pour être directement exploitable dans les protocoles expérimentaux. La principale difficulté provient du fait

que plusieurs facteurs doivent s'articuler correctement : la fixation à la membrane, l'absorption, la libération des molécules par les endosomes, ainsi que leur protection contre la dégradation. Enfin, pour une utilisation clinique, il s'agit de mettre en balance les coûts et les bénéfices thérapeutiques. Les peptides de pénétration cellulaire constituent avant tout une stratégie d'absorption pour les macromolécules. Or la production de ces macromolécules est souvent plus coûteuse que celle des substances actives usuelles, constituées de molécules plus petites.

Mais l'enjeu de ces peptides est plus vaste. En déchiffrant leurs mécanismes d'entrée dans les cellules, on comprendra mieux l'absorption des macromolécules en général. Des similitudes existent dans la façon dont ces peptides et certains virus accèdent à l'intérieur des cellules. Les peptides de pénétration cellulaire constitueraient donc un système modèle simplifié de choix pour comprendre des processus biologiques fondamentaux. ■

L'information scientifique de référence maintenant sur tablette et smartphone !



Téléchargez gratuitement
l'application sur App Store et Google Play.
Le 1^{er} numéro de *Pour la Science* est offert !



Disponible sur
App Store

DISPONIBLE SUR
Google play



Flashez ce QR code
avec votre mobile
ou votre tablette
pour télécharger
immédiatement
l'application.

Avec l'application « Pour la Science », retrouvez dès leur sortie
le mensuel *Pour la Science* à 5,49 € et son hors-série trimestriel
Dossier Pour la Science à 5,99 € en version numérique
optimisée pour tablette : lecture intuitive, sommaire interactif,
contenus enrichis, feuilletage hors connexion, etc.



Découvrez aussi l'application « Cerveau & Psycho » pour retrouver
le magazine *Cerveau & Psycho* et son hors-série *L'Essentiel Cerveau & Psycho*