L'administration spécifique d'un médicament dans une cellule malade : contraintes et espoirs.

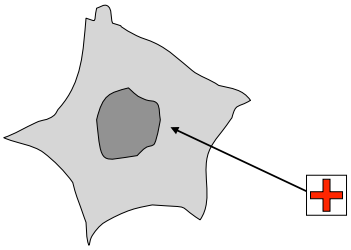
Eric VIVES

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

Groupe: «Peptide-based vectors for therapeutic delivery»
Centre de Recherche de Biologie cellulaire de Montpellier (CRBM)
CNRS-UMR 5237
1919, Route de Mende
34293 Montpellier Cedex 5

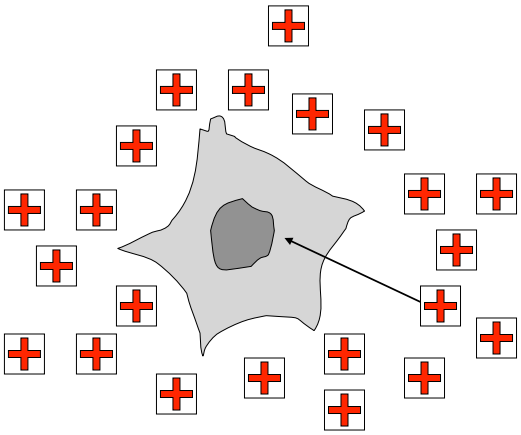
Délivrance cellulaire d'un médicament

Efficacité



Délivrance cellulaire d'un médicament

Efficacité

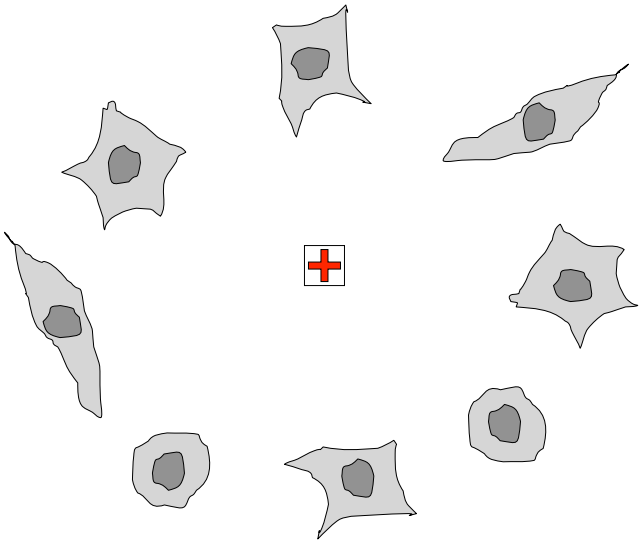


Concentration maximum potentielle dans la circulation sanguine:
Paracetamol: 1mM (0,001000M);
AZT: 800μM (0,000800M;
Docetaxel (IV): 30μM(0,000030M)

Principes actifs *in vitro* dans la gamme de quelques dizaines de nanomolaires (0,000000010M)

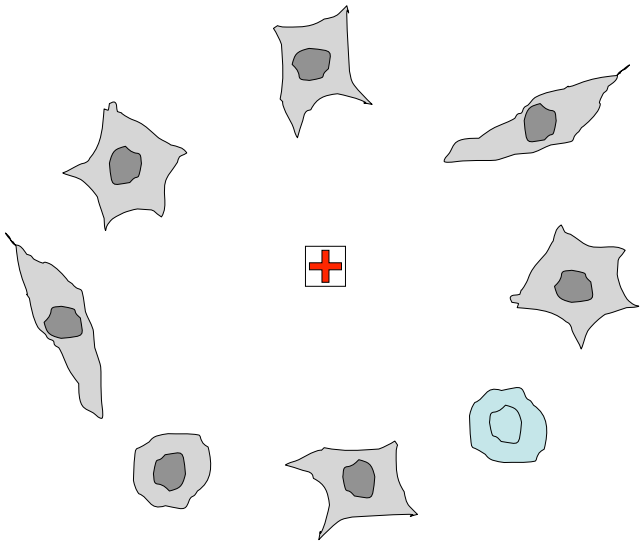
Délivrance cellulaire d'un médicament

Sélectivité



Délivrance cellulaire d'un médicament

Sélectivité

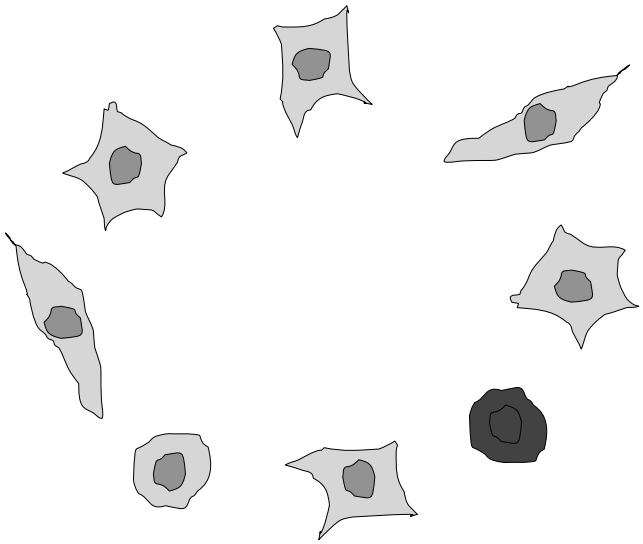


Délivrance cellulaire d'un médicament

Sélectivité

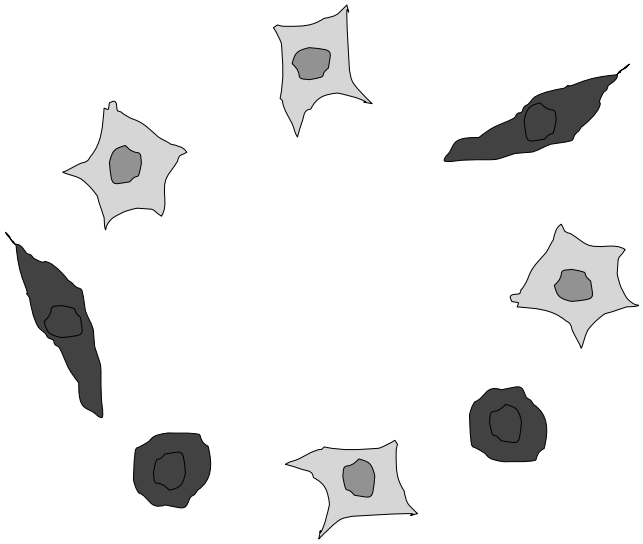
Délivrance cellulaire d'un médicament

Sélectivité



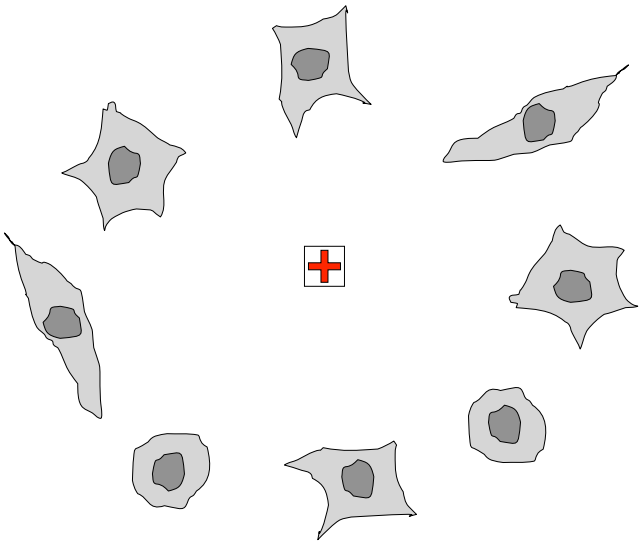
Délivrance cellulaire d'un médicament

Sélectivité



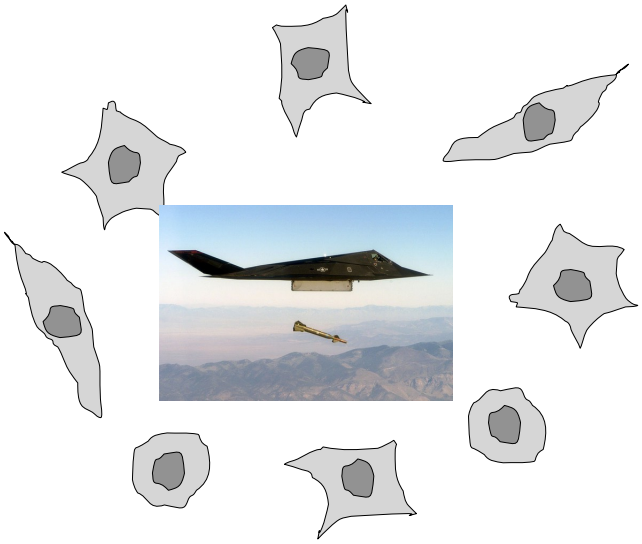
Délivrance cellulaire d'un médicament

Sélectivité



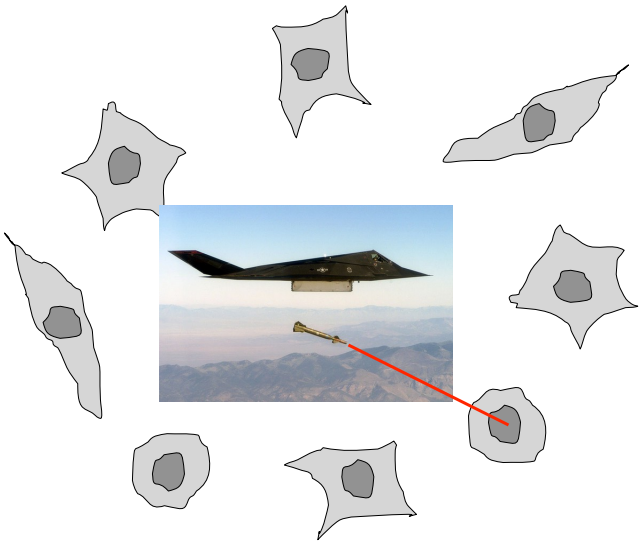
Délivrance cellulaire d'un médicament

Sélectivité



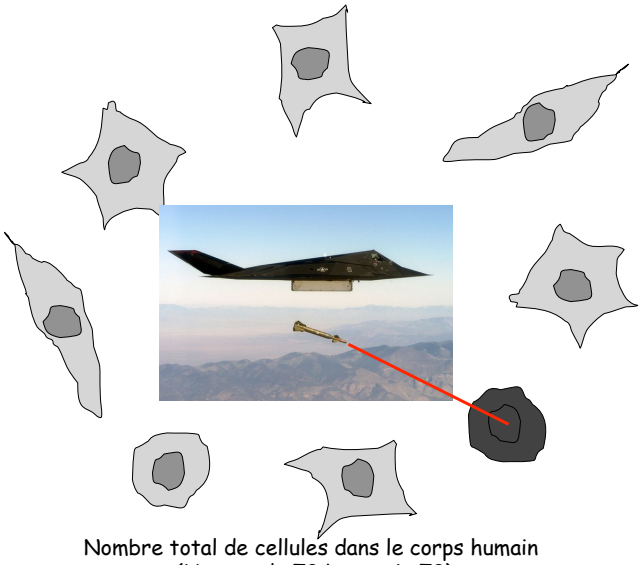
Délivrance cellulaire d'un médicament

Sélectivité



Délivrance cellulaire d'un médicament

Sélectivité

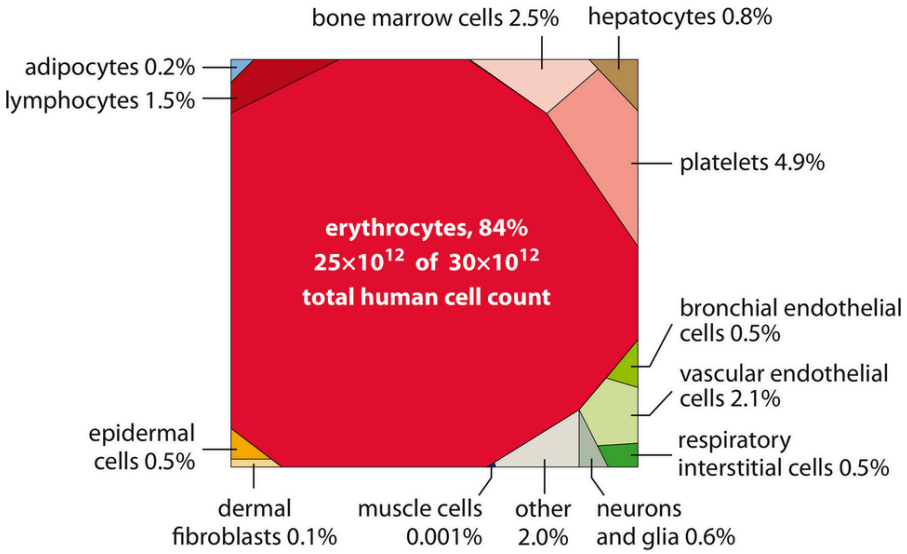


Nombre total de cellules dans le corps humain
(Homme de 70 kgs et 1m70)

Quelques 30.000 milliards !!!

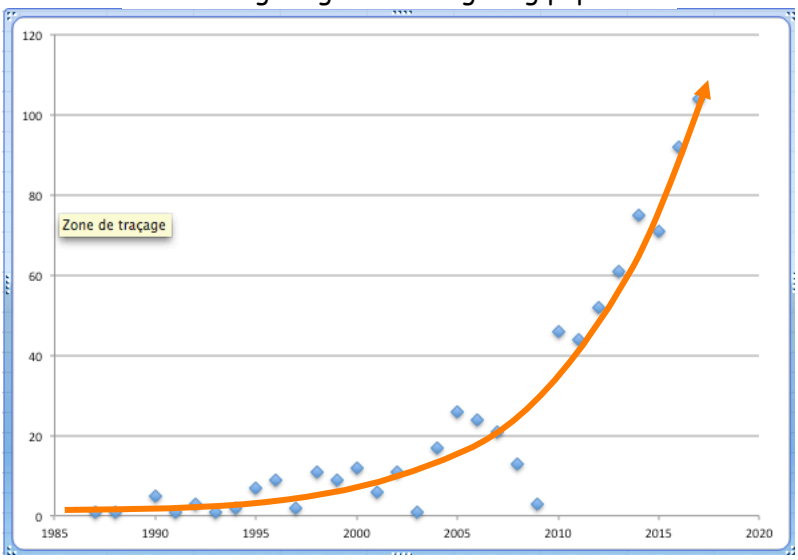
Délivrance cellulaire d'un médicament

Sélectivité



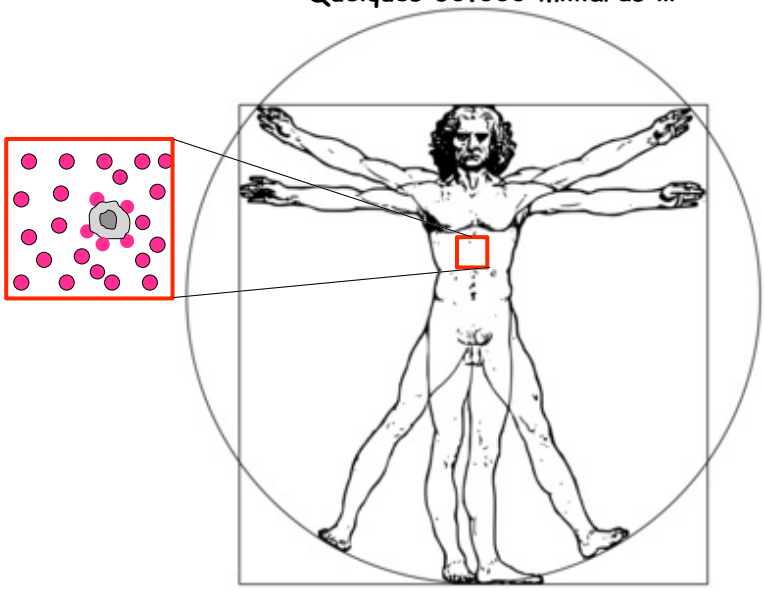
Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body.
Sender R, Fuchs S, Milo R.
PLoS Biol. 2016 Aug 19;14(8) PMID: 27541692

Bibliographie des articles Medline avec
« cell targeting » ou « targeting peptide »



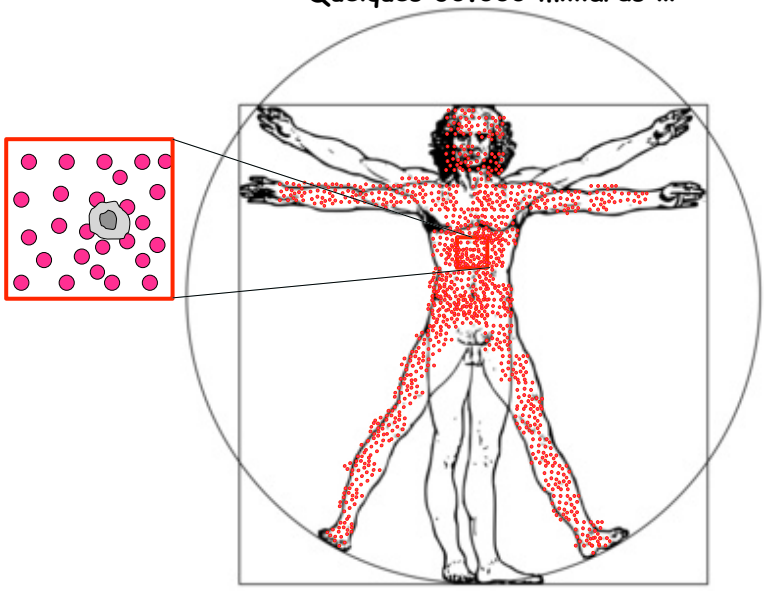
Nombre total de cellules dans le corps humain
(Homme de 70 kgs et 1m70)

Quelques 30.000 milliards !!!



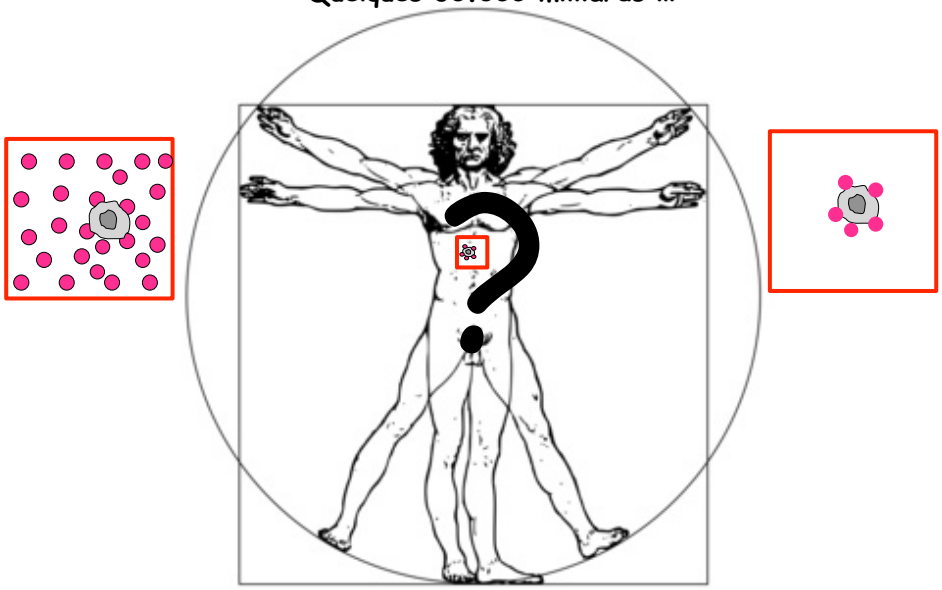
Nombre total de cellules dans le corps humain
(Homme de 70 kgs et 1m70)

Quelques 30.000 milliards !!!



Nombre total de cellules dans le corps humain
(Homme de 70 kgs et 1m70)

Quelques 30.000 milliards !!!



Salive
(pH neutre)

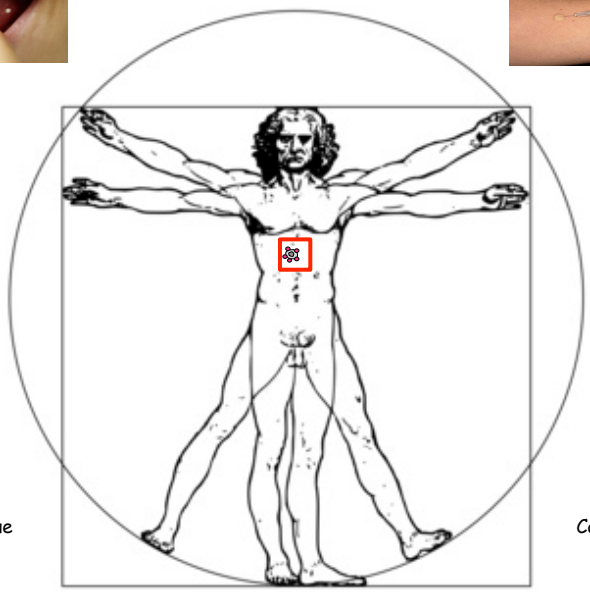
Estomac
(pH acide)

Intestin
(pH basique)

Passage barrière
intestinale

Captation hépatique

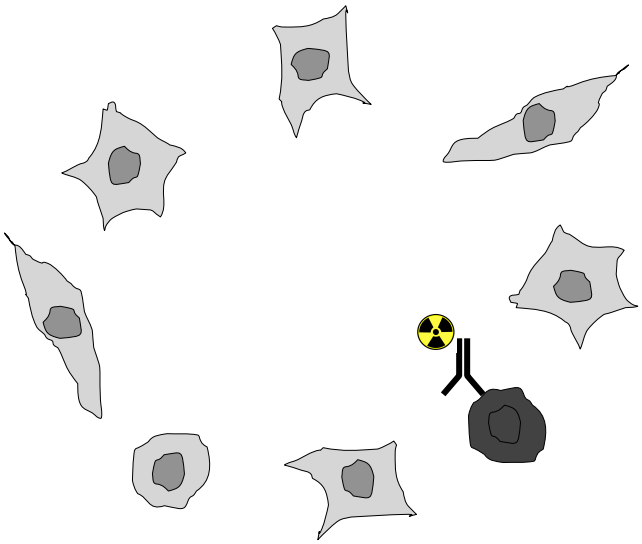
Elimination rénale



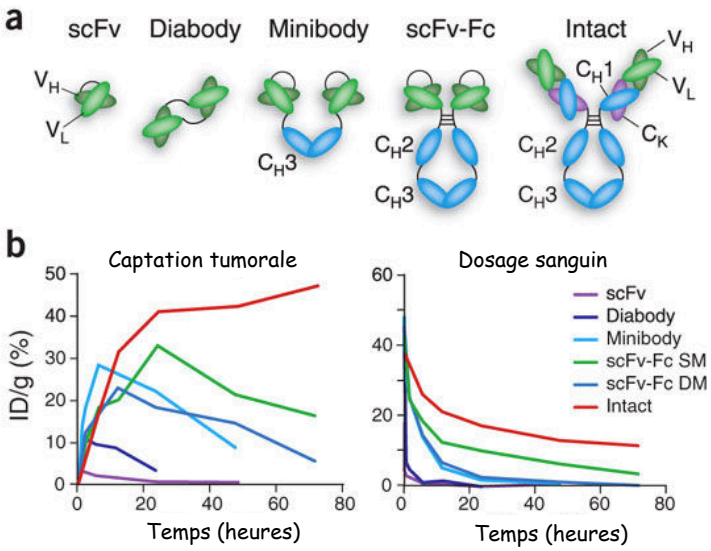
Captation hépatique

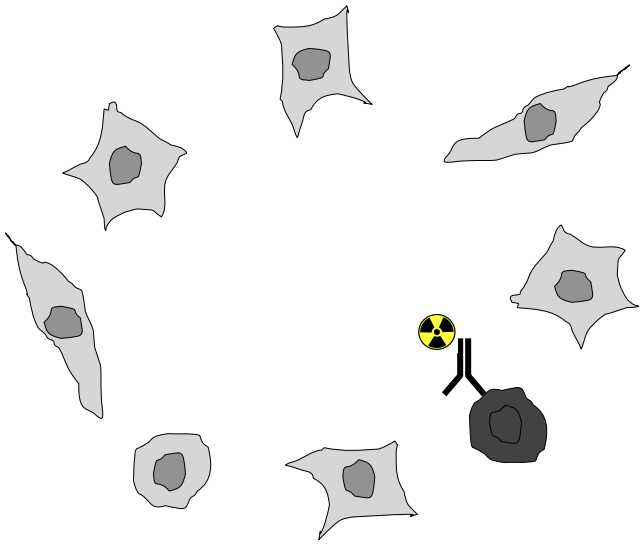
Elimination rénale

Sélectivité



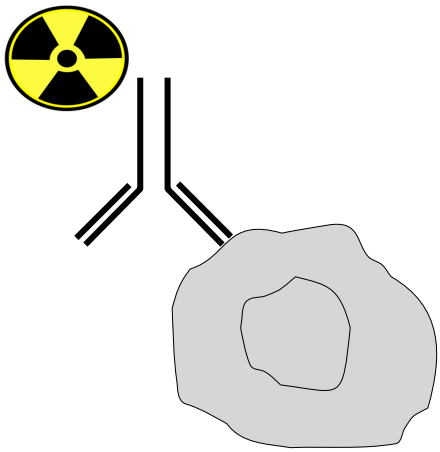
Coût moyen d'une seule injection : entre 500 et 2000 €



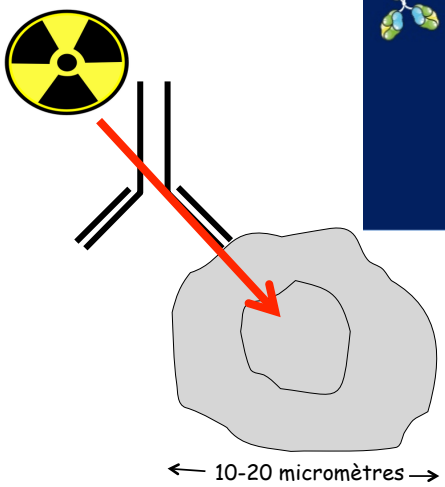


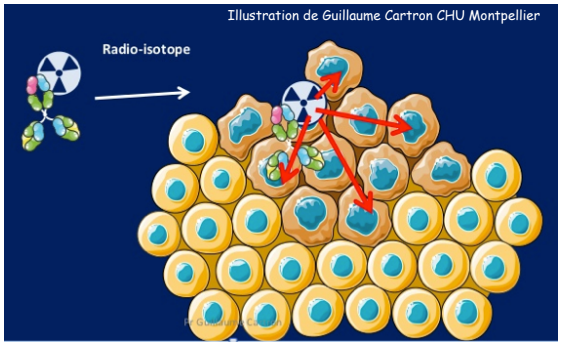
Coût moyen d'une seule injection : entre 500 et 2000 €

Anticorps thérapeutique monoclonal



- Présence d'une protéine membranaire <u>spécifique</u> de la cellule cible
- Génération d'un anticorps efficace (sélectivité-affinité)
- Couplage efficace et maitrisé d'un chélateur de radioactivité (sélectivité-affinité)
- Association efficace et maitrisée de l'élément radioactif
- Administration rapide et contrôlée de l'anticorps-armé



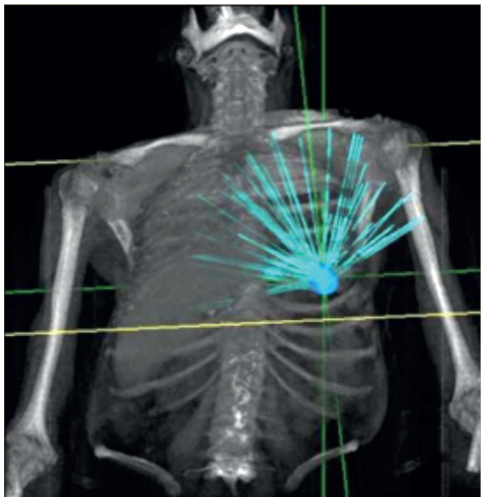


10-20 millimètres

Nécessité de plusieurs traitements successifs

Génie génétique pour la production d'anticorps thérapeutiques

Thérapie personnalisée pour optimiser la réponse



Contraintes

- Avoir une localisation précise de la zone à traiter
- Zone à traiter non diffuse
- Destruction cellulaire

Espoirs

- Technique non-invasive
- Technique adaptable à d'autres systèmes de délivrance thérapeutique ciblée

Radiothérapie stéréotaxique

Utilisation de plusieurs micro-faisceaux d'énergie limitée convergeant vers la zone à traiter (dose importante d'irradiation cumulée).

L'administration spécifique d'un médicament dans une cellule malade :

Prise orale: 61% Prise parentérale: 31%

(Prises par voie pulmonaire: 3,5%; topique : 0,8%; oculaire: 0,4%; nasale: 0,3%; …)

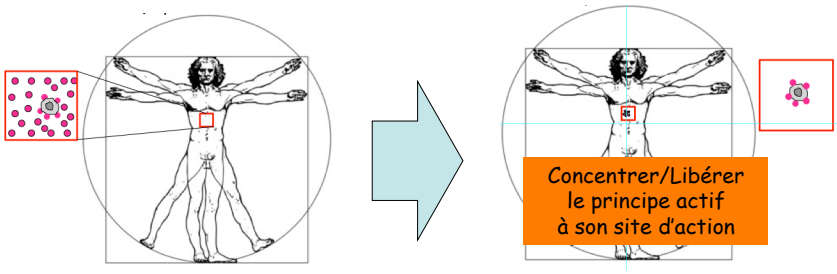
Concentration maximum potentielle dans la circulation sanguine:
Paracétamol: 1mM (0,001000M);
AZT: 800μM (0,000800M;
Docétaxel (IV): 30μM (0,000030M)

Principes actifs *in vitro* dans la gamme <u>de quelques dizaines</u> de nanomolaires (0,000000010M)

L'administration spécifique d'un médicament dans une cellule malade :

Prise orale: 61% Prise parentérale: 31%

(Prises par voie pulmonaire: 3,5%; topique : 0,8%; oculaire: 0,4%; nasale: 0,3%...)



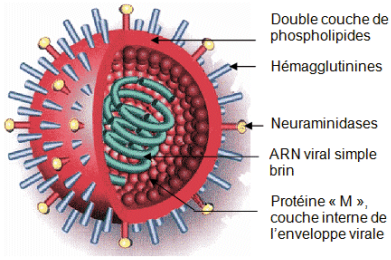
Concentrer/Libérer
le principe actif
à son site d'action

- Limiter son élimination (hépatique/rénale)

- Optimiser son conditionnement/ transport

- Optimiser sa concentration/ libération à la cellule cible

Exploitation du mécanisme viral

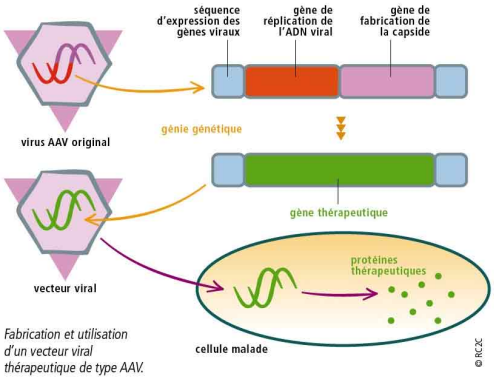


Structure simplifiée du virus Influenza

- VIH (1985-1995)
- Herpès
- HCV

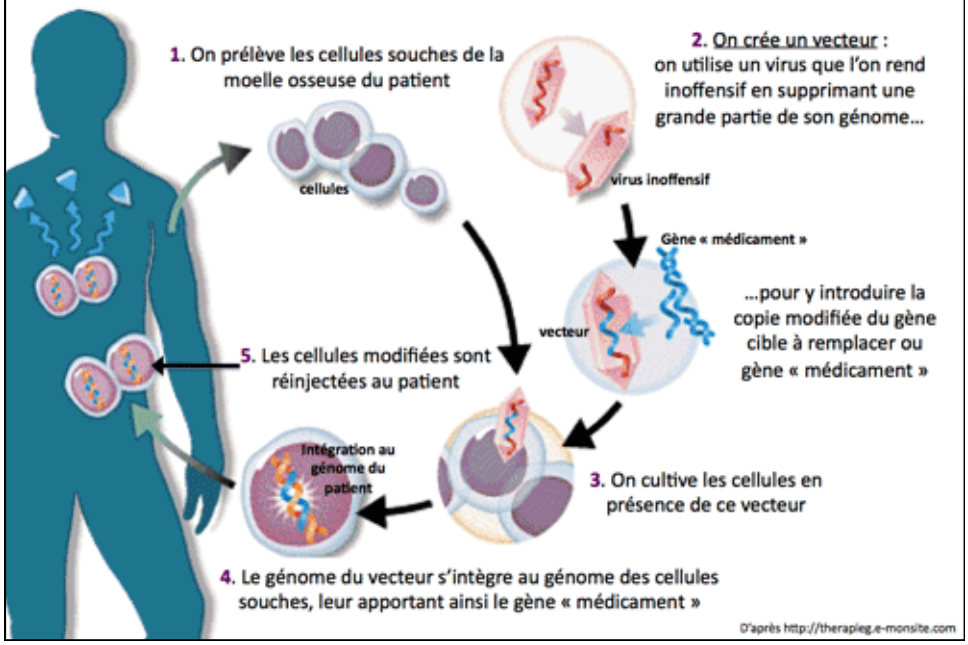
Transfection d'un gène

Expression d'une protéine de substitution

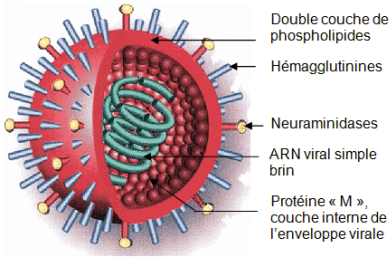


Fabrication et utilisation d'un vecteur viral thérapeutique de type AAV.

La thérapie génique est une stratégie de transfert de gène, qui consiste à faire pénétrer des gènes « médicaments » dans les cellules d'un individu pour traiter une maladie.



Exploitation du mécanisme viral



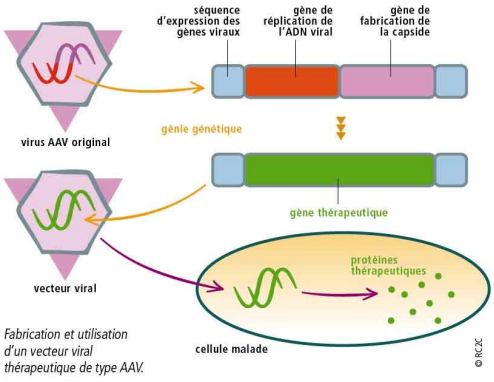
Structure simplifiée du virus Influenza

- VIH (1985-1995)
- Herpès
- HCV

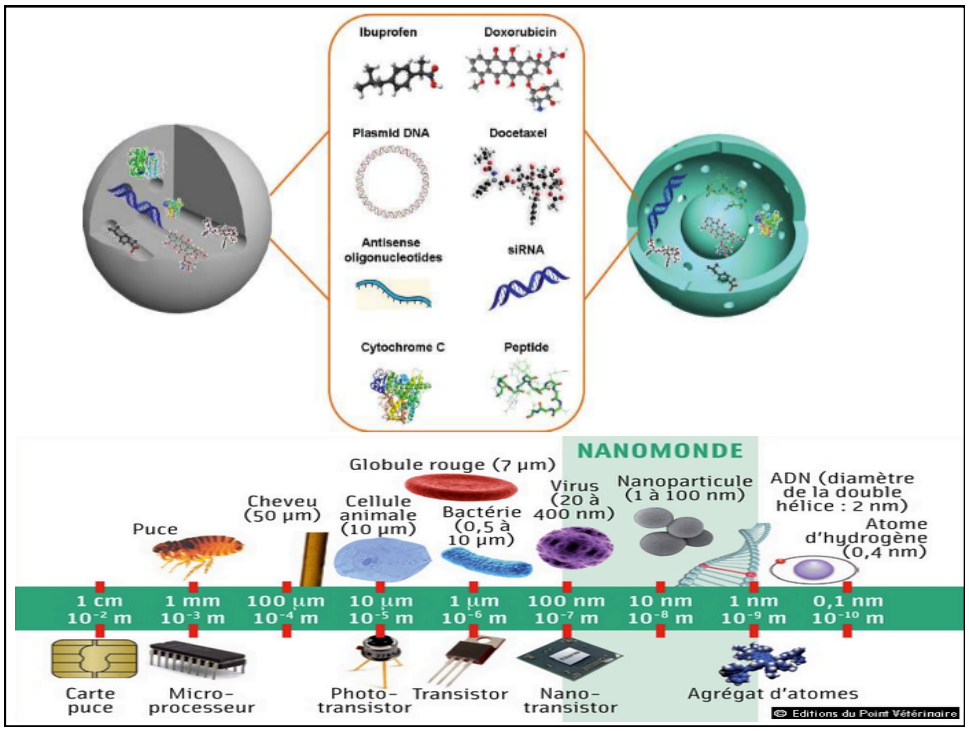
Transfection d'un gène

Expression d'une protéine de substitution

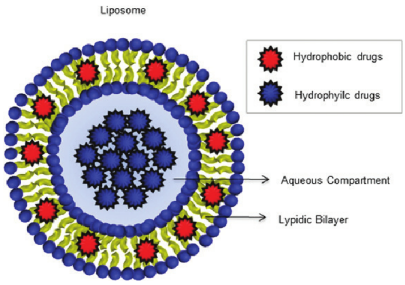
Contraintes:
- Absence de sélectivité
- Risque de mutation



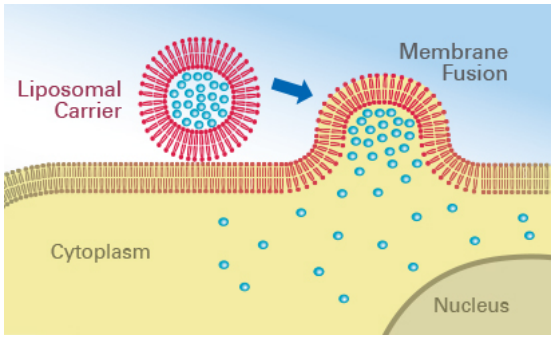
Fabrication et utilisation d'un vecteur viral thérapeutique de type AAV.



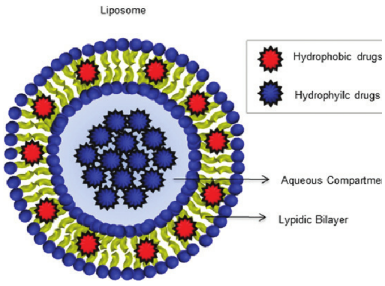
Liposomes



100-400 nm



Liposomes



100-400 nm

Nanotubes

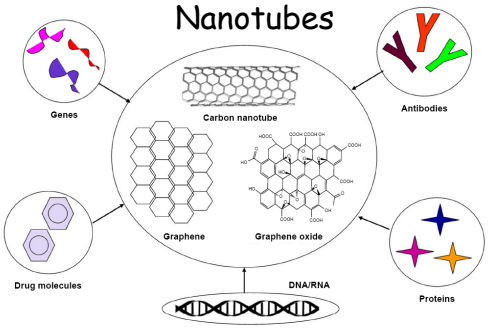
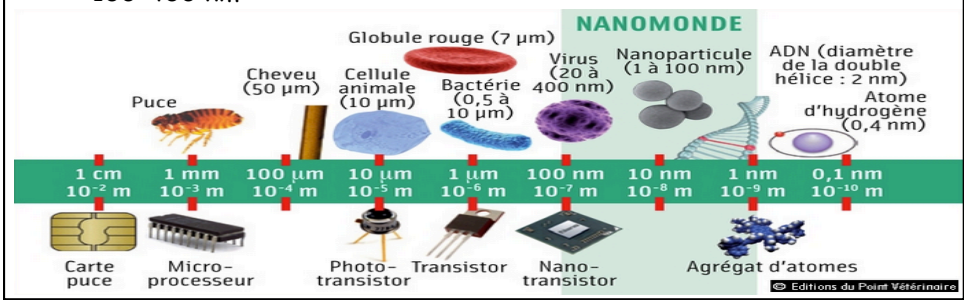
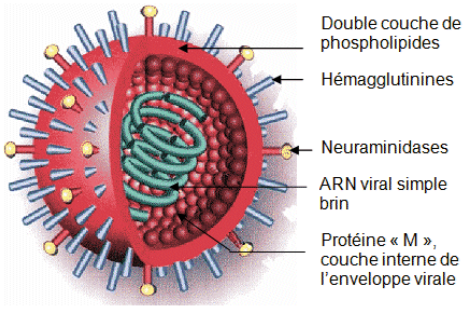


Figure 3 Overall scheme of carbon nanotube, graphene, and graphene oxide for nanotherapeutic drug delivery.

1-10 nm

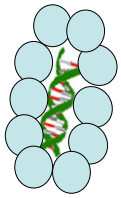


100-400 nm



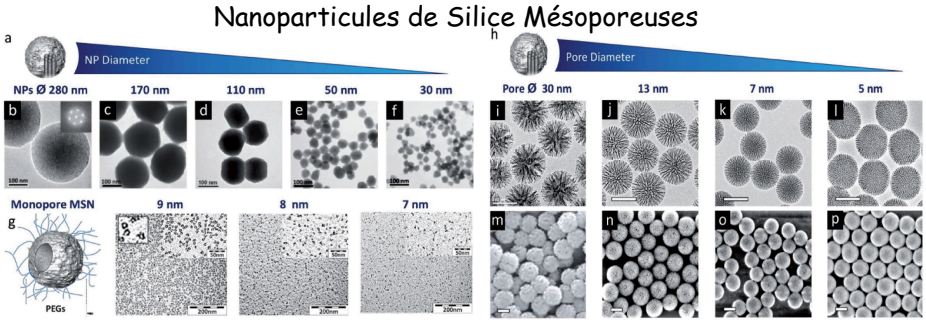
Structure simplifiée du virus Influenza

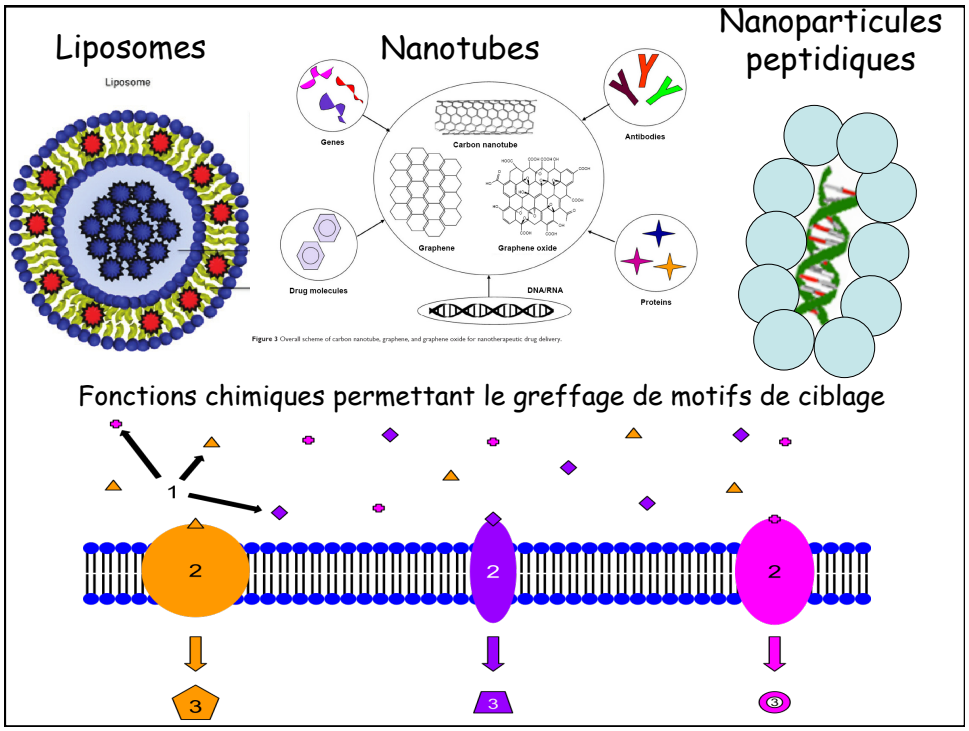
Nanoparticules peptidiques

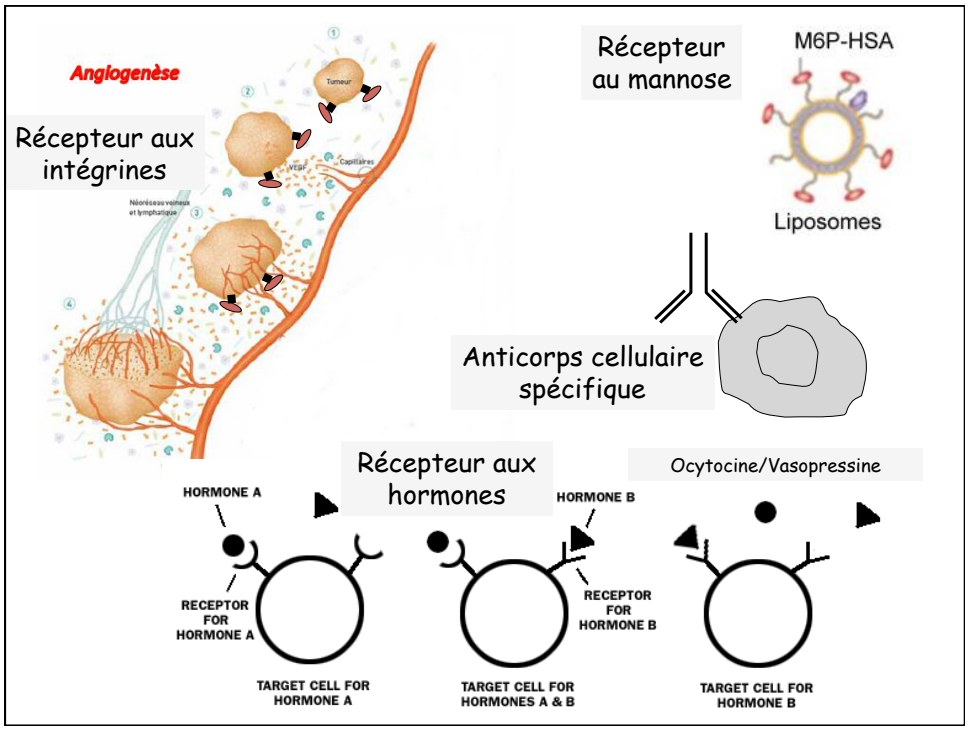


70-120 nm

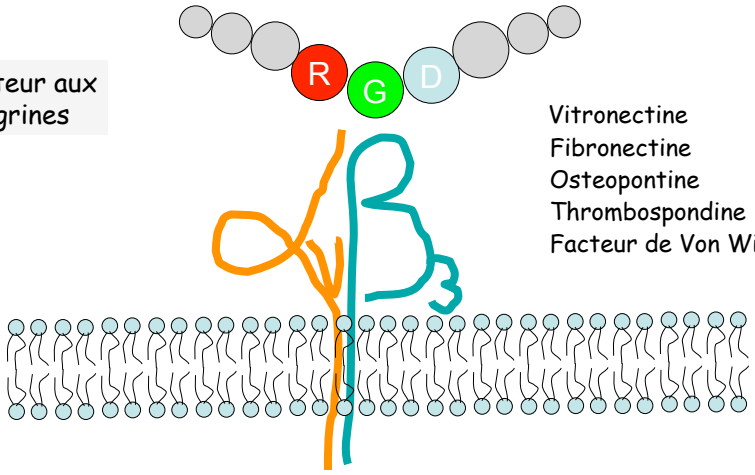
Nanoparticules de Silice Mésoporeuses




Liposomes
Liposome
Nanotubes
Genes
Carbon nanotube
Antibodies
Graphene
Graphene oxide
Drug molecules
DNA/RNA
Proteins
Figure 3 Overall scheme of carbon nanotube, graphene, and graphene oxide for nanotherapeutic drug delivery.
Nanoparticules peptidiques
Fonctions chimiques permettant le greffage de motifs de ciblage
1
2
2
2
3
3
3

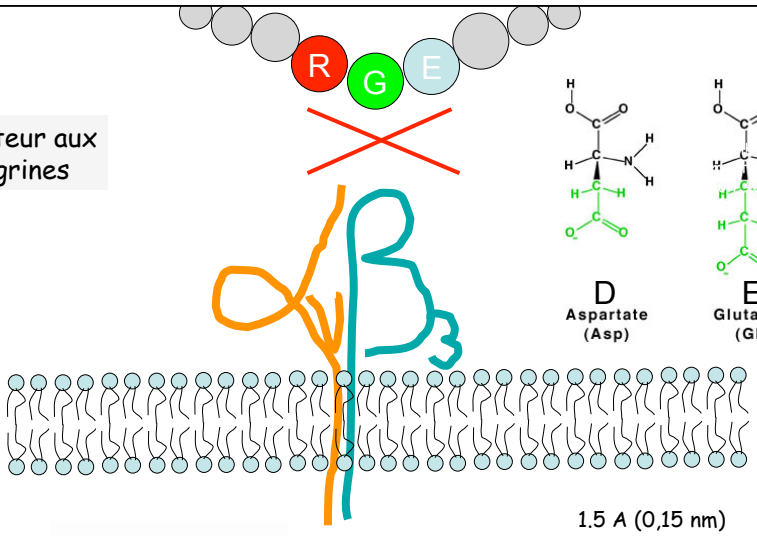

Angiogenèse
Récepteur aux intégrines
Récepteur au mannose
M6P-HSA
Liposomes
Anticorps cellulaire spécifique
Récepteur aux hormones
Ocytocine/Vasopressine
HORMONE A
RECEPTOR FOR HORMONE A
TARGET CELL FOR HORMONE A
HORMONE B
RECEPTOR FOR HORMONE B
TARGET CELL FOR HORMONES A & B
TARGET CELL FOR HORMONE B

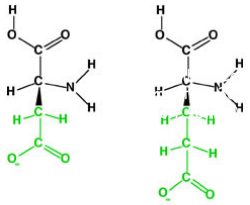
Récepteur aux intégrines



Vitronectine
Fibronectine
Osteopontine
Thrombospondine
Facteur de Von Willibrand

Récepteur aux intégrines





D
Aspartate
(Asp)

E
Glutamate
(Glu)

1.5 A (0,15 nm)

Masse de la fibronectine 263000Da (2400 AA)
Différence de 0,5%

Taille: 80 à 100 A (8 à 10nm)

Table 2: Peptides identified as potential tools to target tumor cells.

Target receptor	Sequence	Length	Reference
EphA2 (TK)	YSAYPDSVPMMS	12AA	(Wang *et al.*, 2012)
CCK/Gastrin	qqqAYGWMDF	10AA	(Chopra, 2004)
p32 receptor	CGNKRTRGC	9AA	(Karmali *et al.*, 2009)
$\alpha 5\beta 1$	PHSCNK	6AA	(Dai *et al.*, 2012)
EGFR	FALGEA	6AA	(Leung, 2004)
Tumour vessels	CGKRK	5AA	(Yao *et al.*, 2012)
$\alpha 2\beta 1$	DGEA	4AA	(Huang *et al.*, 2011)
APN (CD13)	NGR	3AA	(Chen *et al.*, 2012)
$\alpha v\beta 3$	RGD	3AA	(Nahrwold *et al.*, 2013)

Peptides de ciblage cellulaire :

Tripeptide	20x20x20	=> 20^3	=> 8 000
Tetrapeptide	20x20x20x20	=> 20^4	=> 160 000
Pentapeptide	20x20x20x20x20	=> 20^5	=> 3 200 000
Dodecapeptide		=> 20^{12}	=> 2×10^{13} (20 000 milliards)

Peptides pour une Radiothérapie Personnalisée

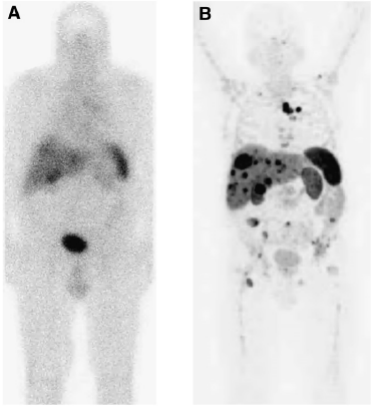
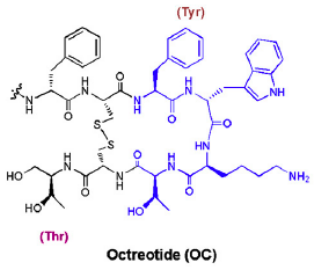
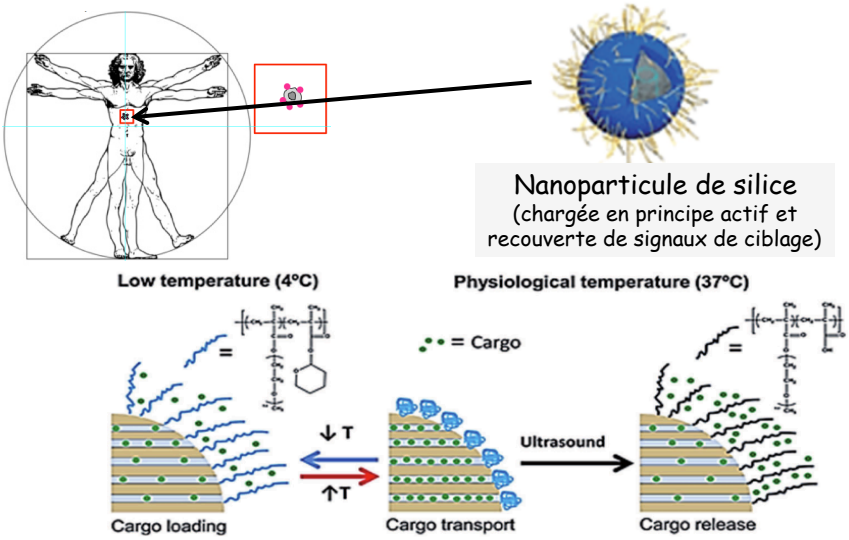


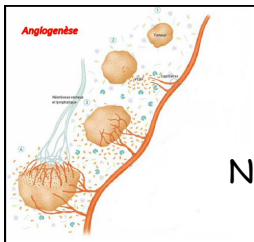
FIGURE 3. In patient with metastasized NET, planar scintigraphy image 4 h after injection of ^{111}In-DTPA-octreotide (A) and PET image 1 h after injection of ^{68}Ga-DOTATATE (B). Images were obtained 3 wk apart. (Courtesy of Damian Wild, University Hospital Freiburg.)



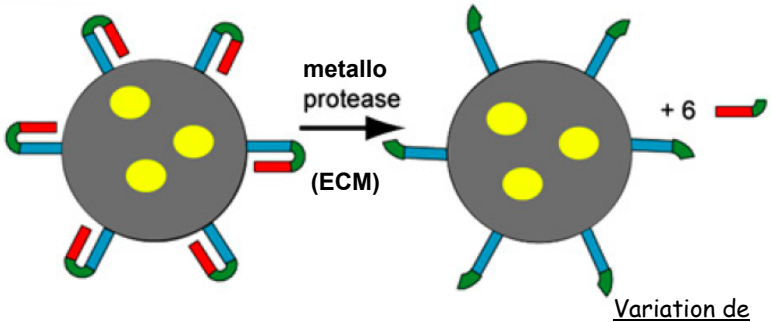
THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE • Vol. 52 • No. 12 (Suppl) • December 2011

L'administration spécifique d'un médicament dans une cellule malade :





Nanoparticules furtives



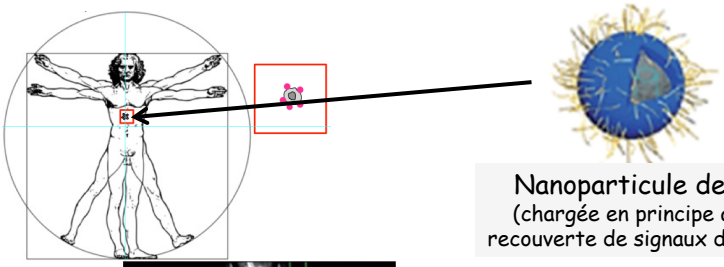
Variation de
- pH
- Enzymes
- Lumière
- Champ magnétique
- Force redox

Activatable cell penetrating peptides linked to nanoparticles as dual probes for in vivo fluorescence and MR imaging of proteases

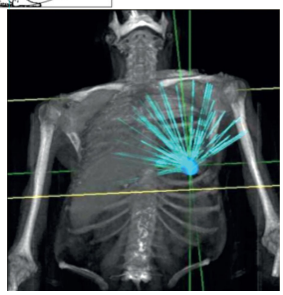
Emilia S. Olson[a,b,1], Tao Jiang[a,c,1], Todd A. Aguilera[a,b], Quyen T. Nguyen[d], Lesley G. Ellies[e], Miriam Scadeng[f], and Roger Y. Tsien[a,c,2]

PNAS | March 2, 2010 | vol. 107 | no. 9 | 4311–4316

L'administration spécifique d'un médicament dans une cellule malade :



Nanoparticule de silice
(chargée en principe actif et recouverte de signaux de ciblage)



Sonication stéréotaxique

Libération principalement dans l'environnement de la cellule ciblée

Peptide Receptors, Disease Indications, and Radiopeptide Probes in Clinical Trials in Europe

Peptide	Receptor	Disease indication	Radiopeptide probe
Somatostatin	sst2	NETs; gastroenteropancreatic NETs	^{111}In-DTPA-octreotide*
			^{111}In-DOTA-lanreotide
			^{111}In-/^{90}Y-/^{177}Lu-/^{68}Ga-DOTATOC
			^{177}Lu-/^{68}Ga-DOTATATE
			^{111}In-DOTA-BASS†
			^{99m}Tc-HYNIC-TOC/-TATE
			^{99m}Tc-N$_4$-TATE
			^{99m}Tc-depreotide
			^{18}F-deoxyfructosyl-TATE
	sst2/sst3/sst5		^{68}Ga-DOTANOC
Bombesin	GRP receptor	Prostate cancer, breast cancer	^{99m}Tc-RP527
		Gastrointestinal stromal tumor	^{68}Ga-BZH3
			^{64}Cu-CBC-AR06
			^{68}Ga-/^{177}Lu-AMBA
Cholecystokinin/gastrin	Cholecystokinin 2	Medullary thyroid cancer	^{111}In-DTPA-D-Glu-minigastrin
			^{99m}Tc-demogastrin 2
RGD peptides	$\alpha_v\beta_3$ integrin	Various	^{18}F-galacto-RGD
			^{18}F-RGD-K5
			^{18}F-AH111585
Substance P	Neurokinin 1	Glioblastoma	^{213}Bi-DOTA-substance P
			^{111}In-/^{90}Y-DOTAGA-substance P
GLP-1/exendin	GLP-1 receptor	Insulinomas	^{111}In-[Lys^{40}(Ahx-DTPA)NH$_2$]-exendin-4
			^{111}In-[Lys^{40}(Ahx-DOTA)NH$_2$]-exendin-4

«Radiopeptide Imaging and Therapy in Europe», J. Nuc. Med. 52, 12, Dec. 2011

Conclusions et perspectives

- Maîtrise des préparations afin de les rendre homogènes et caractérisées au mieux au regard de normes pharmaceutiques

- Possibilité d'administrer un cocktail de molécules actives lors d'une même prise thérapeutique.

- Possibilité d'administrer des nanoparticules différentes lors d'une même prise thérapeutique.

- Il n'y aura probablement pas une nanoparticule universelle dédiée - à toutes les maladies
  - à tous les malades.