

Peptides-médicaments et maladies auto-immunes chroniques

Jean-Paul Briand et Sylviane Muller

Résumé

Les maladies auto-immunes sont la conséquence d'une réponse immune contre l'organisme lui-même, anormalement considéré comme étranger. Prototype des maladies auto-immunes, le lupus érythémateux disséminé se caractérise par un état inflammatoire et des dommages variés dans des tissus sains. Les traitements actuels sont principalement basés sur des médicaments de type immunosuppresseur qui engendrent de nombreux effets secondaires. Il y a donc un besoin urgent de développer des stratégies efficaces et sans danger pour contrôler ce syndrome complexe. Dans ce cadre, le peptide synthétique P140/Lupuzor™ est un candidat-médicament très prometteur. Ce phosphopeptide a montré son efficacité dans un essai clinique de phase IIb et est actuellement évalué dans un essai multicentrique de phase III. Ce n'est pas un immunosuppresseur ; il cible les lymphocytes T auxiliaires autoréactifs, ce qui engendre une réduction de la différenciation de cellules B autoréactives et de fait, le taux d'autoanticorps circulants. Des résultats récents concernant son mécanisme d'action permettent de mieux comprendre comment un seul peptide peut contrôler une maladie systémique aussi hétérogène et exercer son activité remarquable chez les patients atteints par ce désordre auto-immun particulièrement handicapant. Il illustre le potentiel des peptides-médicaments dans l'arsenal des outils thérapeutiques que nous avons aujourd'hui à notre disposition.

Mots-clés

Peptides thérapeutiques, lupus érythémateux disséminé, souris lupique modèle, essai clinique, immunomodulation.

Abstract

Peptide-based drugs and autoimmune diseases

Autoimmune diseases are the consequence of immunity directed against the organism itself. The immune system abnormally recognizes self-components as foreign and produces antibodies targeting normal cells and tissues. Systemic lupus erythematosus is a prototypic autoimmune syndrome characterized by inflammation and damage of various tissues. Current treatments are mainly based on immunosuppressive drugs that can lead to important side effects. There is therefore an urgent need to develop effective and safe drugs to control lupus. In the pipeline of novel strategies, the synthetic peptide P140/Lupuzor™ holds a lot of promise. This phosphopeptide has successfully completed phase IIb clinical trials and is currently evaluated in a placebo-controlled multicentre phase III clinical trial. P140 is not an immunosuppressant; it targets autoreactive helper T lymphocytes resulting in a reduction of autoreactive B cells differentiation and autoantibody levels. Our recent mechanistic data allow us to better understand how a single peptide can control a so heterogeneous systemic disease and exert its remarkable clinical activity in patients affected by this disorder. It exemplifies the potential of peptide-based drugs in the arsenal of therapeutic tools.

Keywords

Therapeutic peptides, systemic lupus erythematosus, lupus mouse model, clinical trial, immunomodulation.

Par définition, les dogmes ont la vie dure et celui-là est réellement une affirmation qui reste intangible dans l'esprit des développeurs de médicaments : les peptides synthétiques ne sont pas de bons outils pharmacologiques ! Et pourtant, de plus en plus d'exemples démontrent le contraire et nous poussent à les exploiter encore davantage à des fins thérapeutiques. Nous avons pris l'angle des maladies auto-immunes chroniques dans la suite de cet article mais des applications de peptides-vaccins ou de peptides-médicaments dans les domaines prophylactiques et thérapeutiques infectieux, neurologiques et métaboliques sont également très bien documentées [1].

N'oublions pas que les premiers peptides utilisés en thérapeutique furent des peptides naturels (peptides dits « bioactifs ») dont le premier d'entre eux, l'insuline, valut le prix Nobel de physiologie ou médecine à F.G. Banting et

J.J.R. Macleod en 1923. L'insuline, dont on connaît le rôle dans le traitement du diabète, est constituée de deux chaînes peptidiques, A (21 résidus d'acides aminés) et B (30 résidus), reliées entre elles par deux ponts disulfure et un pont disulfure intra-chaîne dans la chaîne A (*figure 1*). On citera aussi la cyclosporine, peptide cyclique de onze résidus d'acides aminés (*figure 1*), dont l'activité d'immunosuppresseur est notamment utilisée dans la transplantation d'organes pour repousser le rejet aigu des allogreffes, en dermatologie et dans le traitement de certaines maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux disséminé (LED). Aucun analogue plus efficace n'a pu se substituer à ce peptide naturel qui renferme des résidus d'acides aminés dextrogyres (D) peu fréquents dans le monde vivant.

De nombreux peptides doués d'activités biologiques et de propriétés pharmacologiques sont ainsi issus du monde

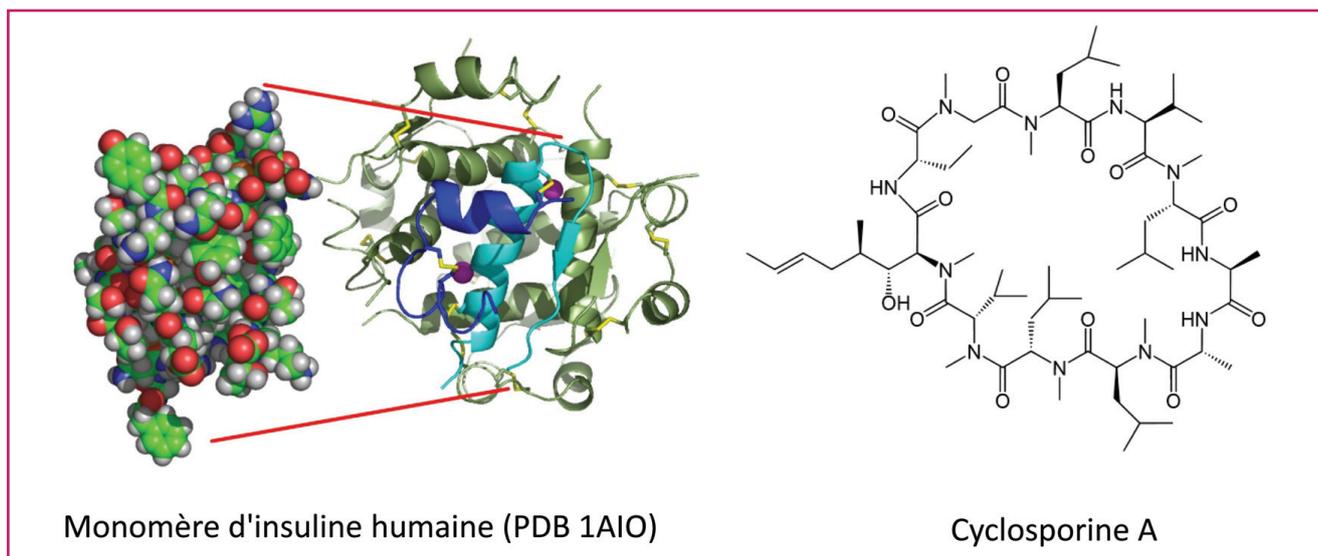


Figure 1 - Structure de l'insuline et de la cyclosporine A, deux peptides naturels bioactifs.

naturel et dans l'immense diversité du monde vivant, gageons que nombre de produits extrêmement puissants seront encore découverts.

Pourquoi ce rejet idéologique des médicaments de type peptidique ? Que leur reproche-t-on ?

Les peptides sont dits sensibles aux peptidases, de courte durée de demi-vie (quelques minutes), de faible solubilité, de biodisponibilité médiocre (la dose de peptide qui atteindrait sous sa forme initiale active la circulation sanguine serait minime), d'affinité pour leurs récepteurs incompatible avec toute utilisation *in vivo* et doués de caractéristiques pharmacocinétiques telles qu'ils sont éliminés très rapidement de l'organisme. Leur spécificité pour leur cible pharmacologique est très souvent remise en question – combien de fois a-t-on entendu dire que les peptides se « collent à tout » – et le peu de sélectivité de leur action est elle aussi très souvent avancée pour écarter les peptides de l'arsenal d'outils pouvant potentiellement entrer dans la composition de médicaments.

Qu'a-t'il été fait pour « redorer » l'image des peptides médicaments ?

Des années de recherche et de développement ont permis de corriger les défauts intrinsèques de l'outil peptide – certains sont en effet tout à fait indéniables [2]. À l'inverse même, ces travaux ont permis de dégager nombre de qualités et avantages des peptides qui en font aujourd'hui des objets thérapeutiques de premier plan [3-6]. C'est ainsi que l'on a pu rendre certains peptides beaucoup plus résistants aux protéases sans leur ôter leur activité pharmacologique et biologique. Ceci a pu être réalisé au cours de leur synthèse en introduisant des modifications au niveau du résidu N-terminal (acétylation) ou C-terminal (amidation), ou en substituant dans la séquence un acide aminé L par un acide aminé D ou un acide aminé β , par exemple, ou encore en changeant la liaison peptidique naturelle $-\text{CO}-\text{NH}-$ par des liaisons réduites $-\text{CH}_2-\text{NH}-$, retro-inverso $-\text{NH}-\text{CO}-$, carba $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, carbaza $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}-$, aza- β^3 - CONHNRCH_2- , etc. [7-12].

Il est aussi possible de s'affranchir de la sensibilité des peptides aux exopeptidases en les cyclisant. Si leur activité biologique n'est pas affectée par cet élément de contrainte structurale, cette stratégie peut s'avérer très efficace [13].

La sélectivité et spécificité des peptides synthétiques ont pu être largement améliorées en introduisant des changements sur les chaînes latérales, c'est-à-dire de leur séquence. Il est aussi possible d'introduire des résidus d'acides aminés mimant des modifications post-traductionnelles qui interviennent très souvent dans l'activité desdits peptides (phosphorylation, acétylation, ubiquitination, déimination, diverses méthylations et glycosylations) [14-17]. Certaines de ces améliorations résultent d'études chémoinformatiques et de modélisation moléculaire [18].

En fait, les peptides présentent de nombreux avantages sur d'autres médicaments classiques (de type petites molécules) ou proposés comme médicaments du futur (thérapies cellulaires et génétique et même celles basées sur l'emploi d'anticorps (Ac) monoclonaux ou de protéines de fusion). Leur activité par unité de masse est élevée et leur immunogénicité (aptitude à induire une réponse immunitaire) est généralement nulle (en absence d'adjuvant), vu leur taille, ce qui évite la possibilité de développement d'Ac antimédicamenteux spécifiques (ADA) aux effets indésirables. Les peptides synthétiques sont souvent très stables quand ils sont stockés convenablement, au froid, à l'abri de la lumière et de l'humidité, et il s'avère que certains ont des durées de demi-vie tout à fait suffisantes dans l'organisme (plusieurs heures) pour leur permettre d'atteindre leur cible et engendrer leur effet. Insistons sur le fait que les produits de dégradation des peptides sont évidemment des acides aminés, ce qui limite grandement les risques de toxicité [19]. Ils peuvent être synthétisés en très grande quantité, dans des conditions parfaitement contrôlées de type GMP (« good manufacturing practices ») requises pour obtenir le statut ultérieur de médicament par les agences. Leur solubilité, fonction de leur séquence, peut demeurer une source de complications sérieuses et des solvants tels que le DMSO par exemple sont alors ajoutés comme adjuvants solubilisants (des peptides dans des solutions de DMSO à 20 % ont déjà été injectés chez l'homme par voie intradermique lors d'études cliniques). La question du choix du solvant est critique car, évidemment, il ne doit pas interagir ou entraîner une dégradation

du peptide. Notons ici qu'à l'inverse de certaines petites molécules, il s'avère que les peptides thérapeutiques sont souvent utilisés à faibles doses pour être efficaces et donc que cette problématique peut souvent être levée.

Un aspect important à relever concerne le spectre très large de voies d'administration possibles des peptides chez l'homme. Ils sont couramment injectés par voie intraveineuse ou sous-cutanée. En ce qui concerne les stratégies non invasives qui sont aujourd'hui largement préférées, s'il est vrai que la voie orale ne peut souvent pas être retenue, toutes les autres voies connues de délivrance sont exploitées. Les exemples sont multiples, couvrant l'administration mucosale, nasale, pulmonaire et transcutanée [6, 20-22]. Des moyens ingénieux ont été développés au cours des années pour pallier les défauts de faible biodisponibilité des peptides. On relèvera la mise au point de formulation pégylée de certains peptides ou d'enrobages ou de nano/microcapsules permettant leur diffusion facilitée, par exemple pour passer la voie digestive [23-24], ou une libération retardée qui autorise des injections moins fréquentes du médicament-peptide. Il est également cité des exemples d'adjonction de séquences spécifiques permettant de les adresser à un organe ou tissu cible, voire une cellule particulière. Citons enfin l'emploi de dispositifs facilitant leur administration au travers de la peau, comme ces propulseurs à gaz à haute pression évitant l'injection proprement dite qui peut être inconfortable car invasive et source d'infections et coûts additionnels [25].

Ainsi, un certain nombre de barrières ont été levées au cours des dernières décennies et grâce à des méthodes de synthèse en phase solide, automatisées et possibles à grandes échelles, des avancées remarquables ont pu être obtenues. Dans ce contexte technologiquement favorable, et même si des doutes conceptuels résistent toujours à l'encontre des peptides, une série de résultats vient nous montrer que les peptides sont des outils médicaments de haute valeur ajoutée.

Aventures peptidiques dans le domaine des maladies auto-immunes chroniques

Les pathologies auto-immunes touchent environ 8 % de la population en France. Le LED sur lequel nous travaillons plus particulièrement affecte environ 20 000 personnes en France (chiffres de 2010) et plus de 5 millions de patients dans le monde. Mais qu'est-ce que l'auto-immunité et pourquoi recherchons-nous de nouvelles stratégies thérapeutiques pour les traiter ?

L'auto-immunité est une anomalie de l'immunité qui conduit certains individus à réagir contre une partie de leur organisme, par l'intermédiaire d'autoAc et de cellules de l'immunité qui sont alors dites autoréactives. Cet état anormal de l'immunité peut conduire à une pathologie auto-immune qui peut prendre diverses formes, comme le LED, la polyarthrite rhumatoïde, le diabète de type I, la maladie de Crohn ou la sclérose en plaques (SEP). Dans la très grande majorité des maladies auto-immunes et inflammatoires, et notamment dans le LED, il n'existe aucun autre traitement possible que celui consistant à abaisser de manière globale l'ensemble des processus de la réponse immunitaire qui s'avère excessive. Il est fait appel à des corticoïdes et immunosuppresseurs qui, s'ils s'avèrent efficaces, engendrent aussi des effets secondaires néfastes qui peuvent parfois être très graves, voire mortels.

Les stratégies plus sélectives basées notamment sur des Ac thérapeutiques ciblant des cytokines pro-inflammatoires

ou des protéines de surface de certains lymphocytes restent également globales, non dénuées d'effets délétères à long terme, contraignantes et chères. À plus ou moins court terme, des ADA peuvent être retrouvés dans la circulation des patients, même si les Ac monoclonaux administrés étaient d'origine humaine ou avaient été humanisés, nécessitant de modifier la stratégie thérapeutique adoptée. Les solutions d'avenir s'orientent dès lors vers le développement d'autres familles de médicaments, notamment des petites molécules chimiques ou des peptides, davantage capables de bloquer l'inflammation en amont de la réaction immunitaire et qui sont en général très bien tolérées.

Outre les nécessités cliniques d'améliorer les stratégies actuelles, d'autres considérations poussent également les sociétés pharmaceutiques à remplacer les Ac thérapeutiques par d'autres outils. De très nombreux brevets protégeant ces Ac arrivent en effet à expiration dans les années proches (le poids global des ventes d'Ac thérapeutiques est d'aujourd'hui de 50 milliards de dollars [26]) et une activité grandissante vers les médicaments biologiques similaires (ou biosimilaires) et substitutifs agite le monde pharmaceutique. Sept des dix médicaments les plus vendus dans le monde sont des produits de biotechnologie et ont déjà perdu ou vont perdre leur couverture brevet dans les années à venir : Remicade® (infiximab), Rituxan® (rituximab), Humira® (adalimumab), Enbrel® (étanercept), Avastin® (bévacizumab), Herceptin® (trastuzumab) et Lantus® (insuline glargine) [1, 26-27]. À la lecture de cette liste qui inclut des médicaments de référence administrés aux patients atteints de maladies auto-immunes inflammatoires, il paraît évident que les biosimilaires et d'autres formes médicamenteuses substitutives sont indiscutablement une question d'actualité pour l'ensemble des rhumatologues. Dans ce champ, les peptides thérapeutiques ont toute leur place et les agences du médicament leur prêtent toute attention.

Dans plusieurs revues antérieures, nous avons décrit plusieurs familles de peptides ayant montré des activités prometteuses dans des modèles murins de maladies auto-immunes [4, 28]. Dérivés de segments d'autoAc, de cytokines, de protéines entrant dans des circuits de signalisation intracellulaire, ces peptides ont rarement été exploités dans des essais cliniques chez l'homme. Certains se sont aussi avérés décevants en termes d'efficacité dans les premiers essais réalisés chez les patients. D'autres au contraire ont montré de véritables potentialités et poursuivent leur développement clinique ou ont déjà pénétré le marché du médicament [1]. Nous citerons des peptides de la protéine de stress HSP60, l'acétate de glatiramer (connu sous le nom de Cop-1 ou Copaxone) qui est un copolymère des résidus (Tyr-Glu-Ala-Lys)n utilisé dans les cas de SEP et qui en réduirait le nombre de poussées, ou le cocktail de peptides issus de la protéine basique de la myéline (ATX-MS-1467), également exploité dans les cas de SEP [29]. Le peptide P140, issu de nos recherches et développé par ImmuPharma France, rentre dans cette famille de nouveaux candidats médicaments ; il est extrêmement prometteur pour traiter le LED.

Le peptide P140/Lupuzor™

Depuis sa découverte, le peptide P140 a fait l'objet d'intenses recherches et de développements. Étape par étape, ses propriétés ont été élucidées, dans un contexte fondamental et translationnel, et les essais cliniques se sont enchaînés (figure 2). Dans un essai de phase IIb incluant près de 150 patients lupiques, son efficacité a été démontrée en

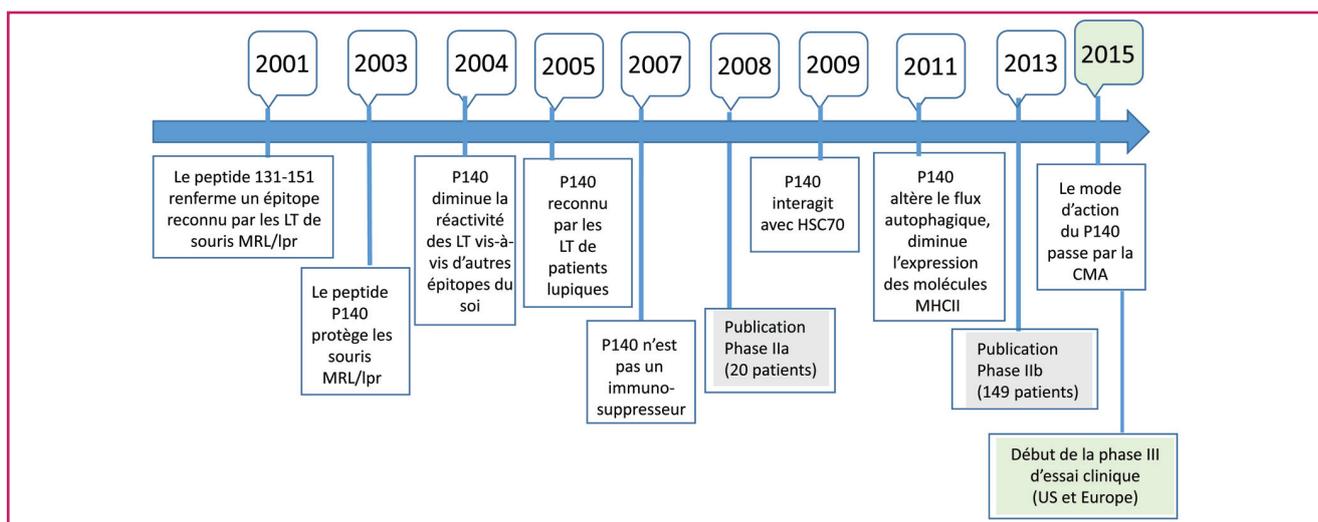


Figure 2 - Déroulé des grandes étapes de l'avènement du P140/Lupuzor™.

CMA : autophagie médiée par les chaperonnes ; HSC70 : protéine de stress HSC70/HSPA8 ; LT : lymphocytes T ; MHCII ou CMHII : complexe majeur d'histocompatibilité de classe II.

termes de répondeurs sur le plan à la fois biologique et clinique avec seulement une injection par mois pendant trois mois [30-31]. Aucun effet secondaire indésirable notable n'a été observé et un essai multicentrique décisif de phase III vient de débiter en Amérique du Nord et en Europe (figure 2).

Contrairement à d'autres peptides médicamenteux, le peptide P140 n'est pas dérivé d'un peptide naturel mais a été identifié suite à un criblage systématique de peptides synthétiques couvrant la séquence de l'une des protéines spécifiques du complexe ribonucléoprotéique U1snRNP formant le spliceosome [32]. Cette protéine, appelée U1-70K, est une cible majeure des autoAc circulant dans le sang des patients atteints de LED et de connectivite mixte. Ce n'est que sous sa forme phosphorylée sur le résidu sérine¹⁴⁰ de la séquence 131-151 que le peptide s'avère protecteur contre le lupus qui se développe chez la souris lupique [33]. Le peptide non phosphorylé est non protecteur. C'est de l'étude systématique de peptides phosphorylés (sur les résidus sérine en positions 137 et 140) et acétylés (sur les résidus lysine 138 et 142) que le P140 a émergé comme peptide de choix.

Le mécanisme d'action du P140 commence à être bien connu chez la souris lupique MRL/lpr que nous utilisons comme modèle d'étude [34-35]. La cible du P140 est très différente de celle touchée par l'immense majorité des nouvelles stratégies qui sont développées et qui se concentrent sur le lymphocyte B [36]. Nous avons pu montrer que chez la souris MRL/lpr qui développe un lupus très agressif, le peptide P140 bloque la cascade d'activation des cellules auto-immunes très en amont, au niveau des cellules présentatrices d'antigènes (figure 3). La prolifération des cellules auto-immunes se retrouve de fait très diminuée, et donc aussi la production des cytokines pro-inflammatoires et des autoAc qui se déposent dans les tissus.

Le peptide P140 entre dans les cellules présentatrices d'antigènes (APC) qui sont principalement des lymphocytes B dans le lupus, via la voie des clathrines. Il se retrouve dans le lysosome où il est capable de se lier à HSPA8, une protéine de choc thermique constitutive qui est liée à une forme d'autophagie appelée autophagie médiée par les chaperonnes (CMA). En se liant à HSPA8, le peptide P140 pourrait inhiber la CMA et affecter, directement ou indirectement, une seconde forme d'autophagie, la macroautophagie, qui est un processus moins sélectif. Dans un contexte lupique, l'autophagie pourrait être impliquée dans la survie des cellules autoréactives. Des études ont montré un lien entre la macroautophagie et la présentation d'antigènes endogènes aux lymphocytes T via les molécules du CMH de classe II. Le peptide P140 par son intervention sur la CMA et la macroautophagie pourrait provoquer une baisse de la charge des peptides du soi sur les molécules du CMH-II dans le compartiment endosomal MIIC, une chute de l'expression des molécules du CMH-II chargée à la surface de l'APC (cellules B), ce qui engendrerait une baisse de réactivité des lymphocytes T et B en absence de signalisation appropriée, et une diminution de la maturation et différenciation des lymphocytes B en plasmocytes sécréteurs d'Ac, dont certaines sous-populations peuvent être pathogènes se fixant dans les tissus. Cette série d'évènements initiée sous l'effet du P140 par la régulation de la CMA qui apparaît hyperactivée dans le lupus ne toucherait que la cascade auto-immune et n'affecterait pas la globalité des réponses immunitaires.

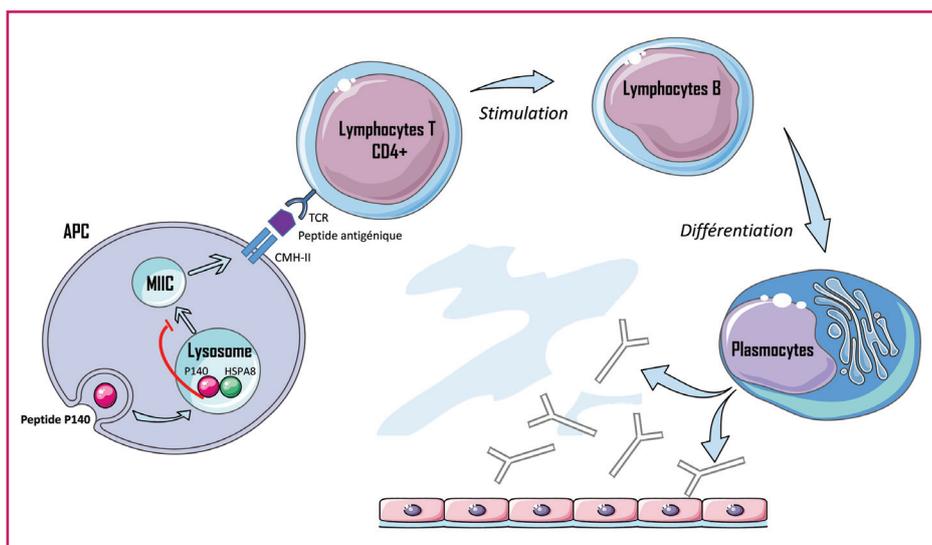


Figure 3 - Vue simplifiée du mécanisme d'action du peptide P140 chez la souris MRL/lpr.

Le peptide P140 entre dans les cellules présentatrices d'antigènes (APC) qui sont principalement des lymphocytes B dans le lupus, via la voie des clathrines. Il se retrouve dans le lysosome où il est capable de se lier à HSPA8, une protéine de choc thermique constitutive qui est liée à une forme d'autophagie appelée autophagie médiée par les chaperonnes (CMA). En se liant à HSPA8, le peptide P140 pourrait inhiber la CMA et affecter, directement ou indirectement, une seconde forme d'autophagie, la macroautophagie, qui est un processus moins sélectif. Dans un contexte lupique, l'autophagie pourrait être impliquée dans la survie des cellules autoréactives. Des études ont montré un lien entre la macroautophagie et la présentation d'antigènes endogènes aux lymphocytes T via les molécules du CMH de classe II. Le peptide P140 par son intervention sur la CMA et la macroautophagie pourrait provoquer une baisse de la charge des peptides du soi sur les molécules du CMH-II dans le compartiment endosomal MIIC, une chute de l'expression des molécules du CMH-II chargée à la surface de l'APC (cellules B), ce qui engendrerait une baisse de réactivité des lymphocytes T et B en absence de signalisation appropriée, et une diminution de la maturation et différenciation des lymphocytes B en plasmocytes sécréteurs d'Ac, dont certaines sous-populations peuvent être pathogènes se fixant dans les tissus. Cette série d'évènements initiée sous l'effet du P140 par la régulation de la CMA qui apparaît hyperactivée dans le lupus ne toucherait que la cascade auto-immune et n'affecterait pas la globalité des réponses immunitaires.

Si nous imaginons que ce mécanisme est également en jeu chez les patients qui reçoivent le peptide P140/Lupuzor™, il y a tout lieu de comprendre comment, par ce mécanisme d'action, le peptide réduit l'inflammation des tissus cibles (reins, peau, poumons) et améliore considérablement l'état des patients lupiques. Dans ce mécanisme nouvellement identifié, le système immunitaire n'est pas touché dans sa globalité par le peptide thérapeutique. On observe une action sélective du peptide P140 sur les cellules auto-immunes mais pas sur les cellules immunitaires protectrices. C'est ainsi que le système immunitaire réagit normalement vis-à-vis d'une infection, par exemple [37]. Serait ainsi levée la question critique de santé publique posée par les traitements actuels, non spécifiques et engendrant de nombreux effets secondaires contraignants, voire dangereux selon les médicaments utilisés, les dosages et les personnes.

Le peptide P140, qui n'induit pas de réponse immunitaire contre lui-même (il n'est pas « immunogène » [38]), est administré aujourd'hui par voie sous-cutanée à raison d'injections espacées d'un mois. Afin d'atteindre une efficacité maximale et maintenue, il est envisagé de l'administrer pendant six mois. Il semble que les effets bénéfiques de ce genre d'immunomodulateurs se poursuivent dans le temps, même longtemps après avoir arrêté les prises médicamenteuses. Les études actuellement en cours nous diront si c'est aussi le cas du Lupuzor™.

Conclusion

La route est très longue qui amène à la mise au point d'un nouveau médicament. De nombreuses embûches conceptuelles, technologiques et financières sèment ce parcours depuis la découverte au laboratoire d'une molécule active, et peu d'élus se retrouvent sélectionnés pour le grand saut. L'outil médicament parfait n'existe pas et tout est une question de bénéfice/risque dans un monde où règne souvent l'absence de traitement efficace et où la demande est forte. Le peptide thérapeutique, parce qu'il est très malléable et transformable, et ceci à des coûts qui restent très acceptables, occupe une place de choix. Apprenons à le maîtriser, à le construire de manière adéquate, à l'exploiter en connaissant ses avantages et en corrigeant ses défauts en fonction de son utilisation. Le P140/Lupuzor™ est exemplaire à cet égard en termes d'innocuité et d'efficacité. Gageons que d'autres « P140 » entreront bientôt dans la composition de nouveaux médicaments destinés à des pathologies pour lesquelles aujourd'hui nous sommes si démunis.

Références

- [1] Craik D.J., Fairlie D.P., Liras S., Price D., The future of peptide-based drugs, *Chem. Biol. Drug Des.*, **2013**, *81*, p. 136.
- [2] Zompra A.A., Galanis A.S., Werbitzky O., Albericio F., Manufacturing peptides as active pharmaceutical ingredients, *Future Med. Chem.*, **2009**, *1*, p. 361.
- [3] Briand J.-P., Muller S., Synthetic peptides for the analysis of B-cell epitopes in autoantigens, Chapt. 9 in *Autoantibodies and autoimmunity: molecular mechanisms in health and disease*, K.M. Pollard (ed), Wiley-VCH, **2005**, p. 189-224.
- [4] Briand J.-P., Muller S., Emerging peptide therapeutics for inflammatory autoimmune diseases, *Curr. Pharm. Des.*, **2010**, *16*, p. 1136.
- [5] Gentilucci L., De Marco R., Cerisoli L., Chemical modifications designed to improve peptide stability: incorporation of non-natural amino acids, pseudo-peptide bonds, and cyclization, *Curr. Pharm. Des.*, **2010**, *16*, p. 3185.
- [6] Partidos C.D., Beignon A.-S., Semetey V., Briand J.-P., Muller S., The bare skin and the nose as non-invasive routes for administering peptide vaccines, *Vaccine*, **2001**, *19*, p. 2708.
- [7] Benkirane N., Guichard G., Briand J.-P., Muller S., Exploration of requirements for peptidomimetic immune recognition: antigenic and immunogenic properties of reduced peptide bond pseudopeptide analogues of a histone hexapeptide, *J. Biol. Chem.*, **1996**, *271*, p. 33218.
- [8] Briand J.-P., Benkirane N., Guichard G., Newman J.F.E., Van Regenmortel M.H.V., Brown F., Muller S., A retro-inverso peptide corresponding to the GH loop of foot-and-mouth disease virus elicits high levels of long lasting protective neutralizing antibodies, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1997**, *94*, p. 12545.

- [9] Dali H., Busnel O., Hoebeke J., Bi L., Decker P., Briand J.-P., Baudy-Floc'h M., Muller S., Heterocyclic properties of mixed α - and α - β -peptides mimicking a supradominant CD4 T cell epitope presented by nucleosome, *Mol. Immunol.*, **2007**, *44*, p. 3024.
- [10] Fauchère J.L., Thurieau C., Evaluation of the stability of peptides and pseudopeptides as a tool in peptide drug design, *Adv. Drug Res.*, **1992**, *23*, p. 127.
- [11] Guichard G., Benkirane N., Zeder-Lutz G., Van Regenmortel M.H.V., Briand J.-P., Muller S., Antigenic mimicry of natural L-peptides with retro-inverso peptidomimetics, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1994**, *91*, p. 9765.
- [12] Guichard G., Connan F., Graff R., Muller S., Guillet J.-G., Choppin J., Briand J.-P., Partially modified retro-inverso pseudopeptides as non-natural ligands for the human class I histocompatibility molecule, HLA-A2., *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, p. 2030.
- [13] Muller S., Plaué S., Samama J.P., Valette M., Briand J.-P., Van Regenmortel M.H., Antigenic properties and protective capacity of a cyclic peptide corresponding to site A of influenza virus haemagglutinin, *Vaccine*, **1990**, *8*, p. 308.
- [14] Chatterjee J., Gilon C., Hoffman A., Kessler H., N-methylation of peptides: a new perspective in medicinal chemistry, *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, p. 1331.
- [15] Hoffmann M.H., Trembleau S., Muller S., Steiner G., Nucleic acid-associated autoantigens: pathogenic involvement and therapeutic potential, *J. Autoimmun.*, **2010**, *34*, p. J178.
- [16] Plaué S., Muller S., Van Regenmortel M.H.V., A branched, synthetic octapeptide of ubiquitinated histone H2A as target of autoantibodies, *J. Exp. Med.*, **1989**, *169*, p. 1607.
- [17] Van Bavel C.C., Dieker J.W., Kroeze Y., Tamboer W.P., Voll R., Muller S., Berden J.H., Van Der Vlag J., Apoptosis-induced histone H3 methylation is targeted by autoantibodies in systemic lupus erythematosus, *Ann. Rheum. Dis.*, **2011**, *70*, p. 201.
- [18] Lins L. et al., *De novo* design of peptides with specific lipid-binding properties, *Biophys. J.*, **2006**, *90*, p. 470.
- [19] Loffet A., Peptides as drugs: is there a market?, *J. Pept. Sci.*, **2002**, *8*, p. 1.
- [20] Prego C., Garcia M., Torres D., Alonso M.J., Transmucosal macromolecular drug delivery, *J. Control Release*, **2005**, *101*, p. 151.
- [21] Maggio E.T., Recent developments in intranasal drug delivery technology are creating new vistas for peptide and protein therapeutics, *Drug Delivery Companies Report*, **2005**, *13*, p. 29.
- [22] Skyler J.S. et al., Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomised proof-of-concept study, *The Lancet*, **2001**, *357*, p. 331.
- [23] Malkov D. et al., Oral delivery of insulin with the eligen technology: mechanistic studies, *Curr. Drug Delivery*, **2005**, *2*, p. 191.
- [24] Wawrezyniecki A., Danicher L., Muller S., Frère Y., Double encapsulation: a solution for oral peptide delivery, *Bioencapsul. Innov.*, **2013**, p. 16.
- [25] Stout R.R. et al., Needle-free injections using a spring-powered device for subcutaneous, intramuscular and intradermal injections, *Drug. Delivery Techn.*, **2007**, p. 7.
- [26] Udpa N., Million R.P., Monoclonal antibody biosimilars, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2016**, *15*, p. 13.
- [27] Schaevebeke T., Biosimilaires, espoirs ou crainte ?, *Rhumatos*, **2015**, *12*, p. 2.
- [28] Schall N., Page N., Macri M., Chaloin O., Briand J.-P., Muller S., Peptide-based approaches to treat lupus and other autoimmune diseases, *J. Autoimmun.*, **2012**, *39*, p. 143.
- [29] Streeter H.B., Rigden R., Martin K.F., Scolding N.J., Wraith D.C., Preclinical development and first-in-human study of ATX-MS-1467 for immunotherapy of MS, *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.*, **2015**, *2*, p. e93.
- [30] Zimmer R., Scherbarth H.R., Rillo O.L., Gomez-Reino J., Muller S., Lupuzor/P140 peptide in patients with systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb clinical trial, *Ann. Rheum. Dis.*, **2013**, *72*, p. 1830.
- [31] Muller S., Wallace D.J., The importance of implementing proper selection of excipients in lupus clinical trials, *Lupus*, **2014**, *23*, p. 609.
- [32] Monneaux F., Briand J.-P., Muller S., B and T cell immune response to small nuclear ribonucleoprotein particles in lupus mice: autoreactive CD4⁺ T cells recognise a T cell epitope located within the RNP80 motif of the 70K protein, *Eur. J. Immunol.*, **2000**, *30*, p. 2191.
- [33] Monneaux F., Lozano J.M., Patarroyo M.E., Briand J.-P., Muller S., T cell recognition and therapeutic effects of a phosphorylated synthetic peptide of the 70K snRNP protein administered in MRL/lpr lupus mice, *Eur. J. Immunol.*, **2003**, *33*, p. 287.
- [34] Page N., Gros F., Schall N., Décossas M., Bagnard D., Briand J.-P., Muller S., HSC70 blockade by the therapeutic peptide P140 affects autophagic processes and endogenous MHCII presentation in murine lupus, *Ann. Rheum. Dis.*, **2011**, *70*, p. 837.
- [35] Macri C., Wang F., Tasset I., Schall N., Page N., Briand J.-P., Cuervo A.M., Muller S., Modulation of deregulated chaperone-mediated autophagy by a phosphopeptide, *Autophagy*, **2015**, *11*, p. 472.
- [36] Sthoeger Z., Sharabi A., Mozes E., Novel approaches to the development of targeted therapeutic agents for systemic lupus erythematosus, *J. Autoimmun.*, **2014**, *54*, p. 60.
- [37] Monneaux F., Parietti V., Briand J.-P., Muller S., Importance of spliceosomal RNP1 motif for intermolecular T-B cell spreading and tolerance restoration in lupus, *Arthritis Res. Ther.*, **2007**, *9*, p. R111.
- [38] Schall N., Muller S., Resetting the autoreactive immune system with a therapeutic peptide in lupus, *Lupus*, **2015**, *24*, p. 412.



J.-P. Briand

Jean-Paul Briand a été directeur de recherche au CNRS dans l'UPR CNRS « Immunopathologie et chimie thérapeutique », Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire de Strasbourg*.

Sylviane Muller est directrice de recherche au CNRS et professeur en charge de la chaire

d'immunologie thérapeutique à l'Institut d'Études Avancées de l'Université de Strasbourg (USIAS). Elle dirige l'UPR CNRS « Immunopathologie et chimie thérapeutique » et l'Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire de Strasbourg*, ainsi que le LabEx Medalis, centre de recherche du médicament. Elle a reçu la **Médaille de l'Innovation du CNRS en 2015**.

* Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire, UPR 3572 CNRS, 15 rue René Descartes, F-67000 Strasbourg.
Corriel : S.Muller@ibmc-cnrs.unistra.fr



S. Muller