

Polymères et interactions avec les milieux biologiques

Julien Nicolas, Elisabeth Garanger et Sébastien Lecommandoux

Résumé Les polymères sont progressivement entrés dans la composition des biomatériaux ou des formulations médicamenteuses au regard de leurs caractères biocompatibles, biodégradables mais également de leur polyvalence structurelle. Une nouvelle ère dans les domaines biomédicaux est néanmoins largement amorcée, où les polymères ne sont plus des composants passifs, mais de véritables acteurs pour interagir directement avec les interlocuteurs des milieux biologiques. Cet article aborde les cas des polymères intrinsèquement bioactifs, mais aussi des polymères couplés à des ligands ou des biomolécules, ou encore de ceux répondant à des stimuli endo- ou exogènes. Puis une nouvelle approche de synthèse de polymères à haute valeur ajoutée par voie biotechnologique est mentionnée.

Mots-clés Polymères, bioconjugaison, biomatériaux, assemblages, stimulus, biomolécules, biotechnologie.

Abstract **Interactions of polymers with the biological environments** Polymers have gradually entered into the composition of biomaterials or drug formulations with respect to their biocompatible and biodegradable features, but also to their structural versatility. A new era in the biomedical fields has nevertheless begun, where polymers are no longer passive components but actors that interact directly with the biological environments. This article covers the cases of polymers that are intrinsically bioactive, but also those coupled to ligands or biomolecules, or responding to endo- or exogenous stimuli. Then a new approach to the synthesis of polymers with high added value by biotechnology is mentioned.

Keywords Polymers, bioconjugation, biomaterials, assemblies, stimulus, biomolecules, biotechnology.

Les polymères à visées biomédicales

Conférer ou intégrer aux polymères de nouvelles fonctionnalités leur permettant d'interagir avec un environnement biologique (organe, tissu, cellule, fluide biologique, composant intra- ou extracellulaire, etc.) pour obtenir des matériaux à haute valeur ajoutée pour des applications biomédicales est un domaine de recherche en plein essor. Ces innovations sont notamment rendues possibles grâce aux nouvelles méthodes de polymérisation contrôlée, ainsi qu'aux méthodes de bioconjugaison (couplage de molécules d'origine ou d'intérêt biologique), à la fois efficaces et chimiosélectives, et plus récemment aux techniques dérivées des biotechnologies. Il est ainsi possible de concevoir des architectures macromoléculaires à la fois complexes, bien définies et fonctionnalisables à façon. Souvent combinées avec leur auto-assemblage, elles permettent alors d'accéder à des structures de tailles et formes contrôlées.

Les polymères biocompatibles ou furtifs

Certains polymères sont naturellement capables d'interagir avec les milieux biologiques. Par exemple, la biocompatibilité de l'acide hyaluronique, un glycosaminoglycane, fait qu'il est couramment employé dans de nombreuses applications biomédicales telles que la régénération tissulaire ou la chirurgie ophtalmique. Le greffage de poly(éthylène glycol) (PEG) sur un substrat, appelé PEGylation, est aussi une approche très utilisée dans le domaine pharmaceutique pour

conférer des propriétés de furtivité du fait de la répulsion stérique des protéines plasmatiques qu'il produit (si sa conformation le permet) [1]. La PEGylation est généralement appliquée soit à des nanoparticules contenant des molécules de principes actifs, soit aux protéines thérapeutiques. Les protéines PEGylées ont alors un temps de résidence plasmatique prolongé car elles ne sont pas (immédiatement) reconnues par le système immunitaire. Cela permet de maintenir des concentrations plasmatiques relativement constantes et donc de diminuer le nombre d'injections. Quant aux nanoparticules PEGylées, l'augmentation de leur temps de vie plasmatique permet une pénétration préférentielle dans les tumeurs par effet EPR (« enhanced permeation and retention ») [2]. On parle alors, en nanomédecine, de ciblage passif.

Les polymères furtifs fonctionnalisés par des ligands bioactifs

Le ciblage est cependant rendu actif lorsque les nanoparticules PEGylées sont fonctionnalisées en surface par des ligands de reconnaissance (comme des vitamines, des carbohydrates, des peptides, des anticorps, etc.) [3]. Ces systèmes sont capables de reconnaître sélectivement des antigènes ou autres récepteurs qui sont surexprimés⁽¹⁾ à la surface de cellules cibles *via* une interaction de type « clé/serrure ». Ils peuvent donc être dirigés vers les cellules qui expriment (présentent) ces récepteurs, être internalisés et y délivrer leur contenu. Ceci permet donc d'envisager le ciblage non seulement vers une partie de l'organisme (e.g. foie, cerveau), mais également vers un type de cellules bien particulier

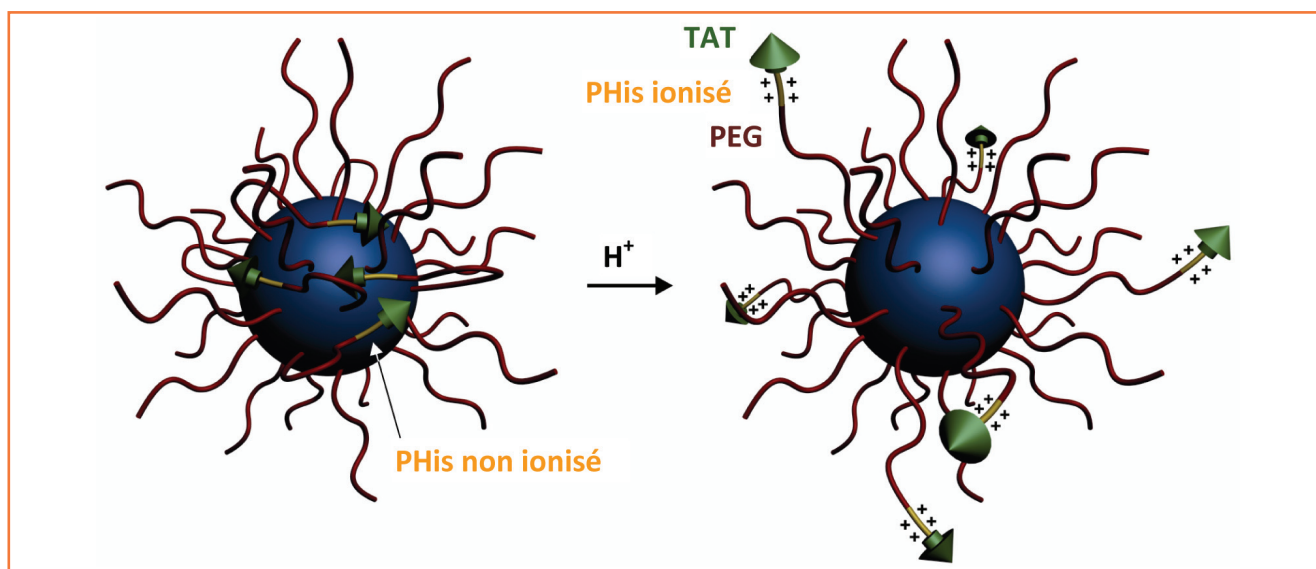


Figure 1 - Présentation de la séquence peptidique TAT à la surface de micelles polymères suite à la protonation du segment polyhistidine (PHis) en réponse à la variation du pH dans le milieu tumoral (adapté de [4] avec autorisation).

(e.g. cellules cancéreuses). Leur utilisation en thérapie anticancéreuse est une voie extrêmement prometteuse. Ces nanoparticules ont en effet la particularité non seulement d'augmenter l'efficacité thérapeutique du traitement, à cause de leur accumulation accrue au sein de la tumeur, mais également de diminuer de façon considérable les effets secondaires, en particulier ceux liés à la toxicité des anticancéreux vis-à-vis des organes et tissus sains.

Cette approche a donné lieu à de très nombreuses études, preuves de concept et essais cliniques. La fonctionnalisation des nanoparticules de poly(lactide-*b*-poly(éthylène glycol)) (PLA-*b*-PEG) a notamment été décrite avec différents ligands de ciblage, tels que l'acide folique (vitamine B9), la biotine (vitamine B7), des peptides, des carbohydrates, des lectines, de l'albumine, etc. [3]. Le système le plus avancé concerne leur fonctionnalisation par un aptamère (oligonucléotide synthétique) capable de cibler le cancer de la prostate. Alors que les essais cliniques (BIND-014, Bind Therapeutics Inc.) ont été concluants en phase I, ils ont cependant montré une efficacité limitée durant la phase II. La fonctionnalisation de nanoparticules PEGylées polypeptidiques et de poly(cyanoacrylate d'alkyle) (PACA) par des ligands de ciblage a également montré des efficacités thérapeutiques améliorées dans différents modèles cellulaires.

Les polymères répondant à des stimuli endogènes

Afin d'augmenter l'efficacité des traitements *via* le contournement de l'hétérogénéité des cibles biologiques et de la faible accessibilité des tissus malades et des cellules cancéreuses, l'élaboration de nanoparticules polymères capables de répondre à des stimuli représente également une voie prometteuse [4]. Les stimuli peuvent être soit exogènes (de l'extérieur de l'organisme), soit endogènes (de l'intérieur). Le stimulus endogène le plus sollicité est sans conteste la variation de pH du fait de l'existence de différentes valeurs de pH au sein de l'organisme. Des nanoparticules polymères sensibles à une très légère diminution de pH, par exemple celle qui existe entre le pH d'un tissu sain (pH ~ 7,4) et le pH de l'environnement tumoral (pH ~ 6,5-7,2), ont permis d'obtenir une meilleure efficacité anticancéreuse *via* un

désassemblage rapide des nanoparticules induit par la protonation des chaînes de polymère suite à cette diminution de pH [5].

D'autres stratégies visant à tirer parti d'un changement de pH ont consisté à concevoir des nanoparticules qui, également sous l'effet d'une légère diminution de pH (pH ~ 6), sont capables de présenter à leur surface un ligand permettant de mieux pénétrer dans les cellules tumorales (e.g. séquence peptidique TAT) pour y délivrer leur contenu (figure 1) [6]. La présence d'enzymes spécifiques se trouvant à des endroits bien précis de l'organisme peut également déclencher une libération rapide du contenu des nanoparticules. Par exemple, l'hypersécrétion des cathépsines au sein de nombreuses cellules cancéreuses a été mise à profit pour induire la dégradation sélective de vésicules polymères (polymersomes) au sein de la tumeur. L'idée fut d'utiliser une séquence peptidique dégradable par les cathépsines B (Gly-Phe-Leu-Gly, GFLG) et de la positionner à la jonction des deux blocs du copolymère utilisé pour préparer les polymersomes [7]. Une stratégie similaire employant un substrat Pro-Val-Gly-Leu-Ile-Gly (PVGLIG) a été employée pour libérer le contenu de polymersomes sous l'effet de la MMP-2 (métalloprotéinase de la matrice extracellulaire), enzyme spécifique des microenvironnements tumoraux [8].

Par un concept semblable, la présence d'agents réducteurs endogènes, tels que le glutathion (GSH), à des concentrations accrues dans les tissus tumoraux, peut également conduire à une dégradation spatiotemporelle de systèmes de nanoparticules polymères lorsque ces derniers contiennent dans leurs structures des groupements fonctionnels qui leur sont sensibles. C'est le cas par exemple de micelles polymères contenant des liaisons disulfure (soit plusieurs réparties au sein de la chaîne polymère [9], soit une seule au niveau de la jonction entre les blocs hydrophile et hydrophobe [10-11]), qui ont conduit à des efficacités thérapeutiques améliorées.

Les polymères répondant à des stimuli exogènes

Parmi les différents stimuli exogènes, trois sont particulièrement étudiés car ils sont relativement aisés à mettre

en œuvre et sont utilisés en développement clinique : la variation de température, l'application d'un champ magnétique et l'utilisation des ultrasons. De nombreux travaux ont en effet été menés sur la synthèse de nanoparticules polymères thermosensibles (dont les propriétés de solubilité évoluent non linéairement avec la température). Les polymères utilisés se déclinent en deux groupes : ceux possédant une température critique inférieure de solubilité (« lower critical solution temperature », LCST) et ceux possédant une température critique supérieure de solubilité (« upper critical solution temperature », UCST). Les polymères à LCST sont solubles dans l'eau pour une température inférieure à la LCST et insolubles au-dessus, tandis que les polymères à UCST sont insolubles en-dessous de l'UCST et solubles au-dessus. Cette caractéristique a été avantageusement utilisée pour formuler des nanoparticules de poly(*N*-isopropylacrylamide) (PNIPAAm, un polymère à LCST) [12] et des nanoparticules de poly(acrylamide-*co*-acrylonitrile) (P(AAm-*co*-AN)), un copolymère à UCST) [13] présentant des températures de transition de phase compatibles avec les milieux physiologiques (~ 30-40 °C). Ces deux systèmes permettent de libérer leur chargement en principe actif contenu dans la matrice polymère sous l'effet d'une légère augmentation locale de la température pour passer au-dessus de la température de transition, soit par contraction des chaînes de polymère dans le cas du PNIPAAm, soit par solubilisation des chaînes de P(AAm-*co*-AN).

La fabrication de nanoparticules polymères sensibles à l'application d'un champ magnétique [14-15] est rendue possible par l'incorporation de nanoparticules inorganiques magnétiques. Parmi elles, seuls les oxydes de fer (par exemple magnétite, Fe₃O₄, ou maghémite, γ-Fe₂O₃) présentent une innocuité reconnue et sont utilisés en développement clinique. Elles sont soit décorées en surface d'une couche polymère, soit encapsulées au sein d'une structure auto-assemblée polymère (micelle, polymersome, etc.). Si le champ magnétique appliqué est continu, il est ainsi possible de guider ces nanoparticules au plus près de la tumeur, simplement en positionnant un aimant à proximité de celle-ci, permettant alors une accumulation accrue des nanoparticules [16]. Si le champ magnétique est alternatif, ces mêmes nanoparticules vont alors générer de la chaleur dans le milieu

environnant (hyperthermie magnétique) et permettre ainsi une élévation sélective de température dans les tumeurs, sous réserve de leur accumulation dans celles-ci [17-18]. Parfois, cette élévation de température peut conduire à la libération contrôlée d'un actif thérapeutique, ouvrant le concept de « magnétochimiothérapie » [19]. Il est également possible de combiner les deux modes d'application du champ magnétique (guidage magnétique puis hyperthermie) afin d'améliorer l'efficacité du traitement. Les nanoparticules d'oxyde de fer permettent de plus de diminuer le signal T₂ (relaxation transversale) en imagerie par résonance magnétique (IRM), apportant ainsi des informations utiles pour le diagnostic [14]. Plusieurs systèmes à base de dextrane ont d'ailleurs été mis sur le marché comme le Feridex®/Endorem®, le Resovist® et le ferumoxtran-10 [20].

L'utilisation des ultrasons est également très attractive car ils sont non invasifs, peuvent être appliqués à un endroit bien précis de l'organisme, et leur profondeur de pénétration dans les tissus peut être aisément régulée. Les ultrasons peuvent déclencher la libération de principes actifs à partir de différents systèmes nanoparticulaires au travers d'effets thermiques et/ou mécaniques générés par un phénomène de cavitation ou de forces de radiation. En nanomédecine, une approche originale consiste à concevoir des nanocapsules polymères chargées en principes actifs et en perfluorocarbonate (PFC, un agent de contraste permettant de faire de l'imagerie par échographie ultrason). Sous l'effet d'ultrasons localisés au niveau de la tumeur, il a été montré que ces nanocapsules génèrent des microbulles de PFC, riches en principes actifs, et conduisent à une efficacité thérapeutique importante *in vivo* (figure 2) [21].

Des systèmes nanoparticulaires photo- ou électrostimulables sont également à l'étude, même si ces recherches sont encore très prospectives. La lumière est très attractive par son côté non invasif et du fait de la possibilité d'ajuster la profondeur de pénétration dans les tissus en changeant la longueur d'onde de la source lumineuse : plusieurs millimètres pour l'ultraviolet et jusqu'à quelques centimètres pour le proche infrarouge. Quelques systèmes nanoparticulaires photosensibles utilisant des polymères ont été mis au point, notamment des nanocages poreuses d'or contenant du principe actif et recouvertes de PNIPAAm [22]. Sous l'effet d'une

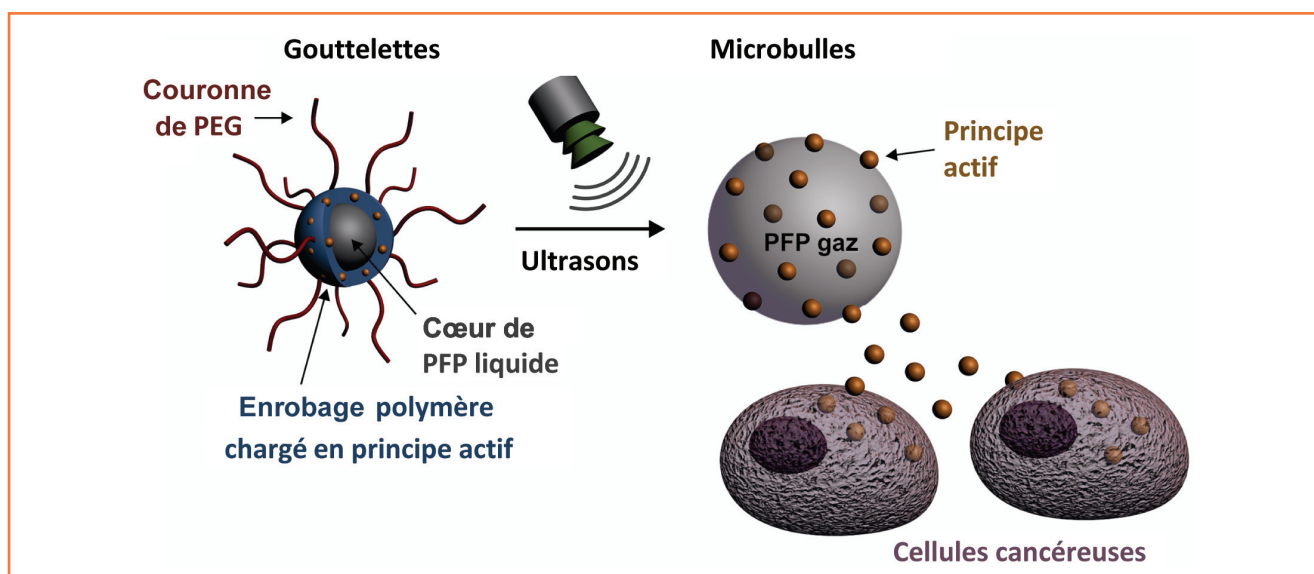


Figure 2 - Libération sous l'effet des ultrasons aux abords des cellules cancéreuses de molécules de principes actifs à partir de nanocapsules polymères de perfluorocarbonate, PFC (adapté de [4] avec autorisation).

irradiation dans le proche infrarouge, l'échauffement de l'or conduit à la rétractation des chaînes de PNIPAAm (passage au-dessus de leur température de transition), ce qui induit une libération immédiate du principe actif. L'application d'un champ électrique a par exemple permis quant à lui de désassembler des polymersomes de copolymères diblocs *via* le clivage de la jonction ferrocène/cyclodextrine existante entre les deux blocs [23].

Les polymères bioactifs

Contrairement aux systèmes précédents où le polymère était réduit principalement à un rôle de transporteur de principes actifs, n'exerçant alors aucune activité thérapeutique, certains polymères peuvent au contraire, de par leurs structures, être biologiquement actifs. Par analogie structurale avec les peptides antimicrobiens, des polymères aux propriétés antimicrobiennes ont été développés dans le but d'induire une protection contre différentes bactéries pathogènes [24]. Ces nouveaux matériaux ont été testés en tant que surfaces antibactériennes ou administrés par voie intraveineuse sous la forme d'antibiotiques. Il s'agit par exemple des cas des copolymères de type poly(arylamide), poly(méthacrylamide), poly(vinyl éther), poly(amide) et poly(phénylène éthylnylène). D'autres topologies ont également été étudiées telles que les dendrimères (molécules ou macromolécules branchées/ramifiées) [25].

Les polymères peuvent également servir à encoder/décoder des informations permettant par exemple de mieux comprendre les mécanismes complexes du vivant, ou à mieux diagnostiquer des maladies pour pouvoir les traiter plus efficacement. C'est le cas par exemple des glycopolymères synthétiques (polymères présentant des motifs saccharidiques en bout de chaîne ou sur leurs chaînes pendantes) [26]. Les glycopolymères naturels jouent un rôle essentiel lors de nombreux phénomènes de reconnaissance biologique, tels que l'adhésion cellulaire, le développement de nouveaux tissus, ou bien l'infection virale ou bactérienne. Les glycopolymères synthétiques d'architecture et de composition bien définies ont d'abord été obtenus par synthèse en phase solide ou par polymérisation radicalaire contrôlée (PRC) [27]. L'intérêt de la synthèse en phase solide est qu'elle permet de bien contrôler la séquence des unités glucidiques. Elle est tout de même assez fastidieuse à effectuer et ne permet pas d'obtenir des longueurs de chaîne élevées. Les techniques de PRC permettent quant à elles la synthèse aisée de glycopolymères possédant un squelette carboné vinylique avec des motifs pendant (latéraux) de type glucide (également appelés carbohydrates), mais ne permet pas de bien en contrôler l'enchaînement des unités monomères. Cependant, certaines approches récentes [28-29], qui jouent notamment sur les réactivités différentes des monomères ou bien sur leur addition séquentielle, ont permis d'effectuer un pas significatif en ce sens.

Une autre approche récente concerne la synthèse de glycopolypeptides [30]. Ces polymères obtenus par ouverture de cycle de *N*-carboxyanhydrides (NCA) permettent d'obtenir facilement des structures biocompatibles et biodégradables. Nombre de glycopolymères synthétiques ont été conçus afin de mettre en avant les paramètres importants qui régissent leurs interactions avec les lectines, protéines intervenant dans divers processus biologiques tels que la réponse immunitaire ou les infections [26-27].

Enfin, la synthèse des glycopolymères peut également être régie par une entité biologique pour des applications

dans les domaines du diagnostic et du marquage cellulaire. Il a notamment été montré que la polymérisation de glycomonomères à la surface de bactéries permettait d'obtenir des glycopolymères de séquences bien contrôlées, qui étaient capables par la suite de reconnaître sélectivement les différentes lignées de bactéries utilisées pour effectuer leur synthèse [31].

Les polymères couplés à des bio(macro)molécules

Les polymères peuvent aussi être couplés (on dit également « bioconjugués ») à des bio(macro)molécules d'origine naturelle ou synthétique possédant une activité biologique (e.g. peptides, polypeptides, protéines, polysaccharides, glycopolymères, acides nucléiques, etc.) pour former une macromolécule amphiphile dite biohybride dont l'auto-assemblage conduit directement à des nanoparticules bioactives. Cette stratégie évite les étapes de fonctionnalisation de surface mentionnées auparavant qui présentent l'écueil d'une difficile reproductibilité entre différents lots. La macromolécule amphiphile biohybride possède alors des propriétés biologiques et des propriétés d'auto-assemblage qui sont « codées » à l'échelle moléculaire [32]. Le développement des méthodes de bioconjugaisons chimiosélectives a largement contribué à faciliter l'accès à de telles architectures. Des nanoparticules directement dotées de propriétés d'internalisation cellulaire ont ainsi été obtenues à partir d'un amphiphile biohybride polymère-peptide associant un segment biocompatible hydrophobe poly(triméthylène carbonate) (PTMC) au peptide de pénétration cellulaire TAT (CPP) [33]. La taille des micelles obtenues a pu être modulée par la longueur du bloc polymère (*figure 3*) ou la densité de peptide en surface variée pour mesurer l'impact de ces paramètres sur l'efficacité d'internalisation cellulaire. Le segment bioactif peut également être un polysaccharide naturel comme l'acide hyaluronique pour cibler les récepteurs CD44 surexprimés par certains types de cancers et également présents dans les sites d'inflammation. Couplé à un segment poly(γ -benzyl

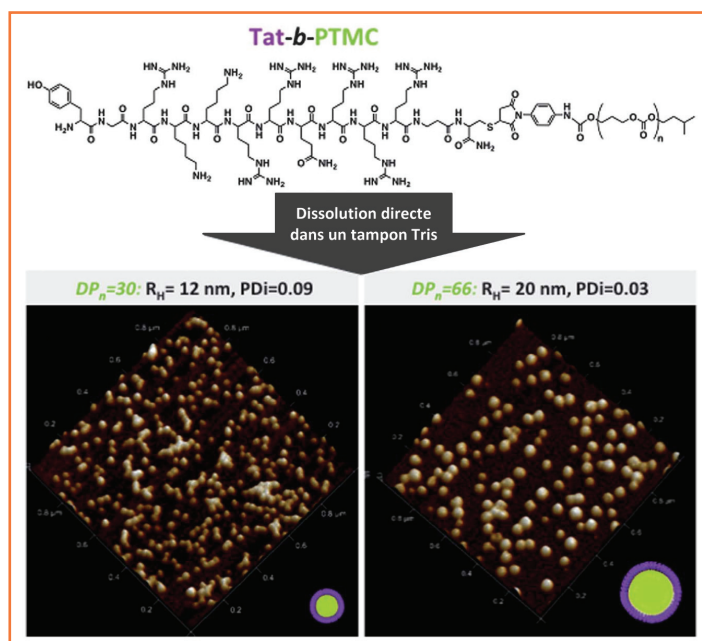


Figure 3 - Modulation de la taille de micelles TAT-bloc-PTMC par la longueur de la chaîne polymère (adapté de [33] avec autorisation de la Royal Society of Chemistry).

glutamate) *via* cycloaddition de Huisgen ou au poly(D,L-lactide-co-glycolide) par couplage peptidique [34-35], l'acide hyaluronique a conféré aux nanoparticules obtenues d'excellentes capacités de ciblage, *in vitro* et *in vivo*, ainsi que des propriétés antitumorales intéressantes au vu des résultats encourageants de régressions tumorales.

Ce concept de nanoparticules « auto-ciblantes » est très prometteur car il évite les étapes de post-fonctionnalisation et est applicable *a priori* à toute biomolécule capable de conférer propriétés de ciblage et stabilité colloïdale. Il peut également être étendu à d'autres effets thérapeutiques (inhibition/activation de récepteurs, agoniste/antagoniste, etc.).

Les polymères d'origine recombinante

Pour clore cet état de l'art non exhaustif, nous souhaitons citer une nouvelle classe de biopolymères qui émerge pour répondre aux besoins de « précision » requis notamment pour les applications pharmaceutiques. Obtenus par les techniques de l'ADN recombinant et d'ingénierie des protéines, les polymères protéiques recombinants ont la propriété majeure d'avoir une structure primaire parfaitement contrôlée, à la fois en termes de longueur de chaîne et d'enchaînement des monomères [32, 36-37]. Si les étapes de construction du gène artificiel codant pour le polypeptide visé et de clonage peuvent être complexes, du fait des répétitions de séquences intrinsèques à la notion de polymère, la fermentation du clone bactérien peut, elle, être réalisée indéfiniment et à une échelle de synthèse non accessible par les techniques synthétiques (chimie sur support ou ligation de blocs peptidiques). Le gène codant pour le polymère peut de surcroît être conçu pour intégrer un segment bioactif (ligand, substrat d'enzyme, séquence pH sensible ou réticulable, etc.) ou des résidus chimiosélectivement modifiables en aval de la production recombinante pour le greffage de motifs biologiques d'intérêt par bioconjugaison chimiosélective.

Parmi ces polymères recombinants, les polypeptides à base de motifs élastine (ELP, « elastin-like polypeptides »), soie (SLP, « silk-like polypeptides ») ou leur combinaison (SELP) ont commencé à être explorés pour la conception de nanoparticules bioactives et d'hydrogels [38]. Dans le cas des ELP, polymères à LCST constitués de répétitions de séquence Val-Pro-Gly-Xaa-Gly (VPGXG), leur thermosensibilité constitue un double avantage pour leur purification et le contrôle de l'auto-assemblage du polypeptide. Les ELP peuvent en effet être extraits des lysats bactériens et purifiés par de simples précipitations sélectives en présence de sels et solubilisations à basse température, ce qui évite la mise au point de techniques chromatographiques coûteuses [39]. Les ELP peuvent être conçus pour présenter des segments de différentes solubilités (différentes LCST). Des copolymères di- ou triblocs d'ELP peuvent ainsi s'auto-assembler au-delà de la LCST du bloc le plus hydrophobe sous forme de nanoparticules bien définies (figure 4) [40-41]. Lorsqu'un ligand de ciblage (Arg-Gly-Asp-, RGD) est introduit en bout de chaîne du bloc hydrophile, les nanoparticules formées au-dessus de la LCST présentent des propriétés de ciblage spécifique pour le récepteur $\alpha_v\beta_3$ surexprimé par certaines tumeurs. D'excellentes propriétés antitumorales ont été obtenues avec des nanoparticules d'ELP encapsulant un principe actif chimiothérapeutique, comme la doxorubicine ou le paclitaxel, dépassant même la formulation utilisée cliniquement (Abraxane®) [42-43].

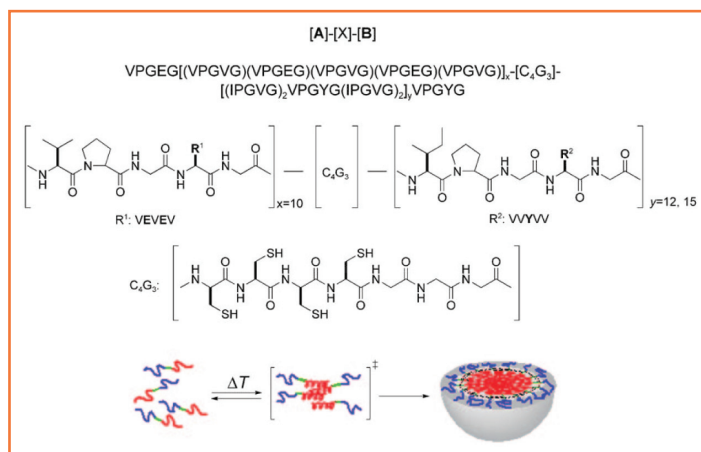


Figure 4 - Structure chimique d'un copolymère à blocs à base de motifs élastine (ELP) et schématisation de son auto-assemblage sous forme de micelles au-delà de la LCST du bloc hydrophobe (reproduit de [41] avec autorisation).

Conclusion

Des approches originales en science des polymères sont en train de voir le jour dans le domaine des matériaux bioactifs et biofonctionnels. Les développements récents en polymérisation contrôlée, post-modification des polymères et méthodes de bioconjugaisons permettent aujourd'hui la conception de polymères de précision capables de combiner dans leur structure macromoléculaire à la fois les informations pour se structurer ou s'auto-assembler de façon prédictible et contrôlée et des propriétés de bioactivité (interaction, inhibition, reconnaissance, etc.). Ainsi, et même si les polymères sont utilisés depuis de nombreuses années dans le domaine des biomatériaux, principalement pour leur absence de toxicité et leur furtivité, une nouvelle ère est en route, où les polymères seront certainement à l'origine des futures innovations de rupture à l'interface de la science des matériaux et des biotechnologies.

Note et références

- (1) Le nombre de récepteurs présents sur la membrane extracellulaire est significativement augmenté par rapport aux autres cellules de l'organisme.
- [1] Harris J.M., Chess R.B., Effect of pegylation on pharmaceuticals, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2003**, 2, p. 214.
- [2] Maeda H., Macromolecular therapeutics in cancer treatment: the EPR effect and beyond, *J. Control. Release*, **2012**, 164, p. 138.
- [3] Nicolas J., Mura S., Brambilla D., Mackiewicz N., Couvreur P., Design, functionalization strategies and biomedical applications of targeted biodegradable/biocompatible polymer-based nanocarriers for drug delivery, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42, p. 1147.
- [4] Mura S., Nicolas J., Couvreur P., Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery, *Nat. Mater.*, **2013**, 12, p. 991.
- [5] Min K.H. *et al.*, Tumoral acidic pH-responsive MPEG-poly(β -amino ester) polymeric micelles for cancer targeting therapy, *J. Control. Release*, **2010**, 144, p. 259.
- [6] Lee E.S. *et al.*, Super pH-sensitive multifunctional polymeric micelle for tumor pH_e specific TAT exposure and multidrug resistance, *J. Control. Release*, **2008**, 129, p. 228.
- [7] Lee J.S., Groothuis T., Cusan C., Mink D., Feijen J., Lysosomally cleavable peptide-containing polymersomes modified with anti-EGFR antibody for systemic cancer chemotherapy, *Biomaterials*, **2011**, 32, p. 9144.
- [8] Bacinello D., Garanger E., Taton D., Tam K.C., Lecommandoux S., Tailored drug-release from multi-functional polymer-peptide hybrid vesicles, *Eur. Polym. J.*, **2015**, 62, p. 363.
- [9] Sun Y. *et al.*, Disassemblable micelles based on reduction-degradable amphiphilic graft copolymers for intracellular delivery of doxorubicin, *Biomaterials*, **2010**, 31, p. 7124.
- [10] Li J. *et al.*, Redox-sensitive micelles self-assembled from amphiphilic hyaluronic acid-deoxycholic acid conjugates for targeted intracellular delivery of paclitaxel, *Biomaterials*, **2012**, 33, p. 2310.

- [11] Wang Y.-C., Wang F., Sun T.-M., Wang J., Redox-responsive nanoparticles from the single disulfide bond-bridged block copolymer as drug carriers for overcoming multidrug resistance in cancer cells, *Bioconjugate Chem.*, **2011**, *22*, p. 1939.
- [12] Wei H., Cheng S.-X., Zhang X.-Z., Zhuo R.-X., Thermo-sensitive polymeric micelles based on poly(*N*-isopropylacrylamide) as drug carriers, *Prog. Polym. Sci.*, **2009**, *34*, p. 893.
- [13] Li W. *et al.*, Antitumor drug delivery modulated by a polymeric micelle with an upper critical solution temperature, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, p. 3126.
- [14] Reddy L. H., Arias J. L., Nicolas J., Couvreur P., Magnetic nanoparticles: design and characterization, toxicity and biocompatibility, pharmaceutical and biomedical applications, *Chem. Rev.*, **2012**, *112*, p. 5818.
- [15] Ulbrich K. *et al.*, Targeted drug delivery with polymers and magnetic nanoparticles: covalent and noncovalent approaches, release control, and clinical studies, *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, p. 5338.
- [16] Pouponneau P., Leroux J.-C., Soulez G., Gaboury L., Martel S., Co-encapsulation of magnetic nanoparticles and doxorubicin into biodegradable microcarriers for deep tissue targeting by vascular MRI navigation, *Biomaterials*, **2011**, *32*, p. 3481.
- [17] Sanchez C. *et al.*, Targeting a G-protein-coupled receptor overexpressed in endocrine tumors by magnetic nanoparticles to induce cell death, *ACS Nano*, **2014**, *8*, p. 1350.
- [18] Thevenot J., Oliveira H., Sandre O., Lecommandoux S., Magnetic responsive polymer composite materials, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, p. 7099.
- [19] Oliveira H., Perez-Andres E., Thevenot J., Sandre O., Berra E., Lecommandoux S., Magnetic field triggered drug release from polymersomes for cancer therapeutics, *J. Control. Release*, **2013**, *169*, p. 165.
- [20] Anselmo A.C., Mitragotri S., Nanoparticles in the clinic, *Bioengineering & Transl. Med.*, **2016**, *1*, p. 10.
- [21] Rapoport N.Y., Kennedy A.M., Shea J.E., Scaife C.L., Nam K.-H., Controlled and targeted tumor chemotherapy by ultrasound-activated nanoemulsions/microbubbles, *J. Control. Release*, **2009**, *138*, p. 268.
- [22] Yavuz M.S. *et al.*, Gold nanocages covered by smart polymers for controlled release with near-infrared light, *Nat. Mater.*, **2009**, *8*, p. 935.
- [23] Yan Q. *et al.*, Voltage-responsive vesicles based on orthogonal assembly of two homopolymers, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, p. 9268.
- [24] Tew G.N., Scott R.W., Klein M.L., DeGrado W.F., De novo design of antimicrobial polymers, foldamers, and small molecules: from discovery to practical applications, *Acc. Chem. Res.*, **2010**, *43*, p. 30.
- [25] Stiriba S.-E., Frey H., Haag R., Dendritic polymers in biomedical applications: from potential to clinical use in diagnostics and therapy, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, p. 1329.
- [26] Yilmaz G., Becer C.R., Glycopolymer code based on well-defined glycopolymers or glyconanomaterials and their biomolecular recognition, *Front. Bioeng. Biotechnol.*, **2014**, *2*, p. 1.
- [27] Ladmiral V., Melia E., Haddleton D.M., Synthetic glycopolymers: an overview, *Eur. Polym. J.*, **2004**, *40*, p. 431.
- [28] Baradel N., Fort S., Halila S., Badi N., Lutz J.-F., Synthesis of single-chain sugar arrays, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, p. 2335.
- [29] Zhang Q. *et al.*, Sequence-controlled multi-block glycopolymers to inhibit DC-sign-gp120 binding, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, p. 4435.
- [30] Bonduelle C., Lecommandoux S., Synthetic glycopolypeptides as biomimetic analogues of natural glycoproteins, *Biomacromolecules*, **2013**, *14*, p. 2973.
- [31] Magennis E.P. *et al.*, Bacteria-instructed synthesis of polymers for self-selective microbial binding and labelling, *Nat. Mater.*, **2014**, *13*, p. 748.
- [32] Garanger E., Lecommandoux S., Towards bioactive nanovehicles based on protein polymers, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, p. 3060.
- [33] Drappier C. *et al.*, Self-assembled core-shell micelles from peptide-*b*-polymer molecular chimeras towards structure-activity relationships, *Faraday Discuss.*, **2013**, *166*, p. 83.
- [34] Upadhyay K.K. *et al.*, Biomimetic doxorubicin loaded polymersomes from hyaluronan-block-poly(γ -benzyl glutamate) copolymers, *Biomacromolecules*, **2009**, *10*, p. 2802.
- [35] Huang J., Biodegradable self-assembled nanoparticles of poly(D,L-lactide-co-glycolide)/hyaluronic acid block copolymers for target delivery of docetaxel to breast cancer, *Biomaterials*, **2014**, *35*, p. 550.
- [36] Van Hest J.C.M., Tirrell D.A., Protein-based materials, toward a new level of structural control, *Chem. Commun.*, **2001**, *19*, p. 1897.
- [37] Rabotyagova O.S., Cebe P., Kaplan D.L., Protein-based block copolymers, *Biomacromolecules*, **2011**, *12*, p. 269.
- [38] Price R., Poursaid A., Ghandehari H., Controlled release from recombinant polymers, *J. Control. Release*, **2014**, *190*, p. 304.
- [39] Meyer D.E., Chilkoti A., Purification of recombinant proteins by fusion with thermally-responsive polypeptides, *Nature Biotechnol.*, **1999**, *17*, p. 1112.
- [40] Dreher M.R. *et al.*, Temperature-triggered self-assembly of polypeptides into multivalent spherical micelles, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, p. 687.
- [41] Kim W., Thevenot J., Ibarboure E., Lecommandoux S., Chaikof E.L., Self-assembly of thermally responsive amphiphilic diblock copolypeptides into spherical micellar nanoparticles, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, p. 4257 (doi: 10.1002/anie.201001356).
- [42] Mackay J.A. *et al.*, Self-assembling chimeric polypeptide-doxorubicin conjugate nanoparticles that abolish tumours after a single injection, *Nat. Mater.*, **2009**, *8*, p. 993.
- [43] Bhattacharyya J. *et al.*, A paclitaxel-loaded recombinant polypeptide nanoparticle outperforms Abraxane in multiple murine cancer models, *Nat. Commun.*, **2015**, *6*, p. 7939.



J. Nicolas



E. Garanger



S. Lecommandoux

Julien Nicolas est directeur de recherche CNRS à l'Institut Galien Paris-Sud, Faculté de Pharmacie, Châtenay-Malabry*.

Elisabeth Garanger est chargée de recherche CNRS et **Sébastien Lecommandoux**, professeur, directeur du Laboratoire de Chimie des Polymères Organiques (LCPO), Université de Bordeaux**.

* Institut Galien Paris-Sud, CNRS UMR 8612, Université Paris-Sud, Faculté de Pharmacie, 5 rue Jean-Baptiste Clément, F-92290 Châtenay-Malabry.
Courriel : julien.nicolas@u-psud.fr
Twitter : @julnicolas

** LCPO, CNRS UMR 5629, Université de Bordeaux, Bordeaux INP, 16 avenue Pey-Berland, F-33607 Pessac.
Courriels : elisabeth.garanger@enscbp.fr ; lecommandoux@enscbp.fr
Twitter : @Biomac_ACS_Bord (S. Lecommandoux) et @LCPO_Poly4life (équipe S. Lecommandoux au LCPO).

Week-end grand public

Congrès national de la SCF

Symposium Chimie et Vivant

CONGRÈS SCF 18
30 juin - 4 juillet 2018
Montpellier & Toulouse



www.scf18.fr