

M2, UE Chimie des Vecteurs de Molécules Bioactives

Epreuve de connaissances, 2h sans document
1^{ère} session, année 2007-2008

Après avoir lu le résumé de cette publication, vous répondrez aux questions par des réponses concises, claires et précises.

Journal of Controlled Release 100 (2004), 41-52.

Anti-neovascular therapy by use of tumor neovasculature-targeted long-circulating liposome

Noriyuki Maeda^{a,b}, Yoshito Takeuchi^a, Miki Takada^a, Yasuyuki Sadzuka^c,
Yukihiro Namba^b, Naoto Oku^{a,*}

^aDepartment of Medical Biochemistry and COE Program in the 21st Century, University of Shizuoka School of Pharmaceutical Sciences, 52-1 Yada, Shizuoka 422-8526, Japan

^bNippon Fine Chemical Co. Ltd., Takasago, Hyogo 676-0074, Japan

^cDepartment of Pharmaceutical Engineering, University of Shizuoka School of Pharmaceutical Sciences, 52-1 Yada, Shizuoka 422-8526, Japan

Received 18 December 2003; accepted 25 July 2004

Available online 18 September 2004

Abstract

For the purpose of cancer anti-neovascular therapy (ANET), we previously isolated 5-mer peptide Ala-Pro-Arg-Pro-Gly (APRPG) that specifically bound to the tumor angiogenic site and observed that APRPG-modified liposomes encapsulating adriamycin were effective for the suppression of tumor in tumor-bearing mice. Since polyethylene glycol (PEG) modification of liposomes endows them with a future of long circulation, we modified liposomes with PEG and APRPG-conjugated distearoylphosphatidylethanolamine (DSPE-PEG-APRPG) and examined the applicability of the liposomes on ANET. Liposomes containing DSPE-PEG-APRPG not only specifically bound to vascular endothelial growth factor-stimulated human umbilical vein endothelial cells in vitro, but also showed long-circulating characteristic and enhanced accumulation in tumor in vivo. Furthermore, adriamycin-encapsulated liposomes modified with APRPG-PEG caused more efficient tumor growth suppression than adriamycin-encapsulated liposomes modified with PEG alone in Colon 26 NL-17 carcinoma-bearing mice, despite not so much different accumulation of both liposomes in the tumor. These data suggest that tumor neovasculature-targeted long-circulating liposomes encapsulating anti-cancer drugs effectively eradicate cancerous cells through damaging of angiogenic endothelial cells. ANET promises no drug resistance and is expected to be effective against essentially any kind of solid tumors. The present results demonstrate the beneficial usage of APRPG-PEG for the active-targeting of drug carriers to angiogenic site in the novel modality of tumor treatment, namely ANET.

© 2004 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Anti-neovascular therapy; Liposome; Polyethylene glycol; Angiogenesis

1/ Quel est le principe de cette publication ?

Citez-en successivement les objectifs, la méthodologie et les résultats obtenus. (2 pts)

2/ Qu'est ce qu'un liposome ? Faites-en un schéma.

Citez quelques-unes de leurs caractéristiques essentielles justifiant leur utilisation comme vecteurs.

Quels sont les critères de classifications des liposomes?
 Quelle est la gamme de taille dans laquelle se situent les liposomes ?
 Proposez une méthode de préparation. (3 pts au total)

3/ Quel est le rôle du peptide Ala-Pro-Arg-Pro-Gly (APRPG) ? (1 pt)

4/ Qu'est-ce que le PEG ? Donnez-en la formule de base.
 A quoi sert- le PEG ? Par quel(s) mécanisme(s) ? (2 pts au total)

5/ Quel est le rôle de l'adriamycine ? Cette molécule est aussi connue sous le nom de doxorubicine. Proposez une méthode pour l'encapsuler dans les liposomes. (2 pts)

6/ Faites un schéma représentant la construction finale telle qu'elle a dû être injectée. (1 pt)

7/ Voici un schéma issu de cette publication. Commentez le en répondant aux questions suivantes. (5 pts au total)

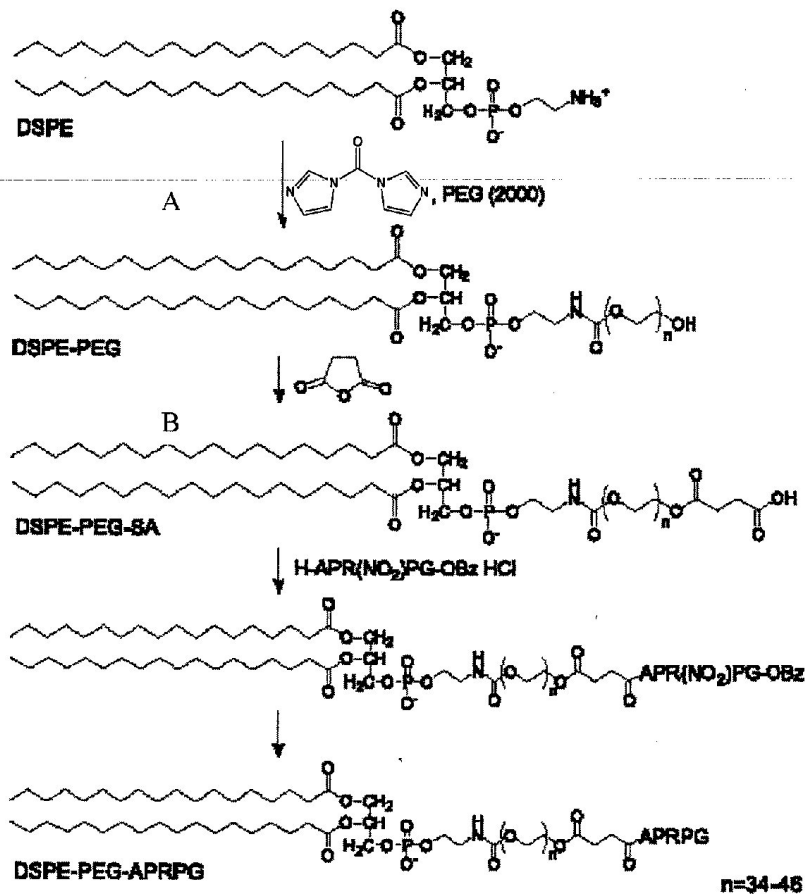


Fig. 1. Outline of DSPE-PEG-APRPG synthetic pathway.

7a/ Qu'est ce que la DSPE ? Commentez ses différentes parties et la nature des fonctions chimiques qui les unissent.

7b/ Comment s'appelle l'agent de couplage **A** ? Quelle est la nature de la fonction obtenue ?

Quelle est la nature chimique des extrémités du PEG 2000 ?

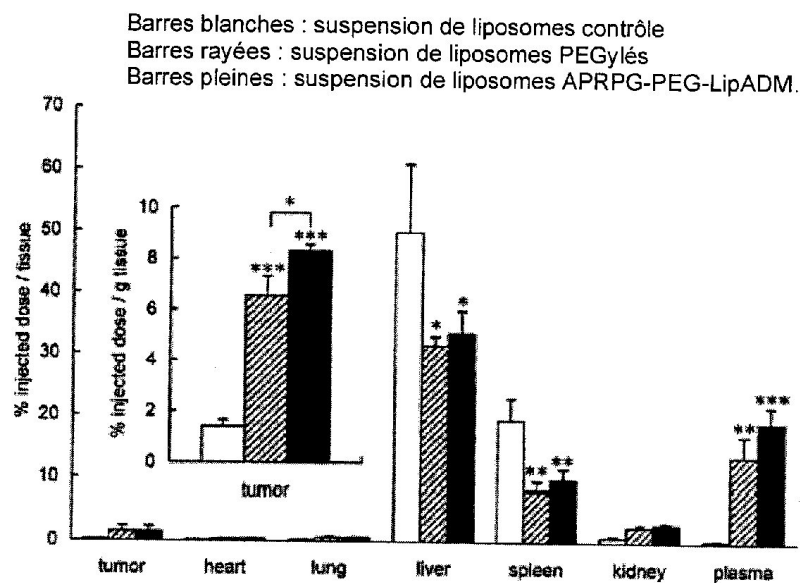
Proposez un autre agent de couplage.

7c/ Comment s'appelle le réactif **B** ?

7d/ Comment le composé DSPE-PEG-APRPG est-il inclus dans les liposomes ?

En vous basant sur sa structure, évaluez ses propriétés physico-chimiques (hydrophilie, solubilité...).

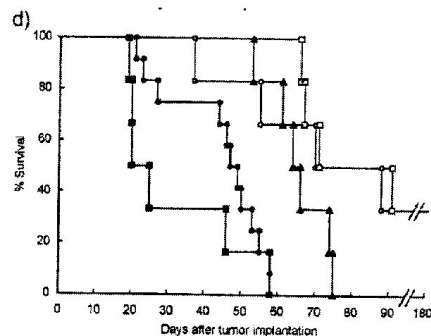
8/ La figure suivante représente la distribution de différentes suspensions de liposomes radiomarqués au bout de 24 heures.



Que pouvez-vous conclure de cette figure ? (2 pts)

9/ Voici la figure 5d de cette publication.

■ Carré plein : ADM libre
● Cercle plein : 0,3 M glucose.
▲ Triangle plein : LipADM
(liposomes remplis d'Adriamycine)
○ Cercle creux : PEG-LipADM
□ Carré creux : APRPG-PEG-LipADM



9a/ A quoi sert l'injection de glucose 0,3 M ? (0,5 pts)

9b/ Commentez ces résultats (principe, méthodologie et conclusion) (1,5 pts).