

Synthèse et étude des analogues de BIM-23052 : Vers une nouvelle approche en Thérapie Ciblée du Cancer

Desislava Borisova

Département de chimie organiques
Université de Technologie Chimique et
Métallurgie (UCTM)
Sofia, Bulgarie

Dancho Danalev

Département de biotechnologie
Université de Technologie Chimique et
Métallurgie (UCTM)
Sofia, Bulgarie

Ivan Iliev

Département de chimie organiques
Académie des sciences en Bulgarie,
Sofia, Bulgarie

Tatyana Dzimbova

Département de chimie organiques
Académie des sciences en Bulgarie,
Sofia, Bulgarie

Tamara Pajpanova

Département de chimie organiques
Académie des sciences en Bulgarie,
Sofia, Bulgarie

Zara Zaharieva

Département de chimie organiques
Académie des sciences en Bulgarie,
Sofia, Bulgarie

Veronika Karadjova

Département de chimie organiques
Université de Technologie Chimique et
Métallurgie (UCTM)
Sofia, Bulgarie

Tsvetelina Foteva

Département de biotechnologie
Université de Technologie Chimique et
Métallurgie (UCTM)
Sofia, Bulgarie

Emilia D. Naydenova

Département de chimie organiques
Académie des sciences en Bulgarie,
Sofia, Bulgarie

Veronika Karadjova

Département de chimie organiques
Université de Technologie Chimique et
Métallurgie (UCTM)
Sofia, Bulgarie

Résumé — Les avancées en oncologie mettent en évidence l'importance de développer des agents thérapeutiques combinant efficacité et sélectivité. Cette étude présente la synthèse, l'évaluation biologique et la modélisation moléculaire de nouveaux analogues de BIM-23052, un peptide à haute affinité pour les récepteurs somatostatiniques (SSTRs). Ces bioconjugués, enrichis en groupes fonctionnels innovants tels que l'acide caféique, la naphthalimide et le tripeptide Arg-Gly-Asp, montrent un potentiel significatif en tant qu'agents anticancéreux. Les résultats démontrent une corrélation entre l'énergie de liaison aux récepteurs SSTR et l'activité antiproliférative, ouvrant ainsi la voie à des thérapies plus ciblées et efficaces.

Mots-clés — peptide, synthèse, somatostatine, cancer

I. INTRODUCTION

Le cancer demeure une cause majeure de mortalité dans le monde, malgré les progrès notables en chimiothérapie et immunothérapie. Cependant, ces traitements souffrent d'un manque de sélectivité, entraînant des effets secondaires graves. Les analogues peptidiques tels que BIM-23052, un ligand des récepteurs de la somatostatine, représentent une approche prometteuse pour cibler spécifiquement les cellules tumorales. En modifiant leur structure chimique par l'ajout de pharmacophores tels que l'acide caféique, la naphthalimide et le tripeptide Arg-Gly-Asp, nous avons cherché à améliorer leur efficacité et leur stabilité.

II. METHODOLOGIE

A. Synthèse en phase solide (SPPS)

Les bioconjugués ont été synthétisés par une méthode standard de synthèse peptidique en phase solide utilisant la stratégie Fmoc. Les structures obtenues incluent trois variantes :

- Caf-D-Phe-Phe(4-F)-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH₂,
- Npht-Gly-D-Phe-Phe(4-F)-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH₂,
- Arg-Gly-Asp-D-Phe-Phe(4-F)-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH₂.

B. Évaluation biologique

Les tests cytotoxiques et antiprolifératifs ont été réalisés sur des lignées cellulaires humaines MCF-7 (cancer du sein, ER⁺), MDA-MB-231 (cancer du sein triple négatif) et MCF-10A (cellules

épithéliales mammaires normales). Les IC₅₀ ont été déterminées à l'aide d'essais MTT et NRU.

C. Modélisation moléculaire

Les interactions ligand-récepteur ont été explorées par des simulations de docking avec les sous-types SSTR1-SSTR5. Les énergies de liaison ont été corrélées avec les résultats biologiques pour identifier les mécanismes d'action.

III. RESULTATS ET DISCUSSION

Les résultats indiquent que les modifications structurales apportées à BIM-23052 améliorent sa sélectivité et son activité biologique. Cependant, la stabilité hydrolytique reste un défi, en particulier pour Npht-Gly. L'introduction de pharmacophores comme RGD augmente l'affinité pour SSTR2, un récepteur clé pour les thérapies anticancéreuses. La modélisation moléculaire corrobore les résultats expérimentaux en montrant une corrélation positive entre l'énergie de liaison et l'activité antiproliférative.

A. Activité Cytotoxique

Les trois bioconjugués étudiés ont été évalués pour leur activité cytotoxique sur les lignées cellulaires MCF-7, MDA-MB-231 et MCF-10A.

- **Npht-Gly-D-Phe-Phe(4-F)-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH₂** : Présente une IC₅₀ de 237,5 µM pour MCF-7 et montre une faible cytotoxicité sur les cellules normales MCF-10A (IC₅₀ = 622,9 ± 23,91 µM). Cela confère à ce bioconjugué un indice de sélectivité (IS) de 2,62, le plus élevé parmi les composés testés.
- **Caf-D-Phe-Phe(4-F)-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH₂** : Montre une cytotoxicité modérée sur MCF-7 avec une IC₅₀ de 641,2 µM, mais bénéficie d'une meilleure stabilité hydrolytique.
- **Arg-Gly-Asp-D-Phe-Phe(4-F)-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH₂** : Affiche une IC₅₀ de 480,6 µM pour MCF-7, avec un bon équilibre entre activité et stabilité.

Les tests sur la lignée triple négative MDA-MB-231 révèlent une faible activité antiproliférative pour tous les composés,

suggérant que les récepteurs ciblés sont moins exprimés dans ces cellules.

B. Activité Antiproliférative

Les tests antiprolifératifs montrent que les bioconjugués inhibent la croissance cellulaire des lignées tumorales de manière dose-dépendante. Le composé Npht-Gly est particulièrement efficace sur les cellules MCF-7, mais moins sur MDA-MB-231. La différence d'activité est attribuée à la distribution des récepteurs SSTR dans ces lignées.

- La sélectivité du composé Npht-Gly envers MCF-7 (IS = 2,62) démontre son potentiel en tant qu'agent thérapeutique ciblé.

C. Modélisation Moléculaire

Les simulations de docking ont évalué l'interaction des bioconjugués avec les récepteurs somatostatiniques SSTR1-SSTR5 :

- **Npht-Gly** montre une affinité maximale pour SSTR3 avec une énergie totale de liaison de -264,18 kJ/mol. Cette forte interaction pourrait expliquer son activité cytotoxique accrue.
- **Arg-Gly-Asp** se distingue par sa liaison efficace à SSTR2 (-215,16 kJ/mol), ce qui en fait un candidat prometteur pour des études futures ciblant spécifiquement ce récepteur.
- **Caf** affiche une meilleure interaction avec SSTR1 et SSTR4, bien que ces récepteurs soient moins exprimés dans les lignées tumorales étudiées.

D. Stabilité Hydrolytique

La stabilité hydrolytique des bioconjugués a été examinée dans des conditions de pH variées (2,0, 7,4 et 9,0).

- **Npht-Gly** est le moins stable, se dégradant rapidement sous des conditions physiologiques. Cette limitation pourrait restreindre son utilisation clinique sans optimisation structurelle.
- **Caf** et **Arg-Gly-Asp** ont montré une meilleure stabilité, ce qui les rend plus viables pour un développement ultérieur.

1. Corrélation entre les Énergies de Liaison et l'Activité Biologique

Les résultats de la modélisation moléculaire mettent en évidence une corrélation significative entre les énergies de liaison des bioconjugués et leur activité antiproliférative. Les bioconjugués ayant une énergie de liaison plus faible (par exemple, Npht-Gly avec SSTR3) affichent une meilleure activité biologique. Cela souligne l'importance de cibler les récepteurs somatostatiniques spécifiques pour optimiser l'efficacité thérapeutique.

2. Sélectivité et Toxicité

Le composé Npht-Gly présente une sélectivité élevée envers les cellules tumorales MCF-7, mais sa stabilité limitée pose un défi. En revanche, Arg-Gly-Asp combine une activité modérée et une stabilité supérieure, ce qui le rend plus adapté pour des applications cliniques.

3. Perspectives Thérapeutiques

L'étude démontre que l'introduction de pharmacophores supplémentaires, tels que RGD, améliore la spécificité et l'efficacité des analogues de la somatostatine. Cependant, l'instabilité hydrolytique des composés comme Npht-Gly devra être corrigée par des modifications structurelles ou des systèmes de délivrance adaptés.

CONCLUSIONS

Ces résultats montrent le potentiel des analogues de BIM-23052 en tant qu'agents anticancéreux. L'optimisation de leur stabilité hydrolytique et leur évaluation dans des modèles précliniques pourraient accélérer leur développement en tant que médicaments. Les prochaines étapes incluront la modification des structures pour améliorer la biodisponibilité et des études de toxicité in vivo pour confirmer leur innocuité.

REMERCIEMENTS

Nous exprimons notre profonde gratitude au **Fonds National de la Recherche Scientifique de Bulgarie** pour le financement de ce projet dans le cadre du contrat DN-19-17. Nous remercions également l'Université de Technologie Chimique et Métallurgie et l'Institut de Biologie Moléculaire « Acad. Roumen Tsanev » pour leur soutien logistique et scientifique. Nos remerciements vont aussi aux collaborateurs et équipes impliquées pour leur dévouement et leur expertise technique. Enfin, nous remercions les comités scientifiques des symposiums pour l'opportunité de présenter ces travaux dans le cadre de forums internationaux.

REFERENCES

- [1] Danalev, D., et al. (2020). "Synthesis, in vitro biological activity, hydrolytic stability and docking of new analogues of BIM-23052 containing halogenated amino acids." *Amino Acids*, 52, 1581–1592. DOI: 10.1007/s00726-020-02915-3.
 - [2] Danalev, D., et al. (2021). "Synthesis, anticancer activity, docking calculations and hydrolytic stability studies of bioconjugates of monofluorinated analogue of BIM-23052." *Protein & Peptide Letters*, 28, 123–134. DOI: 10.2174/0929866529666220530085836.
 - [3] Lipinski, C. A. (2001). "Drug-like properties and the development of chemical libraries." *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46, 3–26. DOI: 10.1016/S0169-409X(00)00129-0.
 - [4] Tomczyk, M. M., et al. (2018). "Structure-activity relationships of 1,8-naphthalimide derivatives as anticancer agents." *Journal of Medicinal Chemistry*, 61, 455–468. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b01182.
 - [5] Wolfenden, R. (2007). "Interactions of amino acids with water: A simple model for understanding the effects of solvation on protein structure and function." *Journal of General Physiology*, 129(5), 357–362. DOI: 10.1085/jgp.200709743.
 - [6] Tao, P., et al. (1999). "Prediction of logP values for amino acids and peptides." *Journal of Molecular Modeling*, 5, 189–195. DOI: 10.1007/s008940050118.
 - [7] Danalev, D., Borisova, D., et al. « Synthesis, anticancer activity, docking calculations and hydrolytic stability studies of bioconjugates of monofluorinated analogue of BIM-23052. » *Protein & Peptide Letters*, 2021. DOI: 10.2174/0929866529666220530085836.
 - [8] Danalev, D., Borisova, D., et al. « Synthesis, in vitro biological activity, hydrolytic stability and docking of new analogues of BIM-23052 containing halogenated amino acids. » *Amino Acids*, 2020, 52, 1581–1592. DOI: 10.1007/s00726-020-02915-3.
 - [9] Pagliacci, M.C., et al. « Inhibition of human breast cancer cell (MCF-7) growth in vitro by the somatostatin analog SMS 201-995: Effects on cell cycle parameters and apoptotic cell death. » *Endocrinology*, 1991, 129(5), 2555–2562. DOI: 10.1210/endo-129-5-2555.
 - [10] He, Y., et al. « The antiproliferative effects of somatostatin receptor subtype 2 in breast cancer cells. » *Acta Pharmacol. Sin.*, 2009, 30(7), 1053–1059. DOI: 10.1038/aps.2009.59.
 - [11] Jaber, S., et al. « Synthesis and biological studies on (KLAKLAK)2-NH2 analog containing unnatural amino acid β -Ala and conjugates with second pharmacophore. » *Molecules*, 2021, 26(23), 7321. DOI: 10.3390/molecules26237321.
 - [12] Tomczyk, M.D., et al. « 1,8-Naphthalimide based DNA intercalators and anticancer agents. A systematic review from 2007 to 2017. » *Eur. J. Med. Chem.*, 2018, 159, 393–422. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.09.055.
 - [13] Kahan, Z., et al. « Inhibition of growth of MX-1, MCF-7-MH and MDA-MB-231 human breast cancer xenografts after administration of a targeted cytotoxic analog of somatostatin, AN-238. » *Int. J. Cancer*, 1999, 82(4), 592–598. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0215(19990812)82:4<592::AID-IJC20>3.0.CO;2-0.
- Marinov, M.N., et al. « Synthesis, characterization, quantum-chemical calculations and cytotoxic activity of 1,8-naphthalimide derivatives with non-protein amino acids. » *Anticancer Agents Med. Chem.*, 2019, 19(10), 1276–1284. DOI: 10.2174/1871520619666190307115231.