

Récentes avancées dans le traitement ciblé du cancer à partir des nanotechnologies

Publié le vendredi 19 juillet 2013

Voir en ligne : <https://www.france-science.org/Recentes-avancees-dans-le.html>

Aux Etats-Unis, le domaine des nanotechnologies, fortement soutenu par l'Initiative Nationale sur les Nanotechnologies (NNI) [1], est l'un des domaines scientifiques les plus prolifiques en termes de découvertes. De par sa nature pluri- et inter-disciplinaires, les nanotechnologies touchent tous les domaines scientifiques. Dans la médecine, les avancées vont bon train et concernent des spécialités aussi diversifiées que la recherche sur des cellules souches, la détection de virus ou le traitement de la dépendance à la nicotine. Dans le cas particulier du cancer, l'utilisation des nanoparticules est en train de révolutionner les méthodes de dépistage, de diagnostic et de traitement de la maladie. Plusieurs institutions de recherche américaines, dont l'Institut National du Cancer (NCI) [2], ont reporté ces derniers jours diverses études révélant de nouvelles approches pour le traitement ciblé du cancer grâce à l'utilisation de nanoparticules.

Le traitement ciblé consiste à transporter directement des molécules actives jusqu'à un élément biologique particulier (la cible). Du fait de la grande sélectivité de cette méthode - distinction entre cellules saines et malades -, elle permet de s'affranchir du délai d'attente nécessaire pour que le médicament diffuse dans tout le corps, et surtout, d'optimiser et réduire la dose de médicament absorbée, d'où une forte diminution des effets secondaires indésirables. En effet, bien souvent, les molécules actives sont aussi toxiques pour l'organisme. Les nanoparticules s'avèrent être d'excellents candidats pour véhiculer ces molécules actives dans le système vasculaire jusqu'à la cellule cible. Dans le cas du traitement contre le cancer, différentes voies ont été explorées récemment aux Etats-Unis. On y retrouve la voie "classique" de l'administration ciblée à une tumeur cancéreuse de médicaments, mais également des voies alternatives comme la stimulation du système immunitaire ou la privation de nutriments.

Approche classique : tuer directement les cellules tumorales

Des "nanotrains" pour cibler et tuer spécifiquement chaque type de tumeur

Des chercheurs de l'Université de Floride [3] ont développé ce qu'ils appellent des "nanotrains ADN", capables de transporter les agents actifs anti-cancer dans l'organisme pour les délivrer spécifiquement au niveau des tumeurs. Ces nanotrains permettent de transporter de fortes doses de médicaments à moindre coût. Ils sont réalisés en mélangeant de petits fragments d'ADN dans un milieu liquide, ce qui permet d'obtenir la structure unique du nanotrain : un fragment "locomotive" qui repère la cible biologique et des fragments "wagons" pouvant transporter de grosses quantités d'agents actifs. Deux types d'agents actifs sont chargés dans ces wagons : les agents anti-cancer mais aussi des agents pour la bio-imagerie, permettant d'observer en temps réel la destruction de la tumeur grâce à la mesure de la lumière fluorescente qu'ils émettent une fois déversés. L'intérêt de cette approche est qu'elle permet de cibler différents types de cancer en utilisant les biomarqueurs et "sondes ADN" adaptées pour l'identification de chaque type de tumeur. Les résultats de l'étude montrent que cette approche est plus efficace que l'injection intraveineuse directe des agents anti-tumoraux. De plus, les effets toxiques sont limités grâce à la haute sélectivité des nanotrains. L'équipe cherche maintenant à optimiser le dosage sur des modèles de souris pour différents types de cancer : leucémie, cancer du poumon, cancer du foie et cancer du sein.

Une combinaison gagnante nanoparticule-anticorps pour le traitement ciblé du cancer du sein

Deux chercheurs de l'Institut de Technologie de Californie (Caltech) [4], ont réalisé un assemblage très prometteur pour le traitement ciblé du cancer du sein : ils ont associé dans la même nanoparticule deux agents anti-cancer, l'herceptin et la camptothécine, afin d'en combiner les atouts, tout en s'affranchissant de leurs inconvénients. Ainsi, l'ajout de la camptothécine permet d'éviter le phénomène de résistance progressif

souvent observé chez les patients traités à l'herceptin seule. Par ailleurs, le transport par la nanoparticule permet de s'affranchir des inconvénients de non solubilité et toxicité associés à la camptothécine, tout en optimisant l'absorption par les cellules tumorales des deux agents actifs. Les expériences réalisées sur les souris de laboratoire ont montré des résultats impressionnants, avec disparition totale des tumeurs neuf jours après une injection unique. A la fin des six semaines d'études, les animaux n'avaient toujours pas redéveloppé de tumeur.

Progrès pour le traitement du cancer du cerveau

Dans le cas du cancer du cerveau, les thérapies actuelles sont très limitées à cause d'une défense biologique du cerveau, la barrière hémato-encéphalique, qui empêche les médicaments administrés par voie orale ou injection intraveineuse d'accéder à la tumeur. Par ailleurs, l'administration directe de ces médicaments dans le cerveau via un implant empêche d'atteindre les cellules tumorales qui ont migré. Des scientifiques de l'Université de Yale [5], Connecticut, et de l'Université de John Hopkins, Maryland, ont montré comment l'utilisation de nanoparticules permettrait de contourner ce problème pour transmettre les médicaments directement dans la tumeur cérébrale, et ce de façon graduelle afin d'assurer un traitement sur le long terme. En effet, la petite taille des nanoparticules leur permet de pénétrer les tissus du cerveau, elles ne sont pas bloquées par la barrière hémato-encéphalique. Les expériences sur des souris de laboratoire ont prouvé l'efficacité de cette approche, avec le cas de nanoparticules délivrant le médicament "DI". L'équipe compte passer prochainement au test clinique de phase I sur les humains. Par ailleurs, elle compte explorer les possibilités d'adapter les nanoparticules pour la délivrance d'autres types de médicaments dans le cerveau.

De nouvelles approches plus exotiques

"Affamer" les tumeurs via la destruction des vaisseaux sanguins environnants

Cette méthode consiste à détruire le réseau des vaisseaux sanguins qui alimente la tumeur, et ce jusqu'à sa disparition. Une équipe de l'Université de Minnesota [6] s'est intéressée au développement d'agents dont le rôle est de détruire les vaisseaux sanguins au voisinage des tumeurs ; plusieurs agents ont déjà prouvé leur potentiel. Cependant, ces derniers sont associés à de forts risques de toxicité. Une nouvelle approche proposée par l'équipe est alors d'utiliser des nanoparticules d'or pour transporter ces agents jusqu'à la tumeur, ce qui permet de réduire significativement les risques de toxicité. Après de premières expériences menées en laboratoire sur des souris, leur méthode vient maintenant de passer l'essai clinique de phase 1 sur les humains.

Cette méthode se fait en deux temps. Dans un premier temps, la tumeur est affaiblie par destruction des vaisseaux sanguins environnant, grâce au TNF- α (facteur de nécrose tumorale α), lequel est transporté dans des nanoparticules d'or afin d'en réduire les effets toxiques. Ensuite, une thérapie thermique ou une cryochirurgie est réalisée. Pendant le processus de destruction de la tumeur, une technologie standard d'imagerie par résonance magnétique permet de visualiser la destruction de la tumeur.

Booster le système immunitaire

Une autre méthode consiste à stimuler le système immunitaire pour combattre la tumeur. Ici aussi, c'est l'utilisation de nanoparticules pour le transport ciblé des substances actives qui fait le succès de l'approche. Partant du constat que les nanoparticules d'or sont naturellement absorbées par les macrophages, une équipe de chercheurs du "Baylor College of Medicine" [7], Houston, a cherché à les utiliser pour transporter de grosses quantités d'acides nucléiques jusque dans les tumeurs. En effet, ces acides nucléiques contiennent des segments répétés de CpG (Cytosine-phosphate-Guanine), connus pour leur capacité à réduire le blocage de l'activité immunitaire provoqué par les tumeurs. Cependant, ces acides ne sont efficaces qu'à forte dose, ce qui entraîne de forts risques de toxicité. L'utilisation des nanoparticules d'or permet de s'affranchir de ces effets secondaires nocifs. Les expériences menées sur des souris ont montré que les acides nucléiques ainsi transportés jusqu'aux macrophages provoquent l'activation des phagocytes, lesquels s'attaquent alors aux tumeurs. Le groupe de chercheurs s'intéresse à combiner cette approche avec plusieurs types de thérapies afin d'obtenir de meilleurs résultats.

Des chercheurs de l'Institut de Recherche Médical Sanford Burnham [8], Floride, proposent une toute autre

approche pour booster le système immunitaire. Leur étude révèle le rôle clé des cellules lymphocytes T-régulateurs (T-reg) dans la suppression de l'activité du système immunitaire. Le but de leur approche est donc de tuer spécifiquement ces cellules à l'intérieur des tumeurs.

Afin de distinguer les cellules T-reg comprises dans les tumeurs des cellules T-reg du reste de l'organisme, ils ont utilisé des nanotubes de carbone auxquels ils ont attaché une molécule ciblant spécifiquement une molécule dite "GITR", laquelle molécule est surexprimée par les cellules T-reg des tumeurs et absente des cellules T-reg du reste de l'organisme. Les agents permettant de tuer les cellules T-reg sont ainsi transportés dans ces nanotubes de carbone, et ciblent uniquement les cellules T-reg de la tumeur. C'est la première fois que la destruction de cellules T-reg est réalisée de façon sélective, un progrès prometteur pour l'avenir de tout type d'immunothérapie contre le cancer.

Pour en savoir plus, contacts :

- [1] Page d'accueil du "National Nanotechnology Initiative" (NNI) : <http://www.nano.gov/>
- [2] Page d'accueil du "National Cancer Institute" (NCI) : <http://www.cancer.gov/>
- [3] Article "Self-assembled, aptamer-tethered DNA nanotrains for targeted transport of molecular drugs in cancer theranostics", W. Tan et al, PNAS avril 2013 : <http://www.pnas.org/content/110/20/7998>
- Présentation de l'article sur le site nanowerk.org : <http://www.nanowerk.com/news2/newsid=31312.php>
- [4] Article "Single-Antibody, Targeted Nanoparticle Delivery of Camptothecin", H. Han and Mark E. Davis, Molecular Pharmaceutics, mai 2013 : <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/mp300702x>
- Présentation de l'article sur le site phys.org : <http://phys.org/news/2013-07-nanoparticle-antibody-equals-drug-delivery.html>
- [5] Article "Highly penetrative, drug-loaded nanocarriers improve treatment of glioblastoma", W. M. Saltzman et al., PNAS, mars 2013 : <http://www.pnas.org/content/110/29/11751>
- Présentation de l'article sur le site nanowerk.org : <http://www.nanowerk.com/news2/newsid=31119.php>
- [6] Article "Nanoparticle Delivered Vascular Disrupting Agents (VDAs) : Use of TNF-Alpha Conjugated Gold Nanoparticles for Multimodal Cancer Therapy', J. C. Bischof et al., Molecular Pharmaceutics, avril 2013 : <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/mp300505w>
- Présentation de l'article sur le site phys.org : <http://phys.org/news/2013-07-nanoparticles-disrupt-tumor-blood-tumors.html>
- [7] Article disponible gratuitement en ligne : "Gold Nanoparticle Delivery of Modified CpG Stimulates Macrophages and Inhibits Tumor Growth for Enhanced Immunotherapy", R. Drezek et al., PLoS ONE, mai 2013 : <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0063550>
- Présentation de l'article sur le site phys.org : <http://phys.org/news/2013-07-boosting-immune-therapy-cancer-nanoparticles.html>
- [8] Article "In Vivo Targeting of Intratumor Regulatory T Cells Using PEG-Modified Single-Walled Carbon Nanotubes", M. Bottini et al., Bioconjugate Chemistry, mai 2013 : <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/bc400070q>
- Présentation de l'article sur le site phys.org : <http://phys.org/news/2013-07-boosting-immune-therapy-cancer-nanoparticles.html>

Code brève

ADIT : 73608

Rédacteurs :

- Catherine Marais, Attachée scientifique adjointe - deputy-phys.mst@consulfrance-houston.org
- Christian Turquat, Attaché scientifique
- Retrouvez toutes nos activités sur <http://france-science.org>.