



**Ambassade de France à Washington
Mission pour la Science et la Technologie**

4101 Reservoir Road, NW, Washington DC 20007

Tél. : +1 202 944 6249

Fax : +1 202 944 6219

Mail : publications.mst@ambafrance-us.org

URL : <http://www.ambafrance-us.org>

Domaine	: Nanotechnologies – Médecine (Cancer)
Document	: Rapport d'études
Titre	: Le plan Nanotechnologie et Cancer du National Cancer Institute
Auteur(s)	: Roland Hérino, Attaché pour la Science et la Technologie, Consulat Général de France à Houston (Texas)
	:
Date	: 13 octobre 2005
Contact SST	: Roland Herino attache.science@consulfrance-houston.org
Numéro	: SMM05_090

Mots-clefs	: Nanotechnologies – Cancer - Centres d'excellence – Détection précoce – Imagerie médicale
Résumé	: Le National Cancer Institute (NCI), qui fait partie des National Institutes of Health, a mis en place à l'automne 2004 l'Alliance for Nanotechnology in Cancer pour mettre en œuvre un programme de recherche de 5 ans orienté sur l'exploitation des possibilités des nanotechnologies pour changer radicalement les méthodes de diagnostic, de traitement et de prévention du cancer. Ce programme doté de plus de 144 millions de dollars soutiendra des projets dont les objectifs sont bien définis et ciblés vers un produit. A la suite des premiers arbitrages de cet automne 2005, ce rapport décrit les domaines scientifiques sur lesquels le plan souhaite mettre l'accent et détaille les principaux axes de la stratégie mise en place

NB : Toutes nos publications sont disponibles auprès de l'Agence pour la Diffusion de l'Information Technologique (ADIT), 2, rue Brûlée, 67000 Strasbourg (<http://www.adit.fr>).

Le Cancer Nanotechnology Plan

National Cancer Institute – National Institutes of Health

L'Institut National du Cancer américain (NCI) a mis formellement en place le 13 septembre 2004 l'Alliance for Nanotechnology in Cancer, accompagnée d'un plan de 5 ans doté de 144,3 millions de dollars destiné à développer l'intégration des nanotechnologies dans la recherche bio-médicale pour la lutte contre le cancer. L'accent est mis sur le soutien d'efforts de recherche pluridisciplinaires pour développer de nouvelles techniques de détection et de localisation des signatures moléculaires du cancer à un stade très précoce et qui permettent aux médecins de savoir très tôt si une thérapie anti-cancer est opérante. Il s'agit aussi de développer des dispositifs qui soient capables de simultanément détecter et soigner des tumeurs.

La stratégie de ce programme repose sur 4 axes principaux : le développement de centres d'excellences (CCNEs : Centers of Cancer Nanotechnology Excellence), la mise en place d'un laboratoire national de caractérisation (le NCL, Nanotechnology Characterization Laboratory), la création de nouvelles équipes de recherche et le soutien à la création de plateformes technologiques.

Ce rapport décrit les domaines scientifiques sur lesquels le plan souhaite mettre l'accent et détaille les principaux axes de la stratégie mise en place.

Les domaines d'applications des nanotechnologies dans la lutte contre le cancer.

Imagerie moléculaire et détection précoce.

Les nanotechnologies peuvent avoir un important impact sur la façon dont les cliniciens peuvent détecter un cancer dans ses tous premiers stades. Des dispositifs extrêmement sensibles peuvent être élaborés à partir d'éléments nanométriques (comme des nanoleviers, nanofils, etc...) pour être capables de détecter les signaux moléculaires les plus subtils associés au développement d'un cancer. De nouveaux systèmes sont à l'étude pour permettre d'isoler sélectivement des molécules associées au cancer comme des protéines ou des peptides présents en très faibles concentrations dans le sang circulant ou dans le système lymphatique. Ainsi, des chercheurs ont déjà démontré la faisabilité de cette approche en détectant des protéines qui signalent la présence de tissus ovariens cancéreux.

Un autre domaine concerne la détection in situ de mutations et d'instabilités du génome. De nouvelles techniques in vitro s'appuyant sur les nanotechnologies permettent déjà l'analyse de variations génomiques induites par différents types de tumeurs et de distinguer des cellules malignes de cellules saines. Les nanopores sont utilisés comme séquenceurs en temps réel de l'ADN et les nanotubes paraissent intéressants pour la détection de mutations en microscopie électronique. On peut attendre de futurs travaux la mise au point de systèmes nanométriques permettant une différenciation précise et rapide entre différents types de tumeurs, information majeure aussi bien pour les chercheurs que pour les cliniciens. D'autres systèmes devraient permettre de nouvelles approches pour le contrôle en temps réel des facteurs de risque dus à l'environnement ou au style de vie. Ces informations sont importantes non seulement pour identifier les individus à risque, mais également comme premier pas d'études complexes sur les interactions gène-environnement et leurs conséquences sur le développement ou la résistance au cancer.

Imagerie in vivo

Un des besoins les plus pressants de l'oncologie clinique est de disposer de méthodes d'imagerie qui permettent d'identifier des tumeurs les plus petites possibles, à l'échelle de 100000 cellules plutôt que du milliard. L'utilisation de nanoparticules permet d'espérer atteindre ce niveau de sensibilité en utilisant des agents de contraste plus efficaces et plus spécifiques. Ainsi, l'accrochage d'un dendrimère (polymère de forme sphérique et de taille nanométrique) à un agent de contraste utilisé en imagerie de résonance magnétique, comme le gadolinium, a pour effet de renforcer le signal d'un facteur 50. La fonctionnalisation biochimique du polymère peut permettre aussi d'augmenter la sélectivité de l'ancrage de l'agent sur une cellule cible.

Suivi de l'efficacité thérapeutique.

Les cliniciens et les patients doivent actuellement attendre plusieurs mois les premiers signes qu'un traitement agit. Ce délai fait que si le traitement échoue, la mise en place d'une nouvelle stratégie est retardée d'autant, ce qui diminue fortement ses chances de succès. Un autre effet négatif concerne les essais cliniques de nouveaux traitements, qui ne sont envisagés qu'après un échec de toutes les autres thérapies disponibles.

Avec le renforcement de la sensibilité des techniques d'imagerie et les possibilités de diagnostic ex vivo que peuvent apporter les nanotechnologies, on peut espérer déterminer plus rapidement, à l'échelle de quelques jours, si une substance thérapeutique est efficace ou non. L'injection de nanoparticules ciblées peut être aussi envisagée pour visualiser l'étendue d'une tumeur, et/ou détecter des métastases.

Thérapies multifonctionnelles.

L'utilisation de nanoparticules multifonctionnalisées peut permettre à la fois de cibler des tumeurs situées dans des parties du corps difficilement accessibles en raison de diverses barrières biologiques, et de délivrer localement de fortes doses d'un agent thérapeutique. Elle ouvre la voie à de nouvelles méthodes de soin, par exemple en permettant de chauffer très localement pour les détruire des cellules malignes en jouant sur l'absorption spécifique du rayonnement par les nanoparticules, ou encore en rendant possible l'administration de substances différentes, séquentiellement, de manière contrôlée et dans différentes parties du corps.

Prévention et contrôle.

Toutes les avancées possibles évoquées précédemment peuvent être très largement exploitées pour la prévention et le contrôle des cancers. Les résultats attendus des efforts du NCI en protéomique et en bio-informatique aideront les chercheurs à identifier les marqueurs de sensibilité au cancer ou de lésions pré-cancéreuses. Les nanotechnologies devraient ensuite permettre de développer des systèmes capables de signaler quand ces marqueurs apparaissent dans le corps et d'administrer des substances qui bloquent l'évolution maligne ou qui tuent les cellules potentiellement malignes.

Nouveaux outils pour la recherche.

Les nanotechnologies permettent de développer une large gamme de nouveaux outils, depuis le "nanolab on chip" pouvant contrôler et manipuler des cellules individuelles, jusqu'à des sondes capables de suivre le déplacements de cellules, voire de molécules, dans leur environnement biologique. Offrir de tels outils aux biologistes pour étudier, contrôler et modifier les différents systèmes qui sont dérégulés dans le processus du cancer et d'identifier les points stratégiques biochimiques et génétiques sur lesquels doivent se focaliser les nouvelles thérapies moléculaires fait partie des premiers objectifs. Les nanotechnologies peuvent ainsi se montrer parfaitement complémentaires aux autres plateformes technologiques, telles que la protéomique ou la bio-informatique, que le NCI soutient par ailleurs dans ses programmes.

La stratégie du Cancer Nanotechnology Plan (CNPlan).

La stratégie du plan du NCI est de financer prioritairement des projets avec des objectifs bien ciblés et bien cadrés en durée, qui aboutissent sur un produit défini, et qui s'intègrent dans les autres activités du NCI. Cela sous entend une collaboration entre les responsables du programme et les contractants pour mettre en forme les projets afin qu'ils prennent bien en compte ces différents aspects. Les principaux appels d'offre ont été lancés dans le premier trimestre de l'année 2005, mais la phase d'analyse des propositions n'est pas encore terminée, et il faudra attendre l'automne pour connaître les projets qui auront été retenus pour cette première année du plan.

Le NCI finance par ailleurs un programme de recherche en nanomédecine, mais très orienté sur les aspects fondamentaux et sur le plus long terme, alors que le CNPlan a pour vocation d'exploiter le plus vite possible les avancées permises par les nanotechnologies dans le traitement des cancers. Le rôle du NCI sera donc aussi d'assurer une bonne coordination entre les deux types de programmes.

Les financements du CNPlan concernent principalement quatre types d'actions, qui sont décrits ci-dessous.

Des centres d'excellence.

La première vise à développer sur le territoire des Etats-Unis quelques centres d'excellence (CCNEs pour Centers of Cancer Nanotechnology Excellence) qui doivent exploiter leur expertise en sciences physiques et en ingénierie comme bras de levier pour faire avancer nos connaissances en biologie du cancer. Le premier objectif de ces centres est d'intégrer le développement des nanotechnologies dans la recherche fondamentale et appliquée pour accélérer le passage à la recherche clinique. Les exigences pour chacun de ces centres sont qu'ils soient associés à une université ou centre de recherches en sciences physiques (physique, chimie, matériaux, mathématiques), qu'ils aient des capacités de bio-informatique avancée, et qu'ils aient des partenariats avec des opérateurs en technologie. Leur production devra porter sur le développement de technologies qui soient effectivement utilisées pour le traitement du cancer. Un comité coordonnera les activités de ces centres, facilitera les échanges de données et de techniques entre eux. Le développement de ces CCNEs va mobiliser plus de 60% du budget du Cancer Nanotechnology Plan (soit plus de 90 millions de dollars sur 5 ans). Les appels d'offre pour la création de ces centres ont été lancés au printemps 2005, et les résultats de cette campagne ont été rendus publics tout début octobre 2005.

Le projet prévoyait initialement la création de trois à cinq centres, mais face au nombre et à la qualité des propositions qui ont été soumises au NCI, c'est un ensemble de sept centres qui a été retenu, et qui recevra un soutien de 26,3 millions de dollars pour la première année. Il s'agit, dans l'ordre alphabétique de :

1 - Carolina Center of Cancer Nanotechnology Excellence, University of North Carolina, Chapel Hill, N.C. L'activité de ce centre qui associe le Lineberger Comprehensive Cancer Center à l'University of North Carolina sera focalisée sur la conception et la fabrication de nano-dispositifs innovants, multifonctionnels qui devront être testés "in vivo" sur des souris traitées comme modèles de cancer humain. Il devra également développer des outils à l'échelle nanométrique destinés à l'imagerie des tumeurs. Le centre s'intéressera plus particulièrement aux leucémies, lymphomes, myélomes, et aux cancers du cerveau, du sein, du colon et du poumon. Le responsable du centre est le Professeur Rudolf Juliano.

2 - Center of Nanotechnology for Treatment, Understanding and Monitoring of Cancer (NANO-TUMOR), University of California, San Diego (UCSD), Calif. NANO-TUMOR résulte de l'association de l'UCSD, du Moores UCSD Cancer Center, de UC-Riverside, du Bunham Institute, de Nanobionexus

et de cinq partenaires industriels : General Electric Company, Honeywell, Nanogen, Irvine Sensors Corporation, et Enterprise Venture Capital. Ce centre s'intéressera au développement de nano-plateformes multifonctionnelles capables de cibler les tumeurs et de libérer dans leur environnement immédiat des traitements et des nanocapteurs. Le centre sera plus orienté vers le cancer du sein et la leucémie. Son responsable est le Professeur Sadik Esener, du Department of Electrical & Computer Engineering de l'UCSD.

3 – Emory – Georgia Tech Nanotechnology Center for Personalized and Predictive Oncology, Atlanta, Ga. Ce centre qui associe le Emory University's Winship Cancer Institute, Georgia Tech et Nanoplex Technologies se consacrera au développement de nanoparticules bio-conjuguées (notamment quantum dots) pour l'imagerie moléculaire du cancer et les thérapies personnalisées. Ses spécialités sont les cancers du sein, de la prostate, du rein, du colon et des os. Le centre est dirigé par le Dr Shuming Nie et le Professeur Jonathan Simmons.

4 – MIT – Harvard Center of Cancer Nanotechnology Excellence, Cambridge, Mass. Administré par le MIT Center for Cancer Research, ce centre associe au MIT l'Université de Harvard, La Harvard Medical School, le Massachusetts General Hospital, et le Brigham and Women's Hospital. Son activité portera sur le développement de différents dispositifs nanométriques permettant la vectorisation de médicaments, le diagnostic, l'imagerie par méthode non invasive, et la détection à l'échelle moléculaire. Les recherches concerneront principalement les cancers de la prostate, du cerveau, des poumons, des ovaires et du colon. Les professeurs Robert Langer, du MIT, et Ralph Weissleder, de Harvard, partagent la direction de ce centre.

5 – Nanomaterials for Cancer Diagnostics and Therapeutics, Northwestern University, Evanston, Ill. Ce centre résulte d'un partenariat très fort entre Northwestern University et le Robbert Lurie Comprehensive Cancer Center, et regroupe des équipes fortement pluridisciplinaires de spécialistes en nanosciences, de biologistes du cancer et de cliniciens dont les objectifs sont de développer toute une gamme d'outils pour l'oncologie clinique à partir de nanomatériaux et de nanodispositifs. Les recherches porteront principalement sur les cancers des ovaires, du colon, du sein, de la prostate et le lymphome. Le centre sera sous la responsabilité du Professeur Chad Mirkin, Directeur du International Institute for Nanotechnology de Northwestern University.

6 – Nanosystems Biology Cancer Center, California Institute of Technology, Pasadena, Calif. Ce centre associe au Cal Tech l'Institute for System Biology, l'UCLA's Greffen School of Medicine, et le Jonsson Comprehensive Cancer Center. Les recherches seront orientées sur le développement et la validation d'outils pour la détection précoce du cancer qui permettent des mesures rapides et quantitatives de bio marqueurs du cancer, pour ensuite pouvoir utiliser ces outils pour évaluer précocement l'efficacité de différents traitements. Ce centre aura une activité plus focalisée sur les cancers de la prostate et des ovaires, sur le glioblastome et le mélanome. Le Professeur James Heath, Chemistry Department, sera l'animateur du centre.

7 – The Siteman Center of Cancer Nanotechnology Excellence at Washington University, St Louis, Mo. Il résulte d'une collaboration entre la Washington University, l'University of Illinois (Urbana-Champaign), le Alvin Siteman Cancer Center, et plusieurs start-up du secteur privé comme Kereos et Stereotaxis, et quelques sociétés multinationales comme Philips Medical System. L'activité se

concentrera sur le développement de nanoparticules pour l'imagerie "in vivo" et l'administration contrôlée de médicaments, ainsi que pour caractériser les interactions des nanomatériaux avec les cellules vivantes. Les spécialités du centre sont le cancer du sein et le mélanome. Le responsable du centre est le Professeur Samuel Wickline.

De nouvelles équipes de recherche.

Le deuxième axe stratégique du plan concerne le financement de programmes qui permettent de mettre en place de nouvelles équipes de recherche pluridisciplinaires, qui intègrent à la fois des médecins, des épidémiologistes et des ingénieurs formés en biologie du cancer et en nanotechnologies. Le programme soutiendra donc les propositions de stage de formation, les échanges de chercheurs, les séjours post-doctoraux. Dans un premier temps, le NCI utilisera les programmes de financement déjà existants, mais il souhaite développer des actions plus spécifiques pour favoriser la naissance de nouvelles équipes. Les bourses déjà en place s'adressent notamment à des scientifiques expérimentés qui souhaitent faire un changement majeur d'orientation thématique, ou qui souhaitent élargir leur champ d'investigation par l'acquisition de nouveaux équipements. Ces bourses seront utilisées pour permettre à des chercheurs spécialistes du cancer de travailler dans des laboratoires de pointe en nanotechnologies pour qu'ils puissent les intégrer à leur retour dans leur équipe d'origine, ou à l'inverse, pour financer des séjours d'un an de spécialistes en nanotechnologies dans des centres de recherche sur le cancer. Les autres programmes de soutien d'études postdoctorales seront utilisés pour permettre à de jeunes médecins cliniciens de séjourner dans des laboratoires focalisés sur l'utilisation des nanotechnologies. Les appels d'offre relatifs à ces différents soutiens viennent juste d'être lancés, et les premières attributions ne devraient pas se faire avant le début 2006.

Le programme vise également à développer des collaborations avec les autres agences fédérales, comme par exemple le Department of Defense, qui a ses propres programmes de recherche sur le cancer, ou encore le Department of Energy, qui met beaucoup de moyens dans la recherche biomédicale, ainsi que le NIST (National Institute of Standards and Technology) et la FDA (Food and Drug Administration). D'une manière générale, le développement de projets aux interfaces avec les autres agences fédérales impliquées dans la NNI (National Nanotechnology Initiative) sera encouragé.

Dans le cadre de ce même axe stratégique, on doit aussi mentionner l'accord entre le NCI et la NSF qui va permettre d'attribuer dans les 5 prochaines années 12,8 millions de dollars destinés à la formation de doctorants qui s'engagent dans une recherche pluridisciplinaire orientée sur l'exploitation des nanotechnologies pour le traitement du cancer. Cette action s'intègre dans le programme IGERT (Integrative Graduate Education and Research Traineeship) mis en place par la NSF dans l'objectif de catalyser un véritable changement culturel dans la formation supérieure, au niveau des étudiants, mais aussi des enseignants et des institutions, par le développement de nouveaux modèles de formation à la recherche qui permettent de dépasser le cloisonnement des disciplines traditionnelles. Quatre projets ont été retenus dans ce cadre, qui seront développés dans les centres de recherche sur le cancer de l'Université du Nouveau Mexique, du New Jersey Institute of Technology (en collaboration avec l'Université de Porto Rico), de Northwestern University et de l'Université de Washington.

Des plateformes technologiques.

Le troisième type d'action du plan prévoit la mise en place de plateformes technologiques qui répondent aux besoins spécifiques de la recherche sur le cancer, et dédiées par exemple aux méthodes d'imagerie in vivo permises par les nanotechnologies et aux systèmes de diagnostic précoce et d'évaluation rapide de thérapies. Le projet est de labelliser de 3 à 5 plateformes, qui seront financées par un contrat de trois ans sur un programme de développement technologique dont l'objectif doit être

orienté sur les applications cliniques de la recherche sur le cancer. Près de 7 millions de dollars seront consacrés dès 2005 à ces plateformes, mais il faudra attendre encore quelques semaines avant de savoir quels projets auront été retenus par le NCI.

Un laboratoire national sur les nanotechnologies.

Le quatrième axe stratégique est la mise en place d'un laboratoire dédié à l'étude des nanoparticules, dans le but de tester leur efficacité préclinique et leur toxicité, et donc d'accélérer la transition de la recherche de base en nano-biotechnologies vers les applications cliniques. Ce NCL (Nanotechnology Characterization Laboratory), installé sur le campus du NCI à Frederick (Maryland) a été développé en concertation avec le NIST (National Institute of Standards and Technology) et la FDA (Food and Drug Administration). Il joue un rôle clé dans le plan mis en place puisque situé entre la recherche fondamentale et les études cliniques. Dans les objectifs de ce laboratoire, il y a la standardisation des tests précliniques et des systèmes nanométriques afin de faciliter et accélérer les procédures d'examen des nouvelles thérapies et stratégies de traitement. Les équipements sont largement ouverts à la communauté des scientifiques, de l'université, de l'industrie ou des institutions gouvernementales, sur la base de la soumission d'un projet d'étude.

Conclusion.

Le plan du NCI pour développer les nanotechnologies dans l'étude et le traitement du cancer vise à franchir un certain de barrières, pas uniquement scientifiques, susceptibles de freiner l'utilisation des résultats de la recherche pour le traitement des malades. Il s'attache par la nature de ses programmes de financement à favoriser les collaborations multi-disciplinaires et à faciliter les relations entre les secteurs public et privés. Il met aussi l'accent sur la formation, notamment en soutenant différents types de stages pour favoriser la mobilité des chercheurs entre instituts de recherche et développer les interactions entre cliniciens et technologues. Le plan s'attaque aussi aux difficiles problèmes de standardisation et de régulation. Il y a encore très peu de standards en matière de nanotechnologies, ce qui risque de rendre beaucoup plus longues et coûteuses les procédures d'agrément de dispositifs nanométriques pour la recherche clinique : c'est là un des défis du NCI dans sa collaboration avec le NIST et la FDA que de proposer des bases scientifiques pour le test et l'agrément de nouvelles méthodes de diagnostic, d'imagerie ou de nouvelles thérapies basées sur les nanotechnologies.

Enfin, le plan se différencie des autres programmes soutenus par le gouvernement fédéral, que ce soit par la National Nanotechnology Initiative ou par les National Institutes of Health, par le fait qu'il est conçu pour soutenir des projets dont les objectifs sont bien définis et ciblés vers un produit, et qui proposent un calendrier d'avancement. L'objectif du plan pour les 3 premières années est de permettre d'accélérer des projets qui sont déjà en cours d'étude, et de catalyser le développement de produits qui soient mûrs pour une application clinique à court terme. La seconde période, de 3 à 5 ans, devrait voir aboutir des projets qui nécessitent de résoudre des problèmes biologiques et technologiques plus difficiles, mais qui sont novateurs sur la détection, le traitement et la prévention du cancer. L'objectif est qu'au bout de 5 ans, les efforts entrepris se concrétisent par de nouveaux produits pour les essais cliniques ou même pour une utilisation clinique.

Annexe :

La répartition des Cancer Centers du NCI sur le territoire des Etats-Unis

Le NCI a beaucoup investi pour développer et faire fonctionner un réseau national d'infrastructures pour la recherche sur le cancer, les Cancer Centers (en rouge). Les principaux instituts de recherche académique sur l'ensemble du territoire sont financés pour développer des programmes coordonnés de recherche interdisciplinaire sur le Cancer. L'Alliance for Nanotechnology in Cancer va pouvoir s'appuyer sur ce réseau. Le NCI soutenait déjà plusieurs projets de recherche sur les nanotechnologies avant même la mise en place du Cancer Nanotechnology Plan (en bleu). On trouvera sur cette carte la localisation des 5 centres de recherche du Department of Energy (en vert) qui offrent l'accès à la communauté scientifique à des moyens technologiques lourds.



- localisation des Cancer Centers soutenus par le NCI
- projets de recherche en Nanotechnologies soutenus par le NCI
- Nanoscale Science Research Centers du Department of Energy

Sites WEB

<http://www.nih.gov/>

<http://www.cancer.gov/>

<http://nano.cancer.gov/>

<http://ncl.cancer.gov/>

<http://nihroadmap.nih.gov/index.asp>

<http://imaging.cancer.gov/>

<http://www.nano.gov/>

<http://www.nsti.org/about/>

<http://www.nist.gov/>

<http://www.fda.gov/>

<http://www.energy.gov/engine/content.do>

<http://es.epa.gov/ncer/nano/>

National Institutes of Health

National Cancer Institute

NCI Alliance for Nanotechnology in Cancer

Nanotechnology Characterization Laboratory

National Institutes of Health Roadmap

NCI Cancer Imaging Program

National Nanotechnology Initiative

Nano Science and Technology Institute

National Institute of Standards and Technology

US Food and Drug Administration

US Department of Energy

US Environmental Protection Agency – Nanotechnology