

Auteurs: Louis-Martin Bettez-Tremblay, Alexandre Bouchard-Côté, Audrey Claveau, Francis Perron

Nanovéhicule anti-cancer

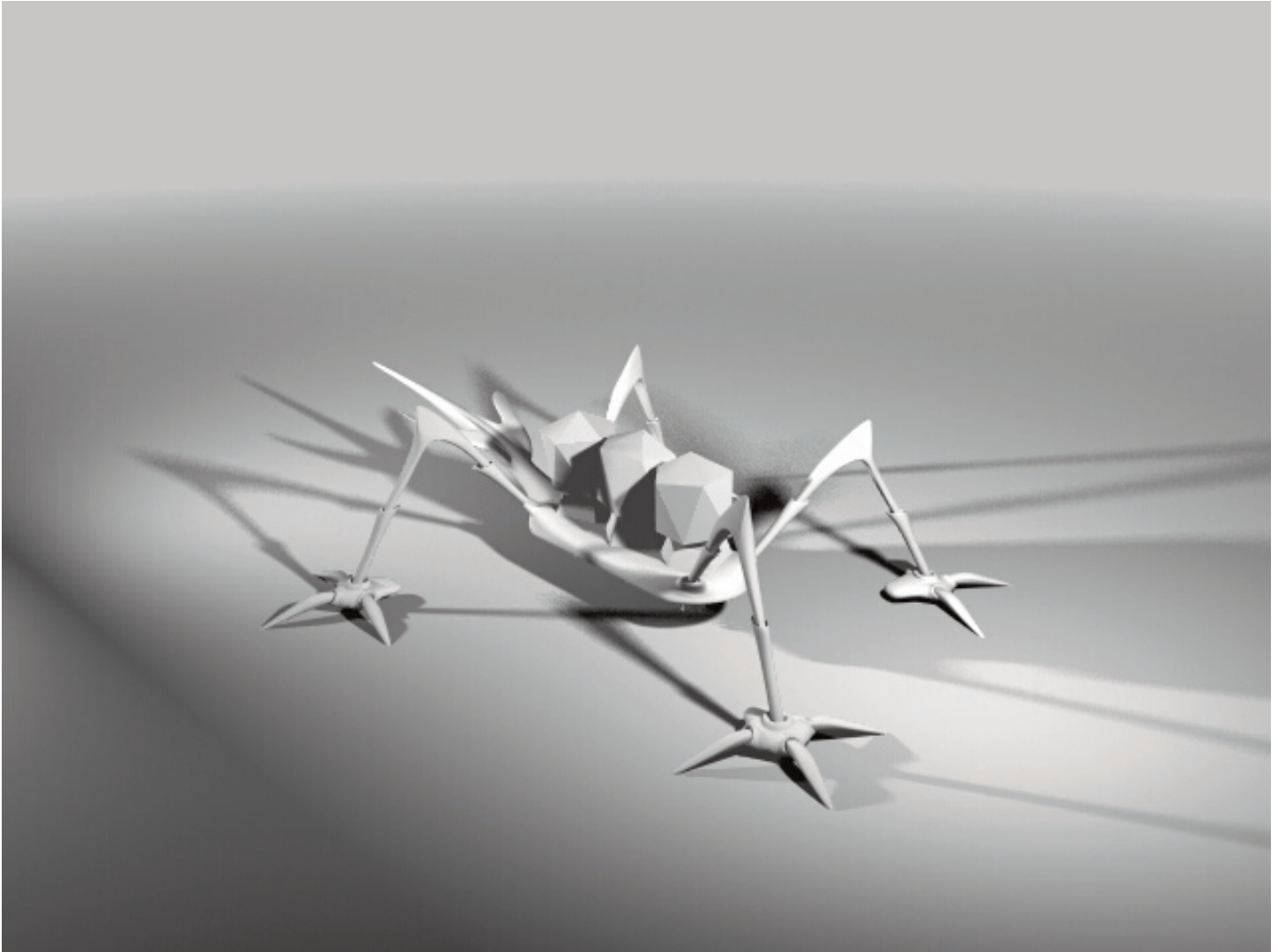


Table des matières

Table des matières	I
Liste des tableaux	II
Liste des figures	III
Introduction	1
Problèmes généraux concernant la nanofabrication	3
Inégalités d'incertitude et bruit thermique	3
Approximation de Born-Oppenheimer	4
Mouvement Brownien, dommages causés par les radiations	4
Techniques de nanofabrication	6
Nanomachines biotechnologiques versus artificielle	6
Construction par CVD et HAT	6
Machines de Von Neumann et autoassemblage	7
Caractéristiques et services centraux du nanorobot	8
Taille, forme et composition	8
Systèmes énergétiques	8
Informatique et communication	9
Le déplacement des nanovéhicules dans le corps humain	10
Reconnaissance d'une cellule cancéreuse	11
Qu'est-ce qu'une cellule cancéreuse?	11
Formation d'une tumeur cancéreuse	12
Reconnaissance et adhérence d'une cellule cancéreuse par une nanomachine	12
Destruction de la cellule cancéreuse	14
La chimiothérapie	14
La radiothérapie	15
La chirurgie	15
La solution proposée	15
La mise en place des éléments	16
La synthèse	16
La destruction par enzymes digestives	17
Conclusion	19
Bibliographie	21

Liste des tableaux

Tableau I - Propriétés exceptionnelles du diamant	8
Tableau II - Avantages et inconvénient de techniques de stockage d'énergie	8

Liste des figures

Figure 1 - Bras d'injection de lysozyme

16

Introduction

À l'heure actuelle, on sait qu'un Canadien sur trois recevra un diagnostic de cancer au cours de sa vie. Cette maladie est la deuxième cause de mortalité au pays et l'on prévoit que son incidence aura augmenté de 70% d'ici 2015. Caractérisé par une croissance anarchique de cellules anormales, le terme cancer regroupe plus de 100 maladies distinctes. Malgré les efforts considérables déployés dans les dernières décennies, près de la moitié des personnes touchées par le cancer en décèdent. La nanotechnologie est une science qui pourrait, à moyen ou à long terme, proposer une solution à cette croissance anormale des cellules humaines. Pour en arriver à cet objectif, des engins artificiels d'une taille inférieure à 4000 nm seront conçus et réalisés et ceux-ci comporteront des systèmes leur permettant de réparer ou détruire les cellules cancéreuses. Puisque ce champ de connaissances est encore plutôt vierge et que les réalisations pratiques impliquant les nanotechnologies sont peu nombreuses, les solutions proposées à la problématique s'appuieront sur les connaissances des membres du groupe de travail et sur les théories élaborées dans les dernières années par différents scientifiques. L'efficacité d'un nanovéhicule de diamant contenant de l'ARN messenger et voyageant dans le système sanguin sera vérifiée et étudiée sous différents aspects: sa capacité à reconnaître les cellules cancéreuses, son moyen de destruction de telles cellules, son aptitude à atteindre des sites désignés ainsi que les conditions nécessaires à sa construction.

Problèmes généraux concernant la nanofabrication

Jusqu'à tout récemment, l'humain ne pouvait mettre au point ses outils qu'en manipulant les atomes par dizaines de millions. La construction atome par atome amène des perspectives nouvelles mais aussi un cortège de problèmes, de défis et d'incertitudes à résoudre avant de voir apparaître les premiers nano-outils. Les règles avec lesquelles traiteront les ingénieurs construisant des nanomachines seront très différentes de celles qu'utilisent les ingénieurs qui bâtissent des ponts et des gratte-ciel. Il est par conséquent important pour commencer de vérifier qu'il n'y ait pas d'impossibilités théoriques insurmontables s'opposant à la fabrication de machines nanométriques.

Inégalités d'incertitude et bruit thermique

Les inégalités d'incertitude d'Heisenberg (on ne parle plus de «principe d'incertitude» car les inégalités d'Heisenberg peuvent être englobées dans un cadre plus large qu'est l'électrodynamique quantique) se présentent comme suit:

$$\Delta E = \frac{h \Delta \omega}{2 \pi}$$

$$\Delta p_x = \frac{h \Delta k_x}{2 \pi}$$

$$\Delta p_y = \frac{h \Delta k_y}{2 \pi}$$

$$\Delta p_z = \frac{h \Delta k_z}{2 \pi}$$

où p est la quantité de mouvement, h la constante de Planck, ω la fréquence angulaire, k le vecteur de propagation de l'onde relié par la relation de Fourier à la position r .

On peut interpréter cette inégalité ainsi: pour connaître avec plus de précision la position d'une particule, on doit «l'éclairer» avec des photons avec une plus faible longueur d'onde, des photons plus énergétiques donc. Ceux-ci exciteront donc plus la particule observée, modifiant d'autant plus sa vitesse, d'où l'inégalité entre la quantité de mouvement p et la position r . Au niveau macroscopique ces effets sont complètement négligeables, mais pour la nanomachine, certains avancent que ces incertitudes poseront un problème fondamental dans la conception de nanomachines.

Cependant, un examen rapide de la situation indique que les incertitudes d'Heisenberg en elles-mêmes ne peuvent pas empêcher l'assemblage de machines moléculaires puisque de grosses molécules complexes et stables ont déjà été observées expérimentalement (le meilleur exemple est l'ADN). Penchons-nous donc plutôt sur un point plus précis de la mécanique quantique qui pourrait faire obstacle: le bruit thermique.

Le bruit thermique, c'est-à-dire la vibration perpétuelle des atomes et molécules vient du fait qu'ils ont une température absolue non-nulle. Est-il possible de construire une nanostructure complexe dans ces conditions? Les recherches (Drexler, Nanosystems) semblent indiquer que oui, bien que le bruit thermique posera peut-être quelques difficultés conceptuelles. L'équation suivante relie le bruit thermique σ à l'incertitude de position:

$$\sigma^2 = \frac{k T}{k_s}$$

où k est la constante de Boltzmann, T la température absolue et k_s la rigidité de la molécule. On peut donc miser sur deux approches pour contrôler le bruit thermique: diminuer la température T ou augmenter la rigidité k_s . Avec des composantes nanométriques à base de diamants (nous justifierons l'emploi de diamants pour la conception de la nanomachine dans la section «Caractéristiques et services centraux de la nanomachine»), la rigidité k_s est d'environ 10 N/m (Drexler, Nanosystems), ce qui donne 0.02 nm de déviation standard à température ambiante et 0.01 nm à des températures cryogéniques. Nous sommes en dessous du rayon de Bohr ($a_0 = 0.53E-10$ m) ce qui implique qu'il n'y a pas de problèmes théoriques.

Approximation de Born-Oppenheimer

Au niveau atomique, les particules n'obéissent pas aux lois classiques de la physique mais plutôt à celles de la mécanique quantique. On doit résoudre des équations de Schrödinger pour déterminer les nombres quantiques d'une particule à un moment donné. Cependant, les équations de Schrödinger deviennent vite très difficiles à résoudre en terme de puissance de calcul de telle sorte qu'on est incapable actuellement de résoudre des systèmes plus complexe que ceux impliquant uniquement des atomes hydrogénéoïdes. Il est par conséquent difficile de construire des structures sur lesquelles on ne peut faire aucun calcul. Heureusement, l'approximation de Born-Oppenheimer nous vient en aide. Cette approximation est basée sur le fait que la masse du noyau d'un atome est plus lourde de 4 à 6 ordres de grandeurs par rapport à la masse des électrons. L'incertitude sur la position du noyau est donc d'autant plus petite que celle sur les électrons. Ce qui veut dire que bien qu'on doit toujours utiliser la mécanique quantique avec les électrons, on peut approximer raisonnablement la position et le mouvement du noyau (et de l'atome) avec des lois de mécanique classique.

Mouvement Brownien, dommages causés par les radiations

Le bombardement brownien continu de la nanomachine par les particule du fluide qui l'entoure sera

t-il aussi un problème surmontable? Selon Drexler, tout semble indiquer encore une fois qu'il n'y a pas d'obstacle insurmontables à ce niveau. En effet, en décrivant un composant nanomécanique comme un oscillateur harmonique plongé dans un gaz, Drexler note qu'«à l'équilibre, une molécule entrant en collision peut aussi bien absorber qu'émettre de l'énergie, et le bombardement moléculaire n'a donc pas d'effets sur l'amplitude de la vibration.» Et qu'en est-il des dommages causés par les radiations (les radiations peuvent, à des moments aléatoires, détruire des bonds intermoléculaires)? Drexler arrive aux mêmes conclusions, c'est-à-dire que pour une nanomachine d'environ 1 micron cubique comportant plusieurs milliards d'atomes, le taux de panne peut descendre aussi bas que quelques pourcents (et ce en considérant toutes les sources de radiation connues: thermique, photochimique, etc).

Nous n'avons donc vu aucun obstacle théorique dans les lois de la physique atomique s'opposant à la fabrication de nanomachines. Il était facile de prévoir cette conclusion puisque la vie sous toutes ces formes est basée sur des structures complexes autorépliquantes nanométriques. L'étape suivante, plus difficile, consiste à trouver des méthodes qui permettront de concevoir la nanomachine anti-cancer.

Techniques de nanofabrication

La fabrication de structures nanométriques présente un défi majeur puisque nos mains ainsi que la majorité de nos outils ne peuvent travailler sur des atomes que par groupes de plusieurs millions. Il s'agit donc de développer de nouveaux outils et de nouvelles techniques nous donnant le contrôle d'atomes individuels.

Nanomachines biotechnologiques versus artificielle

Deux chemins antagonistes peuvent nous mener à la nanotechnologie: utiliser les nanosystèmes déjà existants dans toutes structures vivantes et les modifier pour les adapter à nos besoins, ou encore concevoir des systèmes entièrement artificiels. L'avantage de la première méthode est qu'elle permet de récupérer beaucoup d'outils déjà développés par des milliards d'années d'évolution: systèmes de locomotion par microtubules, stockage de données par ADN, d'énergie par ATP, etc... Cependant, utiliser uniquement ces outils impliquerait de changer de paradigme en ingénierie. De plus, prévoir la manière dont une protéine se repliera en configuration tertiaire est un tâche demandant une puissance de calcul phénoménale, ce qui rendrait le travail des ingénieurs voulant modifier la fonction d'une protéine existante pratiquement impossible (tout au moins à moyen terme, une percée dramatique en informatique pourrait changer les cartes). À titre d'exemple, pour une protéine de seulement 100 acides aminés, il y a $5E47$ possibilités de conformation tertiaire. IBM construit actuellement un superordinateur (projet Blue Gene) d'une puissance inouï spécialisé dans l'étude de replis de protéines. Cet ordinateur, d'une puissance de calcul de 1 petaflop (l'équivalent de la puissance totale des 500 superordinateurs les plus performants existant présentement réunis), prendra tout de même environ 1 an pour analyser le repli d'une seule petite protéine. Nous emprunterons donc la voie de la nanotechnologie artificielle.

Construction par CVD (Chemical Vapor Deposition) et HAT (Hydrogen Abstraction Tool)

En 1959, lors de sa conférence historique sur la nanotechnologie («There's plenty of room at the bottom») qui marqua la naissance de cette discipline, Richard Feynman proposa de construire des «microbras» robotiques qui serviraient d'assembleurs universels de nanomachines. La conception de ce microbras est un défi majeur en nanotechnologie. Les techniques de Chemical Vapor Deposition, jumelés à des HAT, sont parmi les voies les plus prometteuses qui permettront peut-être la conception industrielle de nanomachines. Comme son nom l'indique, les techniques CVD consistent en une réaction entre un gaz (pour nos nanomachines à base de diamants, on prend du CH_4 avec de l'hydrogène en excès) et une surface solide, ce qui cause un dépôt sur la surface. Toutes les techniques CVD requièrent une méthode d'activation de la réaction. On peut utiliser pour ce faire des effets thermiques ou des plasmas. Ensuite, entre chaque couche d'atomes de carbone ajoutée, on prépare la construction des petits systèmes des nanomachines de la couche suivante en enlevant des atomes d'hydrogène aux points voulus. Cette dernière étape est particulièrement difficile, car la chimie traditionnelle n'offre aucun moyen de choisir le site à attaquer dans une réaction chimique. C'est à ce moment que le microbras intervient. La «main» de ce bras est un radical propynyl (C_3H_3). L'une des extrémités de ce bras est réactive avec l'hydrogène, l'autre est rattachée à une longue molécule qui forme l'avant-bras, lui-même rattaché à un dispositif de positionnement. Il est à noter que cette opération est faite sous

vide pour éviter des réactions inopinées.

Machines de Von Neumann et autoassemblage

On qualifie de Von Neumann toute machine capable d'autoréplication. Les ribosomes, les virus informatiques et les humains en sont des exemples. Il est évident que faire de notre nanomachine anti-cancer un engin autoproducteur de Von Neumann apporterait de nombreux avantages économiques. Les coûts de production d'un tel vaccin seraient presque nuls. Mais l'autoproduction comporte des difficultés majeures. Par exemple, n'oublions pas que la construction CVD doit se faire sous vide, condition difficile à remplir dans un corps humain. De plus, embarquer un HAT sur chaque nanomachine serait une tâche laborieuse. Cependant, utiliser uniquement les techniques traditionnelles de fabrication (qui ne sont pas basées sur l'autoproduction) rendrait la production à grande échelle du médicament nanotechnologique impensable. Nous opterons donc pour une méthode hybride: les nanomachines anti-cancer seront stériles, alors que les unités de production de ces dernières (celles qui comportent les unités HAT) seront autoproductrices. On procédera donc comme suit pour produire de manière industrielle les nanomachines: dans un conteneur sous vide, on installe d'abord des unités de production précurseurs. Celles-ci commencent par créer d'autres unités de production pour tapisser les parois du conteneur. Puis, on commence la production des nanomachines anti-cancer proprement dites. Celles-ci sont construites en sous-unités qui s'autoassemblent spontanément (comme des protéines). On extrait finalement les nanomachines pour les injecter aux patients.

Nous avons expliqué les grandes lignes d'une technique de nanofabrication plausible et probablement réalisable dans la première moitié de ce siècle. Établissons maintenant les caractéristiques générales de la nanomachine proprement dite et de ses sous-système centraux, soit les services informatiques, de communication et de production énergétique. Les sous-systèmes spécialisés (services de détection de cellules cancéreuses et de leur destruction) sont détaillés dans les sections subséquentes.

Caractéristiques et services centraux du nanorobot

Taille, forme et composition

Puisque notre nanomachine doit pouvoir se déplacer dans les plus petits interstices du corps humain, elle doit être au moins plus courte dans son plus long axe que les micro-capillaires humains, soit 4000 nm (pour les plus étroits). Nous tiendrons donc compte de cette contrainte lors de la conception des sous-systèmes de la nanomachine. Pour ce qui est de la forme, nous opterons pour la sphère puisque cette structure offre le double avantage de minimiser les interactions avec le milieu (et donc les risques de problèmes de biocompatibilité) et de faire la plus petite augmentation possible de viscosité du sang. Finalement, pour ce qui est de la composition, nous opterons pour le carbone en configuration cristalline (diamant), car cet élément offre une grande diversité de liaison (grâce à ces hybridation sp_3 , sp_2 et sp) et des propriétés exceptionnelles. Le fait que la vie ait aussi «adopté» massivement cet élément n'est pas une coïncidence.

Tableau I - Propriétés exceptionnelles du diamant et particulièrement utile pour la nanomachine anti-cancer

Biologiquement compatible
Plus grande valeur de conductivité thermique connue à température ambiante (facilite la dissipation thermique)
Semiconducteur entre 10-1E6 ohm cm (utile pour le nano-ordinateur embarqué)

Systèmes énergétiques

Comme toutes autres machines, le nanorobot devra être doté d'une source d'énergie. Nous ne ferons ici qu'un survol de certaines techniques possibles car les détails du système énergétique dépendront largement des limites encore mal connues des assembleurs et des règles de construction nanométrique qui ne sont comprises que partiellement pour le moment.

Comme méthodes de stockage de l'énergie, nommons les techniques mécaniques (ressorts, pendules moléculaires, etc.), chimiques et nucléaires. Les avantages et inconvénients de ces trois techniques sont inclus dans le tableau II. On considère que plus une source d'énergie est rentable plus le nombre de joules qu'elle produit par unité de volume est grand. On choisit une unité volumique plutôt que massique puisque les forces visqueuses dominent les forces inertielles et gravitationnelles à l'échelle nanométrique.

Tableau II - Avantages et inconvénient de techniques de stockage d'énergie

Technique	Avantages et inconvénients
Mécanique	Relativement simple à concevoir Peu rentable
Chimique	Bon compromis entre rentabilité et complexité de conception

Nucléaire	Difficile à concevoir à cause des problèmes de dissipation de la chaleur et des radiation (surtout pour la fusion nucléaire) Complexité des mécanismes en jeu Très rentable
-----------	---

Le stockage chimique de l'énergie semble donc une bonne solution, quoique la solution nucléaire (fusion muonucléaire notamment) pourra prendre le pas à plus long terme.

En plus de stocker l'énergie, il serait avantageux de faire une nanomachine qui puisse aussi extraire de l'énergie de son milieu. Par exemple, le corps contient une myriade de molécules à haut potentiel énergétique que le nanorobot pourrait récupérer et transformer en énergie. Les protéines et l'ATP seraient des molécules énergétiques par excellence, mais elles ne sont présentes que dans le cytoplasme cellulaire, ce qui complique leur extraction (n'oublions pas que la nanomachine reste en dehors des cellules). Par contre, des glucides et lipides feraient très bien l'affaire.

Informatique et communication

Afin de contrôler et de synchroniser ses sous-systèmes, de reconnaître les cellules cancéreuses et de les détruire, la nanomachine devra embarquer un nano-ordinateur et possiblement un système de communication permettant au médecin de stopper ou de modifier le traitement. Tout comme nous n'avons pas pu couvrir les détails des systèmes énergétiques, nous ne ferons ici aussi qu'une exploration sommaire des techniques de nano-informatique.

Bien que les ordinateurs mécaniques aient été abandonnés depuis longtemps, il est possible qu'on les voit réapparaître dans les premières nanomachines. Mais les nano-ordinateurs mécaniques n'auront rien de commun avec les systèmes primitifs construits par Pascal et Babbage. En effet, on déplacera des atomes individuels pour conserver et traiter l'information plutôt que des engrenages de bois ou d'acier comme c'était le cas avec les premiers ordinateurs mécaniques. Cependant, reste que le déplacement d'atomes est plus lent (limité par la vitesse du son dans le diamant) que le déplacement d'électrons (limité par la vitesse de la lumière), ce qui nous amène aux techniques électroniques.

Toute l'informatique actuelle est basée sur l'électronique. Malheureusement les transistors de type MOSFET (metaloxide semiconductor fieldeffect transistor), les plus utilisés de nos jours, mesurent au minimum 25 nm. On ne peut donc en placer seulement quelques milliers au maximum dans notre nanomachine, ce qui est très insuffisant. De plus, les transistors MOSFET ne peuvent pas être réduits de beaucoup car certains effets quantiques indésirables se manifestent et rendent tous calculs impraticables quand leur taille est trop petite. Cependant, d'autres techniques de construction de transistors sont à l'étude, comme les QD (Quantum Dot), les RTD (Resonance Tunneling Device) ou les SET (Single Electron Transistors), mais les détails de celles-ci dépassent le cadre de ce papier. Pour ce qui est de la communication, un dispositif électromagnétique ferait très bien l'affaire et sa construction ne poserait guère plus de problèmes conceptuels qu'un ordinateur nanométrique.

Le déplacement des nanovéhicules dans le corps humain

Pour combattre le cancer, les nanovéhicules doivent pouvoir atteindre les cellules cancéreuses. Il est donc important de trouver de méthodes d'injection, de propulsion et de direction appropriés au corps humain.

Les nanomolécules peuvent être transportées par le système cardiovasculaire chez l'être humain. Ce système draine l'ensemble des tissus puisqu'il apporte l'oxygène nécessaire à toutes les cellules du corps grâce aux globules rouges. Il est possible de faire circuler des nanomolécules par ce canal à condition que celles-ci aient une largeur inférieure à 4000 nm, soit le diamètre du plus petit capillaire sanguin. Des nanovéhicules injectés dans le système sanguin seraient donc diffusés dans l'ensemble du corps.

Lorsqu'il est arrivé dans le capillaire, le nanovéhicule dont les systèmes internes lui indiquent qu'il doit atteindre une cellule dans l'entourage immédiat doit pouvoir migrer au travers de la paroi sanguine. Pour se faire, celui-ci peut libérer une petite quantité d'un inhibiteur d'adhésion (tel le tétrapeptide RGDS) pour élargir l'espace disponible en deux cellules, s'y faufiller à l'aide d'un mouvement amiboïde et refermer l'issue à l'aide d'une protéine telle l'«endothelial growth inhibitor». Ainsi, le nanovéhicule adopterait un mode de fonctionnement s'apparentant à la diapédèse des globules blancs.

Une fois que la membrane du capillaire sanguin est franchie, le nanovéhicule doit se rendre à la cellule en voyageant dans le liquide extracellulaire. La distance restante à parcourir entre les cellules est maintenant faible, puisque à quelques exceptions près toutes les cellules du corps humain sont éloignées d'au plus 23 cellules (ou 50 microns) d'un capillaire sanguin. Entre la plupart de celles-ci, un espace d'au moins 20 nm est rempli de liquide extracellulaire. Dans les tissus les plus denses, tels les surfaces épithéliales de la vessie ou de l'intestin, la distance entre deux cellules est d'environ 2.5 nm. Un nanorobot ayant une largeur entre 500 et 4000 nm devrait donc avoir la capacité de se faufiller entre les cellules sans leur occasionner de dommages graves. Pour ce faire, il est possible de rompre temporairement les liens adhésifs qui lient les cellules entre-elles. Par exemple, les «spot desmosomes» sont des liens d'une longueur de 30 nm qui doivent être rompues pour que le nanovéhicule puisse passer. Une structure mobile apte à rompre et à rétablir ces liaisons doit donc être conçue pour se déplacer entre les cellules. Par exemple, un arrangement de petits bras moléculaires qui briseraient les liaisons au devant de la nanomachine et qui les rétabliraient après le passage de celle-ci serait une structure favorisant la mobilité des nanovéhicules.

Reconnaissance d'une cellule cancéreuse et adhérence de la nanomachine

Les trois premières étapes dans le processus de destruction d'une cellule cancéreuse par une nanomachine est la reconnaissance de la cellule anormale par la nanomachine et son adhérence à cette dernière afin qu'elle puisse exercer son moyen de destruction précisément en minimisant les effets sur les cellules saines environnantes. Un bref résumé sur les cellules et tumeurs cancéreuses précédera le moyen mis de l'avant pour la reconnaissance et l'adhérence.

Qu'est-ce qu'une cellule cancéreuse?

Une cellule cancéreuse est une cellule saine qui a subi des mutations génétiques, qui a été modifiée au niveau des gènes, principalement les gènes responsables du contrôle de la croissance. Les gènes sont portés par les molécules d'ADN qui constituent les chromosomes, dans le noyau cellulaire. Un gène s'exprime d'abord par la cellule qui crée une molécule d'ARN messager à partir de la séquence d'ADN qui correspond au gène, puis elle utilise les informations de l'ARN messager pour assembler des acides aminés et synthétiser ainsi la protéine codée par le gène. Lorsqu'un gène subit une mutation, cela signifie que sa séquence d'ADN a été modifiée ce qui peut entraîner une modification de la quantité ou l'activité de la protéine produite.

Deux classes de gènes en particulier sont importants dans le développement d'un cancer: les proto-oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs. Ces gènes régissent, coordonnent l'ensemble des réactions biochimiques du cycle cellulaire, donc du développement et de la division des cellules: les gènes proto-oncogènes sont responsables de la stimulation de la croissance, et les suppresseurs de tumeurs, de l'inhibition de la croissance. Les cancers voient le jour à cause des mutations subies par ces gènes, mutations qui provoquent une prolifération incontrôlée des cellules cancéreuses.

En effet, une mutation sur un proto-oncogène provoque souvent la transformation de celui-ci en oncogène, gène qui favorise le développement effréné des cellules en produisant soit la même protéine qu'à son état normal mais en quantité excessives, soit une forme hyperactive de cette protéine en quantité normale, tandis qu'une mutation sur un gène suppresseur de tumeur provoque le contraire: le gène arrête de produire la protéine inhibitrice ou rend la rend non fonctionnelle, la cellule ne reçoit donc plus de restrictions quant à sa croissance et elle peut proliférer librement.

Les cellules cancéreuses sont des cellules vagabondes qui envahissent tous les tissus. Les autres cellules normales restent à leur place dans le tissu dont elles font partie. Les molécules assurant l'adhérence intercellulaire (ancrage des cellules aux structures adjacentes) maintiennent les cellules à leur place; ces molécules sont absentes ou endommagées dans les cellules cancéreuses. À l'exception des globules blancs qui patrouillent dans l'organisme à la recherche des micro-organismes envahisseurs et des lésions tissulaires, toutes les autres cellules normales restent localisées dans le tissu dont elles font partie intégrante. Pour métastaser, les cellules cancéreuses doivent se détacher de leur site d'origine, envahir un vaisseau sanguin ou lymphatique, se laisser transporter par le sang jusqu'à un site éloigné et y établir une nouvelle colonie cellulaire. À chaque étape, elles doivent échapper à de nombreux contrôles, qui surveillent que les cellules sont bien à leur place.

La perte de l'adhérence cellulaire est une des premières étapes des mécanismes invasifs.

Quand la cellule cancéreuse a traversé la membrane basale qui la sépare du reste du tissu, elle rencontre une autre membrane basale, autour d'un vaisseau sanguin (il en a généralement à proximité, car les tumeurs en provoquent la formation pour assurer leur subsistance). Après avoir traversé cette seconde membrane basale et la couche de cellules endothéliales qui forment la revêtement interne du vaisseau, la cellule cancéreuse atteint le sang, et migre vers d'autres sites de l'organisme.

Formation d'une tumeur cancéreuse

Les cellules d'une tumeur sont issues d'une unique cellule, dont la division est devenue anormale bien avant que la tumeur ne soit détectée (généralement plusieurs dizaines d'années). La transformation maligne de cette cellule responsable de la tumeur survient en raison de l'accumulation de mutations dans certains de ses gènes. Ces gènes sont la clé des mécanismes responsables du cancer humain. Les tumeurs apparaissent quand plus d'une demi-douzaine de gènes participant au contrôle de la croissance cellulaire sont mutés. Des anomalies d'autres classes de gènes participeraient également à l'apparition de la malignité, en conférant un caractère invasif aux cellules tumorales; capables de migrer, elles envahissent alors tout l'organisme et fondent des métastases à distance de la tumeur initiale.

Reconnaissance et adhérence d'une cellule cancéreuse par une nanomachine

Pour que la nanomachine soit efficace, il est primordial qu'elle puisse détecter, reconnaître la cellule parmi les cellules saines qui est cancéreuse. Pour ce faire, il peut y avoir divers scénarios possibles, pour le présent travail, l'utilisation de sondes chimiotactiques sera préconisée.

Chaque type de cellule a une propre séquence d'antigènes de surface. D'autres antigènes de surface indique le statut de santé de la cellule, de l'organe parent, l'espèce d'animal et même l'identité exacte. Pour reconnaître une cellule, la nanomachine pourrait employer des sondes chimiotactiques sur sa surface extérieure, en nombre et en diversité suffisantes programmées pour reconnaître précisément les antigènes de la cellule visée. Ces sondes chimiotactiques seraient assez petites, de l'ordre de 100 nm² chacune et peut-être 10⁵ à 10⁷ nm² pour un arrangement qui détecterait complètement les cellules. À ce jour, les connaissances de ces antigènes est réduite mais grâce au Projet Génome nous aurons toutes les informations nécessaires dans un avenir rapproché. Les sondes chimiques peuvent être utilisées pour déterminer les caractéristiques chimiques d'une surface. Une couche faite d'un arrangement de récepteurs réversibles, probablement modifiables et artificiels pourrait être pressée contre la membrane cellulaire pour détecter la présence de ligands chimiques spécifiques. Si la spécificité de la couche de récepteurs est grande pour les ligands ciblés alors le degré de viscosité de la couche de récepteurs sur la membrane est une bonne mesure de la population de ligands cibles sur cette surface. L'adhésion moléculaire est expérimentée en microscopie de force chimique et en microscopie de force interfaciale. Les récepteurs pour beaucoup de ligands différents pourraient être montés sur des rotors mouvants ou ceintures ou employés comme outils interchangeable, ce qui laisse une sonde seule modifier sa spécificité ou sa sensibilité sous contrôle extérieur.

La spécificité antigénique existe pour les espèces, organes ou les types de cellules pour presque toutes les cellules qui impliquent 104 antigènes distincts. Il y a beaucoup d'antigènes spécifiques aux tumeurs, un fait qui est déjà exploité en chimiothérapie peptidique et qui peut être très utile pour les sondes chimiotactiques également. La sonde chimiotactique pourrait aussi être le moyen d'adhérence utilisé

par le nanomachine car puisque le degré de viscosité augmente avec le nombre de ligands chimiques cibles, on peut supposer que la viscosité serait assez grande pour tenir la nanomachine en place sur la surface de la cellule cancéreuse.

D'autres méthodes de reconnaissances auraient pu être efficaces:

On a identifié des marqueurs moléculaires qui révèlent l'origine d'une cellule (le tissu ou le type de tumeur), et l'on sait aujourd'hui détecter ces molécules par des techniques très sensibles, fondées sur la méthode d'amplification des gènes (PCR) ou sur l'emploi d'anticorps monoclonaux. Toutefois ces méthodes ne seraient pas idéales avec l'emploi d'une nanomachine

Destruction de la cellule cancéreuse

Une fois la cellule tumorale identifiée et que la nanomachine a pu se rendre au site d'action, alors la cellule se doit d'être détruite. Le processus de destruction de cellules tumorales propose déjà plusieurs choix existants, mais une solution nouvelle est adoptée pour le projet. Dans les thérapies déjà existantes, on retrouve la chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie qui sont les plus courantes. Une explication détaillée mais non exhaustive de ces principes sera donnée dans ce chapitre pour chacune des thérapies et une explication pourquoi il n'a pas été sélectionné sera donnée.

La nanomachine pourra contenir une certaine quantité ($\approx 6E9$ nm cube) de "munitions" pouvant détruire une cellule tumorale. Il faut ensuite trouver un moyen de détruire la nanomachine elle-même quand son usage sera terminé.

La chimiothérapie

La chimiothérapie est l'utilisation de produits chimiques qui attaquent la reproduction cellulaire. Une cellule normale est victime de l'inhibition de contact qui l'empêche de se reproduire en surnombre. Les cellules cancéreuses n'ont pas cette inhibition de contact. On retrouve trois formes de chimiothérapies: les poisons de fuseaux, les alkylants et les produits inhibiteurs.

Les poisons de fuseaux attaquent durant la mitose, empêchant la formation de fuseaux chromosomiques durant la métaphase. Les chromosomes sont alors incapables de s'aligner correctement, ce qui bloque la division cellulaire.

Les alkylants sont des composés qui se lient à des sites nucléophiles. Le brin d'ADN contient plusieurs sites nucléophiles sur chacune de ses bases (l'azote étant nucléophile) rendant ainsi l'alkylant aisément liable. Lorsqu'un alkylant se lie à une base azotée, le brin d'ADN est cassé, ce qui empêche la réplication efficace lors de la mitose suivante. Les principaux alkylants sont: la méchlorethamine, le cyclophosphamide, l'ifosfamide, le melphalan et le chlorambucil.

Les produits inhibant la formation d'ADN et d'ARN peuvent aussi être utilisés. L'asparaginase par exemple peut être utilisée (HOOCCHNHCHHONHH). Ceux-ci bloquent la synthèse du nouvel ADN durant la phase S de la cellule. Ce qui empêche la cellule de se reproduire.

La chimiothérapie est une technique très performante, cependant elle n'est pas à action spécifique. Elle attaque les cellules cancéreuses et les cellules saines. Également, il y a autant de traitements différents que de cancers différents. Cette forme de thérapie provoque beaucoup d'effets secondaires comme la perte de cheveux, la difficulté à mâcher ou de l'anémie. Ceci est due au fait que les cellules responsables par exemple de la digestion sont des cellules à haut taux de reproduction, comme les cellules tumorales.

Les raisons justifiant le refus d'utiliser la chimiothérapie:

- Action non-spécifique aux cellules tumorales
- Trop de traitements différents
- Effets secondaires déplaisants et multiples

La radiothérapie

La radiothérapie a fait son apparition dans les années 50. La thérapie consiste à exposer les cellules tumorales à des radiations (rayons-X ou rayons Gamma) de fortes intensités. On retrouve deux façons de traiter un patient à l'aide de la radiothérapie, soit par la voie interne ou externe.

La procédure externe consiste en un canon à radiations. Un accélérateur linéaire excite des électrons qui convergent sur une plaque de métal, et ensuite les émanations de rayons-X et gamma sont dirigées et adoptent une configuration physique adéquate selon la cible à irradier. Il existe deux types de radiothérapie externe, la radiothérapie conforme et la stéréotactique. Chacune ayant les mêmes résultats. Puisque ce rayon radioactif traverse la peau directement pour aller jusqu'à la tumeur, plusieurs cellules normales sont infectées durant l'opération. Et la dose de radiation nécessaire est très élevée pour aller en profondeur dans un patient. Cette façon de procéder nécessite plusieurs traitements succincts durant une période d'environ 2 semaines à raison de 5 fois par semaines voir plus.

Le traitement interne de la radiothérapie est plus performant mais tout aussi dangereux pour les tissus sains voisins à la tumeur. On injecte de petites quantités d'élément radioactif ayant une durée de vie relativement courte dans le tissu cancéreux. Les éléments les plus utilisés sont le radium, l'uranium et le cobalt-60. Le choix de l'élément dépend aussi du type de cancer. On retrouve également la brachythérapie qui consiste à inclure de l'iode-125 dans la tumeur pendant 1 an. Ce traitement nécessite une opération chirurgicale pour injecter une centaine de petites barres radioactives dans les tumeurs.

On ne retient pas la radiothérapie pour les raisons suivantes:

- Traitement trop long et trop exhaustif physiquement
- Le type de nanomachine développé ne convient pas du tout à ce procédé
- Présence d'effets secondaire déplaisant durant une période de temps

La chirurgie

La chirurgie consiste en l'ablation directe des tissus cancéreux, jusqu'à l'ablation d'un organe complet si la tumeur est trop grosse. La chirurgie est souvent utilisée en coopération avec la radiothérapie.

Cette méthode n'est pas retenue pour les raisons suivantes:

- Le type de nanomachine développé n'est pas adapté
- Risques de ne pas avoir détruit toutes les cellules infectées

La solution proposée

Il faut trouver un moyen de détruire une cellule cancéreuse qui s'exécuterait avec un minimum de ressources ainsi qu'un médium de destruction pour la nanomachine elle-même une fois ses «munitions» épuisées.

La solution proposée est la suivante. On utilise la nanomachine pour transporter et injecter de l'ARNm

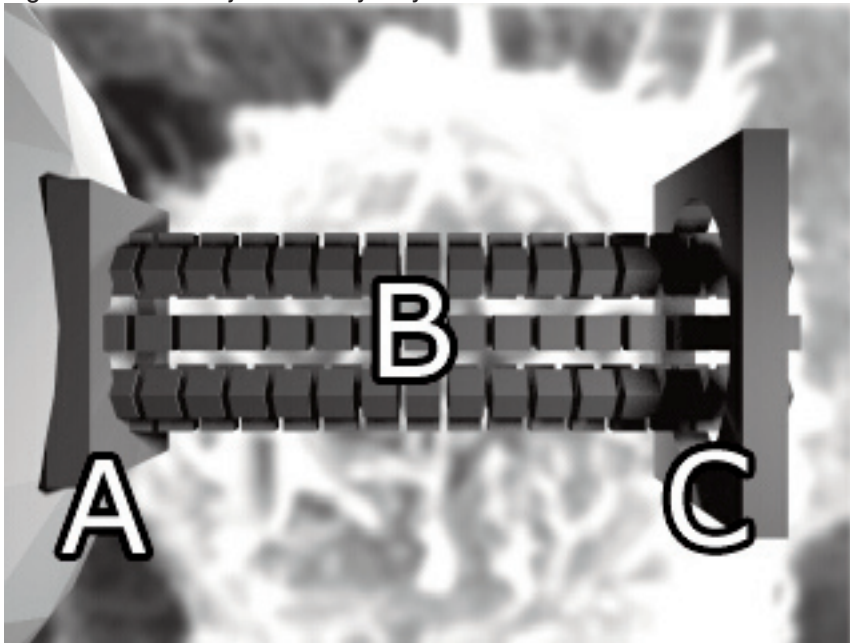
conçu in vitro. Ces nouvelles séquences d'ARNm, une fois dans le cytosol, seraient alors lues par des ribosomes présents dans le cytosol qui synthétiseraient alors des lysozymes en grande quantité. La cellule, alors sous l'action de trop de lysozymes, serait digérée.

La mis en place des éléments

La première étape dans le processus de destruction est d'abord de transporter les séquences d'ARNm de la nanomachine dans le cytosol de la cellule à détruire. Pour ce faire, on fixe sur la nanomachine un tube protéinique qui se déploie une fois que la nanomachine est fixée à la paroi cellulaire. Ce tube protéinique perce la paroi cellulaire tel un Bactériophage T4.

On fixe donc une protéine tubulaire (B) avec une structure fixatrice (A) pour lier le tube à la nanomachine. Au bout de ce tube, il faut une autre protéine fixatrice (C) pour fixer le tube à la cellule et contenir l'énergie nécessaire à l'injection. Les bras de la nanomachine s'accrochent sur la cellule et perforent la cellule avec le tube en exerçant une pression en direction de la cellule. Le principe ressemble beaucoup à celui d'un phage T4 qui injecte son ADN virale.

Figure 1 - Bras d'injection de lysozymes



La synthèse

Maintenant que les ARNm permettant de coder pour la synthèse de lysozymes sont dans le cytosol, on n'a plus qu'à attendre. Les ribosomes présents dans le cytosol lisent le brin d'ARNm et synthétisent les enzymes (lysozymes).

Pour s'assurer que les lysozymes soient produits directement dans le cytosol (c'est à dire que le lysozyme produit sera sans membrane de lipides pour le maintenir dans un environnement à faible pH), on prend soin de modifier la séquence d'ARNm envoyée dans la cellule en enlevant la séquence signal au préalable (durant la culture in vitro de l'ARNm). Ceci entraîne donc une production de lysozymes

directement dans le cytosol. Un lysozyme est presque inactif en milieu à pH neutre (7), c'est un mécanisme de défense cellulaire. En petite quantité, ces enzymes ne feront pas beaucoup de dégâts, mais lorsque la production atteint la quantité critique, alors la cellule commence tout de même à se digérer elle-même.

L'ARNm est fabriqué en laboratoire à partir de cellules humaines. On isole le chromosome 12. Sur le locus 4069 on retrouve la séquence codante pour le lysozyme humain. Cette séquence longue de 387 bases azotés (129 gènes) doit être modifiée pour changer toutes les bases thymine par des bases uraciles. Ceci a pour effet de rendre la séquence traductible par des ribosomes. On ajoute ensuite un triplet AUG (Méthionine) pour permettre l'amorce de la lecture. Cette amorce est nécessaire pour que les ribosomes entament la synthèse de l'enzyme. On se retrouve alors avec une chaîne de 130 codons prête à être injectée dans une cellule.

La destruction par enzymes digestives

Un des problèmes est que les lysozyme sont peu actifs en pH neutre (7), même avec une grande quantité de lysosomes, le pH nécessaire à leur bon fonctionnement (4-5) n'est toujours pas atteint. Les enzymes fonctionnent quand même, mais de façon moins performante, et en quantité suffisante, cela suffit à digérer la cellule.

Une fois la production amorcée, des enzymes de digestions sont produites en grande quantité puisque l'injection contenait une grande quantité d'ARNm codant. Les chiffres exacts étant inconnus, on suppose que ceux-ci sont conformes aux prédictions. On suppose également que les brins d'ARNm injectés seront compatibles et lus par la cellule et les ribosomes errant dans le cytosol.

Les parois cellulaires de la cellule sont alors «digérées» et la cellule s'effondre.

Le nombre de cellules détruites par chaque nanomachine dépend d'un calcul simple, mais les chiffres sont pour le moment inconnus encore.

Pour ce qui est de la nanomachine, une fois sa mission remplie, il reste à s'en débarrasser. Ce point reste à éclaircir, à savoir si elle retournerait dans le sang pour ensuite être expulsée par les voies digestives ou peut-être encore qu'elle pourrait se réapprovisionner en énergie (ATP) et en ARNm codant pour les lysosomes.

Conclusion

La conception d'une nanomachine capable de se mouvoir, d'identifier une cellule cancéreuse et de la détruire, tout cela de façon autonome est un projet ambitieux. Le présent papier a proposé une solution hypothétique à cette idée.

Cela va sans dire que la nanotechnologie prend de plus en plus d'ampleur dans la médecine. Les recherches sur le cancer nous en apprennent encore et encore plus tous les jours sur les types de cancers et des moyens de les contrôler. La recherche sur le Génome de l'Homme progresse sans arrêt, on prévoit sa complétion d'ici 2005. Les manipulations nanométriques sont désormais plus réalisables, des structures complexes sont possibles à assembler avec des technologies sans cesse plus avancées.

La nanotechnologie est une nécessité dans l'avenir, autant au point de vue médical que mécanique ou informatique. Cette science formidable nécessite un grand intérêt de la part du public, et de bourses des gouvernements, sinon les progrès ne seront pas suffisamment rapides.

Le contrôle à l'échelle moléculaire est désormais le prochain domaine que l'Homme se doit de maîtriser s'il veut survivre.

Bibliographie

ALIVISATOS, P., 2001. Au coeur des cellules. Pour la science, No 290: 112-118.

OLIFF, A., GIBBS, j. et MCCORMICK, F. Les cibles moléculaires des traitements du cancer. Pour la science, No 229: 116-121

CAMPBELL, NEIL. A.MATHIEU, RICHARD, Biologie, ERPI, 1995

Encyclopédie de la Médecine, Grolier Limité, 1980, p.45-49

ARÈS, MARCOUX, Structure de la matière, Lidec, 1971, p.400-402

Chemotherapies.net: Cancer Chemotherapy, chemotherapeutics, drugs, methods of action
<http://www.chemotherapies.net/>

La chimiothérapie

<http://www.lyon151.inserm.fr/CIJ-Cancer/traitement/chimio.html>

Les agents alkylants

<http://www.baclesse.fr/cours/fondamentale/c15-chimiotherapie/Chimio-c11.htm>

Asparaginase, L-

<http://www.worthington-biochem.com/manual/A/ASP.html>

Enzymes, Biochemicals: Worthington Biochemical Corporation

<http://www.worthington-biochem.com/>

BC Cancer Agency: Asparaginase

http://www.bccancer.bc.ca/pg_g_05.asp?PageID=1351&ParentID=4

Molecular-Biologist.com: Basic techniques

<http://www.molecular-biologist.com/tech.html>

Oncolink - University of Pennsylvania Cancer Center

<http://www.oncolink.com/templates/treatment/article.cfm?c=2&s=9&id=55>

Ovarian Cancer - Radiation & Other Therapies - OncologyChannel.com

<http://www.oncologychannel.com/ovariancancer/radiotherapy.shtml>

[Brachytherapy \(Radiation Implants\) at Cancer Treatment Centers of America](http://www.brachytherapy.com/)

<http://www.brachytherapy.com/>

[Linear Accelerator](http://www.radiologyinfo.org/content/therapy/linear_accelerator.htm)

http://www.radiologyinfo.org/content/therapy/linear_accelerator.htm

[High Let](http://www.ustur.wsu.edu/website/annual%20report97-98/high%20let.htm)

<http://www.ustur.wsu.edu/website/annual%20report97-98/high%20let.htm>

<http://www.anl.gov/BIO/>

[PHOTODYNAMIC THERAPY FOR BOWEN'S LESIONS](http://www.ipem.org.uk/meetings/5aprabs.htm)

<http://www.ipem.org.uk/meetings/5aprabs.htm>

[NCBI Sequence Viewer](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/viewer.fcgi?query_)

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/viewer.fcgi?query_