



Rémy BROSSEL
Oncologue Médical
Cell Constraint & Cancer
Le Mas l'Hermitte
331 chemin de la Poterie,
13280 Raphèle-les-Arles

DOSSIER DE PRESSE

**Conférence de Presse
du 10 décembre 2014 à 13 h
Au Petit Riche - Paris**

Siège social :
Cell Constraint et Cancer
Le mas l'Hermitte
331, chemin de la Poterie
13280 Raphèle-les-Arles
Tél : 33 (0)6 738 769 87
e-mail : brossel.remy@gmail.com
www.cellconstraintcancer.com

SA au capital social de 179 100 € - RCS : 511 620 890
Siret : 511 620 890 00026 – APE : 7120 B
TVA Intracommunautaire : FR60 511 620 890 00026

Communiqué de Presse

1 / Une nouvelle vision de la maladie cancéreuse

Les cellules cancéreuses ne restent pas longtemps isolées. Elles constituent rapidement un organe composé de deux tissus : la tumeur elle-même et son environnement que l'on appelle stroma ou Matrice Extra Cellulaire.

Longtemps l'étude en laboratoire du cancer a été basée sur des cultures cellulaires : des « lignées » provenant de cancers de patients et que l'on avait réussi à rendre « éternelles », passant de boîte de culture en boîte de culture.

Ces cultures sont « en 2 dimensions » formant une nappe de cellules, en une seule couche.

2 / De nouveaux modèles expérimentaux

L'arrivée de la culture « en 3 dimensions » a permis de reconstituer une architecture bien plus proche de la réalité. Avec la culture « 3D », les cellules forment un tissu restituant l'architecture du tissu d'origine. Ainsi des cellules du sein mis en culture 3D vont reconstituer une petite sphère, semblable à l'unité élémentaire de sécrétion du lait.

De plus, il devient possible d'entourer ce tissu en culture d'un équivalent de stroma.

C'est cette culture en 3D qui a permis à quelques pionniers aux USA d'y faire naître la « Physico Oncology » ou Oncologie Physique : Donald Ingber, Mina Bissell, Valerie Weaver...

Cette architecture restituée permet d'étudier l'effet de signaux mécaniques sur le fonctionnement des tissus dans le seul contexte reproduisant la réalité : une tumeur entourée de son stroma.

L'Oncologie Physique pouvait naître ; l'étude de l'organe cancer par les moyens et les dispositifs expérimentaux de la physique du solide devenait possible.

Déjà en 2003, Emmanuel Farge (maintenant à l'Institut Curie) avait montré qu'une force appliquée à un endroit précis d'un embryon de drosophile (la mouche du vinaigre, un des modèles expérimentaux animal le plus utilisé) déclenchait la formation d'un futur tube digestif ; or ce déclenchement se produisait à un endroit et à un moment qui n'étaient pas ceux du « programme » génétique.

C'est ce que Mina Bissell formulera plus tard (2007) à propos de l'Oncologie Physique naissante : « En oncologie, le phénotype tissulaire est dominant par rapport à la génétique cellulaire ». Autrement dit, l'application d'une force permet de « passer par-dessus » la génétique pour modifier le comportement d'un tissu.

3/ Les signaux chimiques et les signaux mécaniques

Nous ne parlerons ici que des signaux mécaniques : force, pression, champ de contrainte...

Il y a une grande tentation : comparer les signaux biochimiques et physiques et surtout essayer d'établir un lien de causalité de signaux physiques à signaux de biologie moléculaire, ou l'inverse.

La comparaison montre leurs différences : les signaux biochimiques sont lents, de courte portée et ceci est lié à leur transmission par diffusion dans un milieu liquide. Ils sont sous la commande de la machinerie génétique ; et la machinerie génétique multiplie les redondances et l'interaction des circuits effecteurs entre eux.

Les signaux mécaniques sont omniprésents, ne serait-ce que parce que nous baignons dans le champ de gravité.

Ils sont très rapides, franchissent les « barrières » comme les membranes basales et les membranes des cellules et des noyaux.

Ils sont donc facilement manipulables de l'extérieur.

Nos tissus sont donc en permanence parcourus par des « champs de contrainte » sur lesquels il est possible d'agir.

L'action d'une pression sur une culture 3D a d'abord été démontrée in vitro en 2005 par l'équipe de V. Weaver (M. Paszek et al; 2005). Une unité élémentaire de sein en culture (un « acinus » de sein) pouvait être rendue cancéreuse et vice-versa, par une modification de pression venant d'autour de l'acinus.

L'équipe de J. Prost et JF. Joanny – parmi d'autres – montrera le même phénomène en 2011 dans un travail de la collaboration ESPCI – Institut Curie (F. Montel et al, 2011) sur un autre modèle en culture 3D.

La société Cell Constraint & Cancer a retrouvé cette action, mais dans un modèle in vivo, c'est-à-dire en greffe chez l'animal et non plus in vitro, dans des boîtes de culture.

4/ La réconciliation ?

Il n'y a pas, aujourd'hui, de connexion entre la biologie moléculaire et l'Oncologie Physique, ou très partielle.

La compréhension de la propagation des signaux mécaniques est aujourd'hui meilleure, bien que très incomplète, pour pouvoir être auto-suffisante quant à ses théorisations. La transmission se fait à l'échelle mésoscopique et microscopique, par un réseau continu de matière semi-solide : membranes, fibres de collagène et autres, cytosquelette, structure ADN et non ADN du noyau.

Exemple parmi bien d'autres de l'articulation signaux physiques / signaux biologiques : on sait que la transmission de signaux jusqu'au noyau, modifie la génétique et l'épigénétique par l'intermédiaire des changements de géométrie intranucléaire.

Mais surtout, l'application des moyens mathématiques et physiques à l'étude des tissus permet la quantification.

Là où la biologie moléculaire s'affiche sous forme de flèches (inhibition / stimulation) avec des circuits multi redondants et divergents, l'Oncologie Physique permet de modéliser l'action d'un champ de pression sur un tissu ; et modéliser c'est prévoir.

Quel que soit le noyau utilisé (éléments finis, analytique, etc...), chaque résultat obtenu permet d'ébaucher le résultat de la prochaine étape.

5/ De nouveaux traitements

L'Oncologie Physique a surtout été jusqu'ici un formidable outil d'acquisition de connaissances sur le maintien de l'architecture –donc du fonctionnement– de la cellule, du tissu, de l'organe. C'est l'outil privilégié de la compréhension du passage de l'architecture euclidienne de l'épithélium (soit une glande, soit le revêtement interne d'un organe) normal (d'où naissent 90 % des cancers) vers l'architecture fractale du cancer et ceci depuis la dysplasie jusqu'au cancer in situ (qui n'a pas encore franchi la membrane basale), à la tumeur primitive et aux métastases.

L'application à une tumeur humaine est évidemment le but ultime de cette nouvelle branche de la biologie.

Jusqu'ici, l'Oncologie Physique a permis de caractériser des cellules cancéreuses circulantes qui sont moins « dures » (< 1 Pascal) que les cellules du tissu normal (> 1 Pascal) du même organe. Récemment une équipe de Bâle (M. Plodinec et al, 2012) a pu mesurer, en Pascal, les pressions du tissu du sein sur les biopsies : tissu normal, cancéreux, de tumeur bénigne, du stroma... Et on retrouve un schéma constant, tous types de cancers confondus : les cellules cancéreuses sont un peu moins dures que leurs homologues non cancéreuses.

Donc quand une femme ou un médecin palpe une « boule dure » dans le sein, c'est le stroma qui est plus dur que la glande mammaire, pas le cancer lui-même.

La croissance de la tumeur, le départ de cellules métastatiques est aussi, et surtout, un jeu d'équilibre de pressions qui bougent lentement, sur des années.

Cell Constraint & Cancer, start-up de Biotechnologie, située dans les Bouches-du-Rhône, a obtenu une Preuve de Concept en 2013 : un champ de contrainte appliqué à une tumeur greffée chez l'animal, permet de ralentir de façon très significative ($p = 0,015$) sa croissance par rapport aux groupes témoins.

L'objectif suivant est d'obtenir une Preuve d'Efficacité sur du cancer pancréatique humain greffé dans le pancréas de souris.

Comme la Preuve de Concept a été faite selon les principes de l'Oncologie Physique, elle est modélisable. Les résultats de la future Preuve d'Efficacité (Pancréas humain dans le pancréas de souris) peuvent donc être anticipés, à la variabilité biologique près, mais en supprimant l'aléa de la biologie.

De plus, les deux dispositifs utilisés pour produire un champ de contrainte dans la tumeur ont déjà été utilisés chez l'homme, sans toxicité connue. Il s'agit d'abord de particules de fer amenées autour de la tumeur ; puis l'ensemble tumeur et couronne de particules de fer autour est mis dans un gradient de champ magnétique. Il en résulte un champ de contrainte localisé dans la tumeur.

6/ La place de l'Europe

L'Oncologie Physique est très peu représentée en Europe. En dehors des équipes déjà mentionnées et quelques équipes en Allemagne (Ben Fabry) et en Espagne. Il faut savoir que cette approche est en pleine explosion.

Aux USA, là où est née l'Oncologie Physique, le National Cancer Institute a fourni à 12 des meilleures Universités américaines les moyens de construire les bases expérimentales de cette jeune science (voir physics.cancer.gov).

En Asie, avec la création d'un Institut de Méchanobiologie à Singapour, autonome et richement doté (voir mbi.nus.edu.sg).

Le retard européen est-il rattrapable ?

Probablement, mais il ne faut pas tarder.

Rémy BROSSEL,
oncologue médical et physicien,
directeur médical et scientifique de **Cell Constraint & Cancer SA**

Vous invite à un **déjeuner de presse ***
Mercredi 10 décembre 2014 à 13 heures
au "Petit Riche"
25 Rue le Peletier, Paris 9^{ème} (Métro "Richelieu-Drouot")

* Inscription nécessaire (coupon-réponse joint)

Sujet :

Preuve de Concept de l'action d'un champ de contrainte sur une tumeur humaine greffée chez l'animal :
de l'in vitro à l'in vivo, trajectoire d'une innovation de rupture



Afin de poursuivre les étapes de R&D avant une application chez l'homme, CELL CONSTRAINT & CANCER SA a levé des fonds avec l'aide de l'association Love Money pour les PME et du CIIB (listing sponsor sur Alternext).

Références :

- ✓ Institute of Mechanobiology, Singapore: mbi.nus.edu.sg
- ✓ National Cancer Institute, USA : physics.cancer.gov
- ✓ cellconstraintcancer.com

Partenaires :



L'entreprise

Cell Constraint & Cancer SA développe un procédé breveté permettant de modifier favorablement l'architecture d'un tissu cancéreux pour lui redonner une architecture non cancéreuse.

Cette innovation de rupture est une application d'une branche nouvelle de la biologie, la « Physical Oncology ».

Notre brevet protégera la possibilité d'appliquer un champ de contrainte à un tissu in vivo. Il s'agit de positionner des nanoparticules magnétisables autour des tumeurs puis d'appliquer un gradient de champ magnétique à l'ensemble tumeur/nanoparticules, depuis l'extérieur. Il en résulte une pression appliquée à la tumeur. On sait par ailleurs qu'une pression appliquée à une tumeur in vitro engendre des modifications génétiques et épigénétiques (dans le noyau mais pas dans l'ADN), et des remodelages architecturaux qui restaurent la normalité de l'apparence au microscope et du fonctionnement cellulaire de la tumeur in vitro en 3D.

L'innovation porte sur la transposabilité de l'in vitro 3D (culture cellulaire en trois dimensions) à l'in vivo.

CC & C a obtenu la « Preuve de Concept » en 2013, montrant qu'un champ de contrainte réduit très significativement la croissance d'une tumeur humaine greffée chez l'animal.

Actuellement, nous recherchons 700 000 euros pour pouvoir aller jusqu'à la Preuve d'Efficacité : cancer du pancréas humain greffé dans le pancréas de souris et soumis à un champ de contrainte. Ceci ouvrirait des perspectives thérapeutiques dans le cancer du pancréas.

Contact

Brossel.remy@gmail.com