

Cell Constraint & Cancer : une innovation de rupture

23 décembre, 2014 Par [Thérèse Bouveret](#)

Cell Constraint & Cancer a mené les premiers essais in vivo à partir des principes de la “Physical Oncology”, une discipline avancée aux Etats-Unis et à Singapour mais peu connue en France.

“Nous travaillons sur l’étude des tissus tumoraux par des physiciens. Née aux Etats-Unis, il y a une dizaine d’années, cette nouvelle approche mobilise des financements très importants du National Cancer Institute qui sont répartis sur un réseau de 12 universités américaines parmi les meilleures (MIT, Cornell, Harvard, Stanford...). Les recherches sont mises en oeuvre en cancérologie et en biologie des tissus sous l’angle de la physique des solides. En Asie, l’Institut de Mécabiologie de Singapour attire également de nombreux chercheurs japonais, européens, asiatiques” s’exclame Rémy Brossel, le Directeur Scientifique de cette société créée en 2009 qui s’étonne qu’en France seule une équipe (Institut Curie/ESPCI) soit focalisée sur ce sujet. “C’est une grande partie de la biologie, en pleine explosion, avec des résultats stupéfiants (1)” affirme-t-il.

Rémy Brossel est physicien de formation, passé par Stanford. Après avoir travaillé en radiothérapie, il est devenu oncologue (AP-HP, chef de clinique à Paris) avant de développer ses compétences dans le médicament durant 5 ans au sein d’un laboratoire pharmaceutique. Il a créé dans les années 1980 une société de recherche dans le domaine des anticorps monoclonaux puis de la recherche clinique qu’il a revendue en 2009 à des Indiens. Il a alors

créé Cell Constraint & Cancer, une société d'ingénierie qui compte trois salariés, dont l'un poursuit ses recherches au Georgia Tech (Atlanta) aux Etats-Unis. Membre du pôle Eurobiomed, la start-up a reçu une aide à l'innovation de la BPI (47 000 euros).

Des signaux de type mécaniques

“A partir du moment où les cellules ont pu être cultivées en trois dimension (3D) et non plus en couches, on a pu travailler sur les tissus et non plus sur les cellules. Par ailleurs, nous savons tous depuis des années qu'envisager le traitement du cancer à partir de la seule tumeur, sans tenir compte de la matrice extra-cellulaire située autour, le stroma (2), n'est pas la bonne solution. Un certain nombre d'études sur la cancérogénèse qui avaient été mises de côté parce qu'elles n'avaient pas d'explications sont réexaminées sous cet angle”.

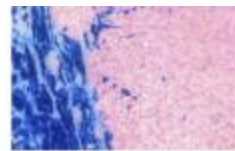
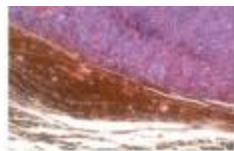
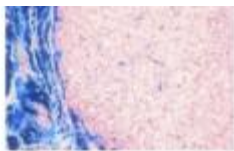
Sur ces tissus cultivés in vitro, de nombreux chercheurs ont pu étudier les signaux mécaniques dans le tissu cancéreux et entre le stroma et la tumeur. Ceci indépendamment des signaux biochimiques.

Au sein de l'équipe de Jacques Prost et Jean-François Joani (Institut Curie/ESPCI), Fabien Monteil, a été le premier signataire d'un article mettant en évidence ce phénomène à partir d'une modélisation in vitro de tumeur : un sphéroïde. Il utilise la pression osmotique ce qui permet de faire varier le phénotype et la croissance de la tumeur (en provoquant l'apoptose des cellules notamment). *“Mais surtout on peut modéliser ces expérimentations de “Physical Oncology”. Les mathématiques apportent une possibilité de prévision. Pour la première fois, en biologie, on réduit fortement l'aléa (mais bien sûr pas la variabilité)”* s'enthousiasme Rémy Brossel qui appréhende la biologie avec la rigueur imperturbable d'un physicien pour lequel *“l'épithélium en transformation cancéreuse doit être étudié comme un cristal en transition rugueuse”*.

Preuve de concept in vivo

“Nous avons reproduit ces expériences, non pas *in vitro* mais *in vivo*, pour faire l'étude de faisabilité. Nous avons greffé sous la peau de souris Nude des cellules cancéreuses et des particules de fer ; quand la tumeur grandit, le fer l'entoure. Dans notre modèle, l'ensemble tumeur et particule est soumis à un gradient de champ magnétique. Chaque particule de fer (magnétisable) crée un petit vecteur de force, dont l'ensemble exerce une pression et donc un champ de contrainte à l'intérieur de la tumeur. A l'échelle du tissu, ceci correspond à une pression de 100 à 2000 Pascal”, précise le chercheur. Un ordre de grandeur mis en évidence dès 2005 par Matthew Paszek (2005) qui a publié une étude sur la transformation d'un tissu normal *in vitro* en tissu cancéreux par un changement de la tension superficielle autour de la tumeur.

L'étude de faisabilité a été menée sur un groupe traité et trois groupes témoins de souris. “Nous avons confronté un groupe de souris traitées (tumeurs avec du fer autour mises dans l'entrefer de 2 aimants permanents fixes); avec une astuce géométrique nous avons créé une pression plus forte d'un côté que de l'autre : nous voulions prouver que ça marche *in vivo*. Nos sous-traitants ont mesuré la croissance des tumeurs trois fois par jour. La surface des coupes histologiques des tumeurs a été numérisée et calculée dans les différents groupes. Dans ces deux procédures nous avons une différence très significative entre le groupe traité et les témoins ($p=0.015$ et $p<0.05$) sur la croissance tumorale. Nous avons déposé un brevet qui protégera l'application d'un champ de contrainte dans des tissus *in vivo*”.



Quand on injecte en sous-cutané chez la souris des nanoparticules ferriques (en violet) et des cellules tumorales d'origine humaine (en rose), les particules de fer se mettent autour (pas dans) la tumeur.

Vers une Preuve d'Efficacité dans le cancer du pancréas?

“Nous voudrions mener des essais dans le cancer du pancréas, le cancer qui arrive en 5ème position avec 12 000 morts par an en France” annonce Rémy Brossel. A ce jour on ne guérit que moins de 5% des patients et les autres meurent rapidement.

« Nous voulons greffer du cancer pancréatique humain dans des pancréas de souris. Nous pouvons mettre du fer autour de la tumeur : c'est possible avec des produits développés pour suivre en IRM les traitements antiangiogéniques. Chaque tumeur contient un réseau sanguin dit “néoangiogénique” pour l'alimenter. Ces vaisseaux sont situés autour de la tumeur cancéreuse. Cette particularité facilite le dépôt de particules de fer formant une sorte de sphère creuse métallique autour de la tumeur. ”

Ensuite il faut construire un démonstrateur avec des électro-aimants pour générer un fort gradient, donc un champ de contrainte suffisant dans la tumeur. “Nous voulons mettre des électro-aimants pour obtenir des gradients de champ élevés (1Tesla/cm). Le but ultime est de rendre à la tumeur une architecture tissulaire normale.”

Il faut trouver des investisseurs et des industriels pour le développement de cette première application thérapeutique de la “Physical Oncology”. Ce développement est plus rapide et moins risqué que celui d'une molécule. “A la différence de la chimie où il y a toujours des aléas tant du point de vue de l'efficacité que de la toxicité, la modélisation diminue considérablement ce risque. Par ailleurs les deux composants du traitement sont déjà utilisés chez l'Homme sans complications significatives. Nous ne sommes donc pas “Early (précoce)” au sens de l'industrie pharmaceutique. Tout ceci ne dispensera pas d'une étude clinique mais rapide et avec peu de patients. Et dans ces cas là, on est européen d'emblée” poursuit Rémy Brossel qui est à la recherche de capitaux-risqueurs pour

finaliser cette Preuve d'Effacité (700 000 Euros). Un projet sans concurrent à ce jour.

Thérèse Bouveret

(1) Erica Jonietz The forces of cancer, Nature/ Mechanics- 22 novembre 2012

(2)Le stroma est un tissu conjonctivo-vasculaire non tumoral présent dans tous les types de cancers invasifs (sauf les leucémies). Il est présent dans les métastases. Sa formation est induite par les cellules cancéreuses. Il joue un rôle de soutien et de nutrition indispensable à leur croissance (wikipedia).

Société : Cell Constraint & Cancer

Lieu : Arles

Effectifs : 3:

Objet : traitement par champ de contrainte dans le cancer du pancréas

Contact : Rémy Brossel

brossel.remy@gmail.com

site : cellconstraintcancer.com