

Cell Constraint & Cancer, du bon usage de la force en cancérologie

Depuis quelques années fleurit un nouveau champ d'exploration scientifique à la lisière entre la physique et la biologie, qui s'intéresse aux contraintes mécaniques qui s'exercent sur les divers éléments du vivant. Petites molécules, protéines, cellules, organismes... À tous les niveaux, le vivant doit composer avec les pressions, étirements et autres cisaillements que lui imprime son environnement. La jeune société Cell Constraint & Cancer en a fait sa spécialité pour tenter de résoudre les énigmes thérapeutiques de certains cancers récalcitrants.

Non, les tissus vivants ne sont pas seulement parcourus par des signaux chimiques et biologiques. Oui, les tissus, organes et organismes vivants sont parcourus par des forces. Ne serait-ce que la gravité. Mais cette évidence n'est prise en compte en cancérologie que depuis peu (1). Il a fallu pour cela qu'un article montre qu'il était possible de faire évoluer de cancéreuse à normale, et vice versa, une petite tumeur du sein humain *in vitro*, cultivée en trois dimensions (2). Et ceci, en faisant varier un seul paramètre : la pression sur la tumeur – ici, la tension superficielle engendrée, autour de la tumeur, par le milieu de culture.

Bien d'autres ont, depuis, confirmé ces résultats (3,4). Le premier article, signé par Matthew Paszek, de l'Université de Pennsylvanie, et ses collaborateurs, était très « pollué » par de la biologie moléculaire avec la recherche – désespérée et, bien sûr, illusoire – d'une cible pharmacologique pour un futur traitement médicamenteux du cancer. Il faut s'habituer et admettre que les lois de la biologie n'expliquent pas les lois de la physique, et vice versa, comme il faut désormais s'habituer à parler d'« oncologie physique » – *physical oncology* ou *mechanobiology* en anglais –, cette nouvelle approche du cancer par les outils mathématiques et expérimentaux de la physique du solide.

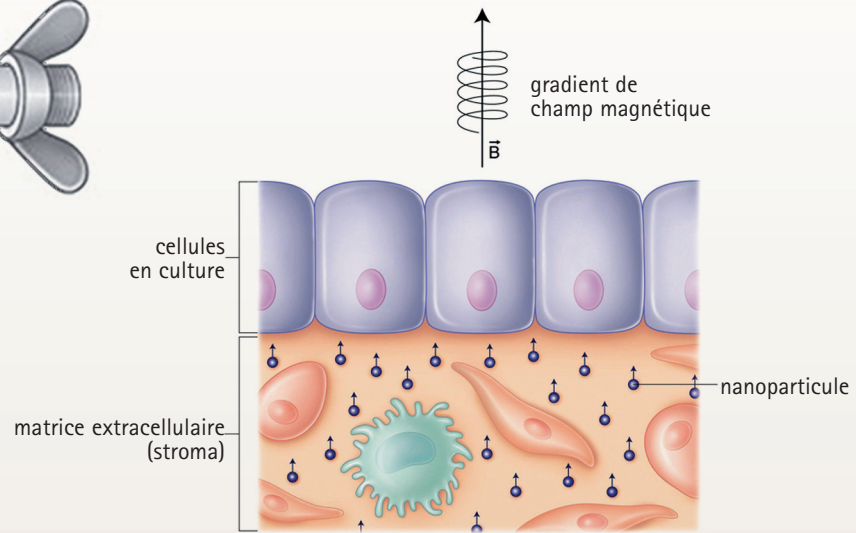
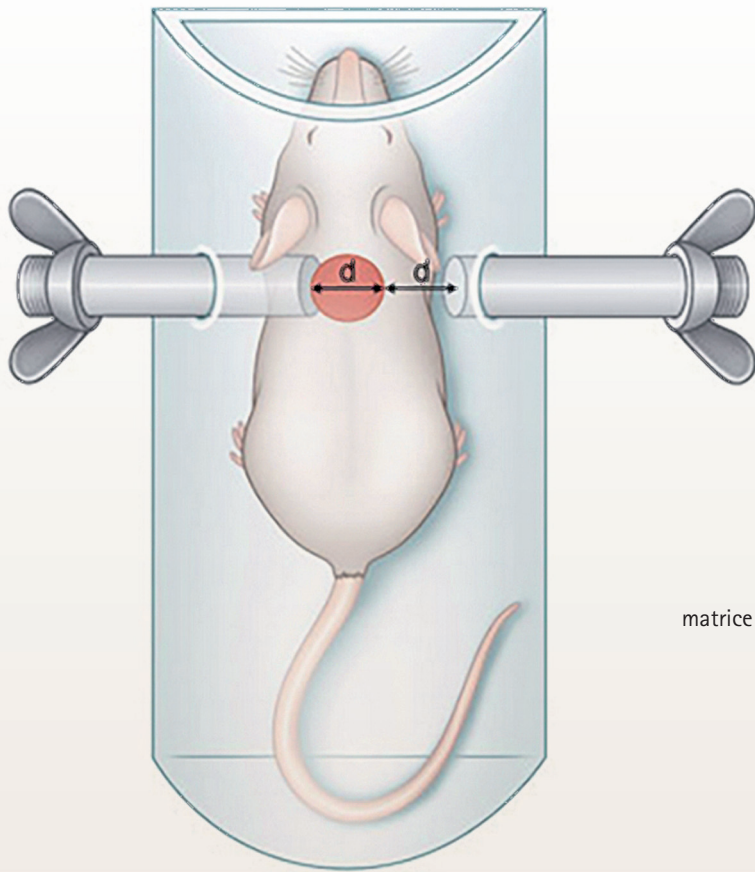
LA PHYSIQUE DU CANCER

Le cancer est un organe qui comprend deux tissus : le tissu cancéreux lui-même et la matrice extracellulaire – ou stroma – qui l'entoure. Tout modèle animal du cancer doit tenir compte de ce fait.

Il est aujourd'hui possible de mesurer la rigidité de toute cellule, ce que l'on appelle son « module de Young », noté E et qui se mesure en Pascal (Pa). Tout converge : les cellules cancéreuses sont moins rigides que leur équivalent non cancéreux, leur rigidité étant corrélée, entre autres, avec la différenciation et l'aptitude à métastaser, comme des centaines d'articles l'ont démontré. Mieux, en 2014, Marija Plodinec et ses collaborateurs de l'Université de Bâle ont pu mesurer E dans du tissu vivant, *ex vivo*, sur des biopsies de cancer du sein, avec une mesure par un microscope à force atomique (5). Et tout concorde : le tissu et les cellules tumorales sont toujours moins rigides, au-dessous d'1 kiloPascal (kPa), le tissu non cancéreux de même origine – ici, du tissu mammaire normal – au-dessus d'1 kPa et le stroma au-dessus de 2 kPa. Autrement dit, quand le médecin palpe une « boule dans le sein », il palpe le stroma, plus dur que le sein normal, lequel est lui-même plus dur que le tissu cancéreux. La cancérologie est alors entrée dans le monde du quantitatif.

L'auteur

Rémy Brosset
Fondateur, Directeur médical
et scientifique de CC&C,
Arles



Preuve de Concept

Dispositif expérimental avec l'animal dans l'entrefer de deux aimants (aimants, tumeur non à l'échelle).

MAIS QUID *IN VIVO*, CHEZ L'ANIMAL ?

Les moyens utilisés *in vitro* pour faire varier les forces – on parle plutôt de « contraintes » ou, mieux encore, de « champ tensoriel » – ne sont pas utilisables *in vivo* : il est impossible de faire varier autour de la tumeur, chez l'animal ou chez le patient, ce qu'il est possible de faire varier *in vitro*, à savoir la tension superficielle (2), la pression osmotique (3) ou encore la gravité (4).

Dès lors, comment appliquer une contrainte *in vivo*, sur une tumeur ? C'est là qu'intervient l'innovation de rupture de Cell Constraint & Cancer (CC&C), que l'on peut résumer de cette façon : des nanoparticules ferromagnétiques sont incorporées dans le réseau de néoangiogenèse tumorale localisé dans le stroma. Un gradient de champ magnétique est imposé à l'ensemble formé par la tumeur

et les néovaisseaux contenant les particules. Ces dernières agissent comme des bioactionneurs, transformant l'énergie magnétique en énergie mécanique. Chacune d'elles génère une force dirigée dans le sens du champ et l'ensemble des particules génère une contrainte appliquée aux cellules de la tumeur. Or il est largement prouvé *in vitro* qu'une contrainte appliquée à des cellules ou à un tissu modifie leur phénotype, lequel correspond à la somme de cinq variables : croissance, différenciation, apoptose, nécrose et migration, auxquelles on peut ajouter le type architectural, Euclidien (tissu épithélial normal) ou fractal (tissu cancéreux). On peut donc faire varier la vitesse de croissance du volume de la tumeur, sa différenciation, l'apoptose, la nécrose des cellules tumorales et leur aptitude à migrer.

DE LA PREUVE DE CONCEPT À LA PREUVE D'EFFICACITÉ

En 2014, CC&C a mené une expérimentation chez la souris greffée en sous-cutané par des cellules de cancer du sein humain (MDA MB 231) injectées avec des nanoparticules (NP) ferromagnétiques de 100 micromètres de diamètre, placées face à un générateur de gradient de champ magnétique (GCM). Le GCM utilisé lors des premières expérimentations était produit par des aimants permanents.

Quand la tumeur pousse, les NP se placent autour d'elle, pour des raisons physiques simples : la différence d'énergie libre de surface entre les cellules et les NP. Et quand la tumeur devient palpable – quand elle atteint environ 1 cm de diamètre –, elle est placée dans le gradient de champ magnétique du générateur (figure ci-dessus).

Elle est alors toujours entourée des NP. Après 21 jours, à l'arrêt du traitement, on observe une différence de volume statistiquement très significative entre le groupe traité avec les nanoparticules et les groupes témoins (6). Cette différence existe entre les tumeurs palpées *in vivo* (tableau) et sur l'analyse *ex vivo* des coupes histologiques.

Après cette expérimentation, la société Cell Constraint & Cancer a déposé, la même année, un brevet qui protège la possibilité d'appliquer une contrainte à une tumeur mais *in vivo*, par l'action conjointe d'un GCM et de NP ferromagnétiques situées autour de la tumeur. Ce qui permet d'envisager des applications thérapeutiques, notamment contre le cancer du pancréas, un des plus difficiles à traiter. Ce brevet (EP 2014 064995) est aujourd'hui sans concurrence directe *in vivo*. Les concurrences indirectes (thérapies ciblées hier, immunothérapie aujourd'hui...) doivent plutôt être vues comme synergiques, à l'image des thérapies ciblées qui se sont ajoutées à l'arsenal thérapeutique déjà disponible telles l'hormono- et la chimiothérapie.

Par la suite, pour les tests pré-cliniques chez l'animal, les aimants permanents seront remplacés par des électro-aimants et, pour les tests cliniques chez le patient, par des aimants supraconducteurs. Les NP seront vectorisées sur les intégrines alpha v beta 3 qui sont surexprimées au niveau des néovaisseaux péri-tumoraux.

CC&C prévoit d'apporter la preuve d'efficacité de sa technique en 2016-2017 sur des cellules

de cancer du pancréas humain greffées dans le pancréas de souris. Ensuite, les choses peuvent aller vite, avec un prototype humain dans les cinq prochaines années, une technologie basée sur les lois de la physique et non sur celles de la biologie n'étant pas soumise aux aléas qui font que neuf candidats médicaments sur dix finissent à la poubelle. Le simple fait de passer du qualitatif – la biologie – au quantitatif – la physique – permet de modéliser donc d'extrapoler à la prochaine expérimentation. Les résultats de la preuve de concept ont ainsi déjà permis de modéliser les futurs électro-aimants, avec un entrefer suffisant pour la souris porteuse de tumeur pancréatique et un dégagement calorique qui permette une ventilation simple, compatible avec un laboratoire d'expérimentation animale. Le développement peut, dès lors, s'effectuer en parallèle et non en séquentiel. Le produit n'est donc pas précoce, au sens de l'industrie pharmaceutique. Il est en fait mature, avec une étude de Phase I/IIa chez des patients atteints de cancer du pancréas dits « localement évolués » dans 5 ans. D'autant que la toxicité des deux composants est connue et minime. Les premières indications de la technologie de CC&C sont les cancers localement évolués*, tout particulièrement celui du pancréas, soit des cancers qui entrent dans la catégorie des pathologies aux besoins de traitement non satisfaites.

*1 Se dit d'une tumeur inopérable mais sans métastase

UN NOUVEAU PARADIGME

La redécouverte de l'importance des signaux mécaniques en biologie ouvre des perspectives vertigineuses. Au-delà des promesses thérapeutiques, l'étude de ces signaux transmis entre tous les tissus, dans les deux sens, à propagation quasi-immédiate, finement modulables – y-a-t-il une fréquence de résonance des microtubules intracellulaires, qui comptent parmi les principaux supports de la transmission de ces signaux ? – et très puissants ouvre sur de nouveaux concepts. Pour prolonger les intuitions géniales de Donald Ingber, biologiste cellulaire américain de l'Université Harvard et précurseur de l'ingénierie bio-inspirée, qui a été le premier à décrire le rôle des forces dans le développement des organes et dans la cancérisation, on peut se demander si l'architecture tissulaire est le maître d'œuvre suprême du fonctionnement cellulaire. Et on se doit de citer ici Mina Bissell, biologiste irano-américaine de l'Université de Californie à Berkeley : « *En oncologie, le phénotype tissulaire est dominant par rapport au génotype cellulaire* ». Pour illustrer son propos, on pourra regarder la passionnante et hilarante Conférence TED dans laquelle elle montre que la cellule cancéreuse ne devient une tumeur que si son environnement – le stroma – le lui permet (7).

L'architecture fractale du cancer lui-même, de sa néoangiogenèse et de son environnement permettra-t-elle de mieux comprendre le dysfonctionnement thermodynamique de l'« organe cancer »,

Volumes en mm³ des tumeurs *in vivo*

- G1 : groupe traité
- G2, 3 et 4 : groupes témoins (G2 : particules seules ; G3 : gradient seul ; G4 : ni champ ni gradient)



GROUPE	VOLUME MÉDIAN	
G1	529	p (significativité de la différence) = 0,015
G2, 3 et 4	1 334	

en se rappelant que les mitochondries sont partie intégrante du système semi-solide qui transmet les signaux mécaniques ? Le cancer utilise, en effet, mal l'énergie fournie par la respiration et l'alimentation mais n'en est pas moins un parasite qui finit par tuer l'hôte qui le nourrit. Agir par des signaux mécanique sur le cytosquelette, qui est le soutien architectural de la cellule et qui supporte les mitochondries, trouver des fréquences de résonance est un peu le graal de l'oncologie physique.

LA VALLÉE DE LA MORT DES START-UP BIOTECH DE RECHERCHE

CC&C a été fondée en 2009 par Rémy Brossel, oncologue médical et physicien qui en est aujourd'hui le directeur scientifique. Arrivé au stade où en est CC&C, il n'y a plus de subvention. Les fonds propres, au plus bas, interdisent l'accès aux financements publics. Les investisseurs sont d'une frilosité légendaire face à l'innovation de rupture : pas de concurrence directe donc pas de *benchmark*^{*2} donc pas de prise de risque !

Après une phase de recherche à 1,2 M€, l'entreprise est à la recherche de 570 000 € dans les deux prochaines années pour établir la preuve d'efficacité – son démonstrateur animal –, première étape du développement. Elle a choisi pour cela de faire appel à des souscripteurs privés, via une plateforme de *crowdfunding*^{*3}, avant une arrivée, dans un futur proche, sur le Marché libre^{*4}. ■

^{*2} Référence

^{*3} Financement participatif

^{*4} Marché non réglementé créé en 1996 qui accueille des PME françaises et étrangères trop jeunes ou trop petites pour accéder aux marchés boursiers traditionnels

(1) Jonietz E (2012) *Nature* 491, S56-7

(2) Paszek MJ et al. (2005) *Cancer Cell* 8, 241-54

(3) Montel F et al. (2011) *Phys Rev Lett* 107, 188102

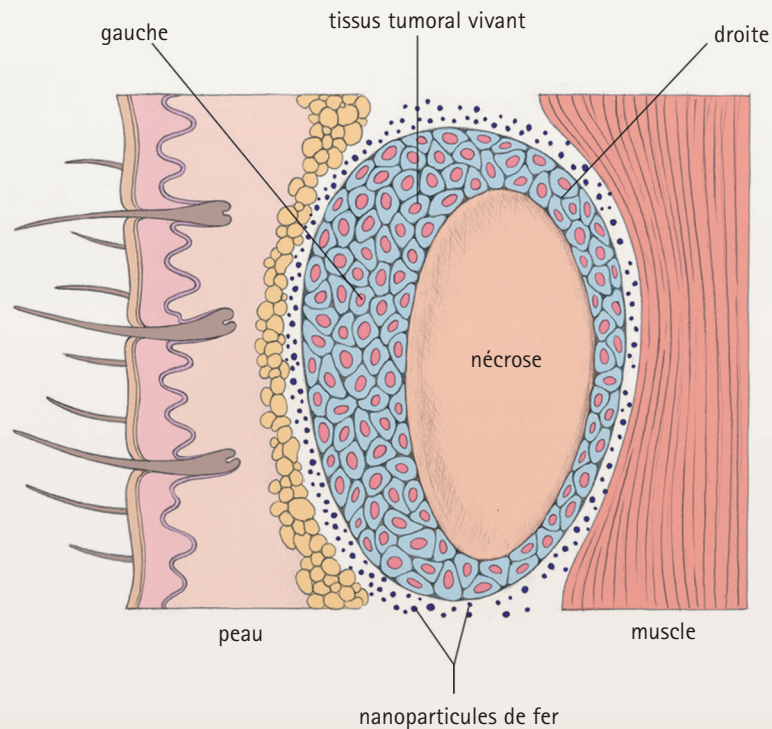
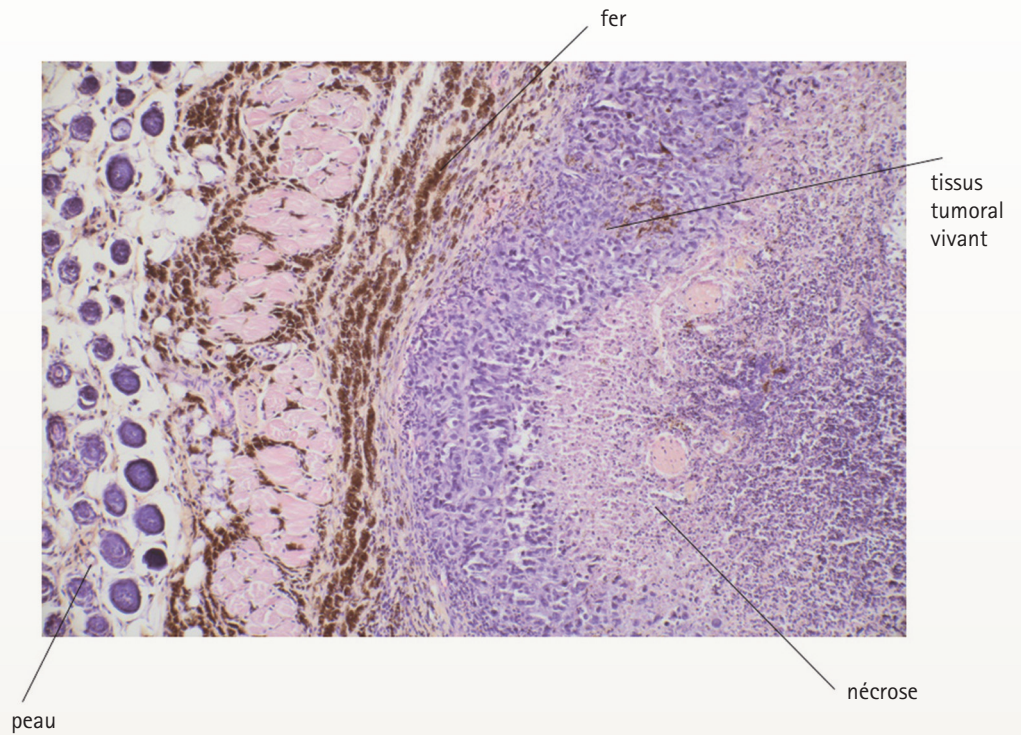
(4) Olcum M, Ozcivici E (2014) *Cancer Cell Int* 14, 102

(5) Plodinec M et al. (2012) *Nat*

Nanotechnol 7, 757-65

(6) Brossel R et al. (2016) *PLoS ONE* 11(4), e0152885

(7) tinyurl.com/m-bissel-ted2012



Tumeur du groupe 1