

# Série Organoïdes

## Les organoïdes : des mini-organes au service de la biomédecine

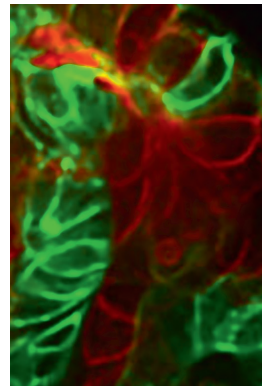
Jean-Luc Galzi<sup>1</sup>, Thierry Jouault<sup>2,3</sup>, Joëlle Amédée<sup>4</sup>

L'approche globale multi-échelle du vivant est mise en œuvre par les industries de la santé pour lever les verrous qu'elles rencontrent actuellement dans la découverte et le développement de nouvelles thérapies, ainsi que pour la médecine régénérative dans sa démarche de reconstruction d'organes.

Un des goulets est celui de la prédictibilité limitée qu'offrent les systèmes animaux modèles dans les différents domaines du développement du médicament, de la médecine de précision, de la pharmacogénomique et de la médecine régénérative. Cette faible prédictibilité est une des explications d'un taux d'attrition important de molécules en développement.

Les systèmes modèles actuels sont mis en question et l'utilisation potentielle de substituts tissulaires, ou organoïdes, en complément des modèles animaux couramment utilisés, est désormais largement prise en compte pour l'évaluation des candidats médicaments, dans les domaines de la bioproduction de molécules (thérapeutiques, substances naturelles et métabolites, alicaments, etc.), de virus ou de tissus, dans l'agroalimentaire et la chimie verte. L'organoïde, dans ces cas, peut combiner différentes lignes de production et, à l'instar d'une usine 4.0, gérer les flux de ces lignes de production de manière optimale.

La maîtrise de la découverte et de la production de petites molécules d'intérêt économique servant de briques pour la chimie, ou destinées à être administrées à des organismes vivants pour comprendre leur architecture et leur fonctionnement, pour traiter des défauts innés (d'origine génétique par exemple) ou induits (inflammations, infections, etc.) ou encore pour remédier aux pathologies chroniques propres au vieillissement, est un enjeu majeur pour l'amélioration de la qualité de l'environnement et de la santé.



<sup>1</sup>Biotechnologie et signalisation cellulaire, CNRS-université de Strasbourg UMR 7242, École supérieure de biotechnologie de Strasbourg, 300 boulevard Sébastien Brant, 67412 Illkirch, France.

<sup>2</sup>Rédacteur en chef adjoint de *médecine/sciences*.

<sup>3</sup>Inserm, université de Lille, CHU Lille, LIRIC UMR 995, 59000 Lille, France.

<sup>4</sup>Inserm U1026, université de Bordeaux, Bioingénierie tissulaire, 33076 Bordeaux Cedex, France.

[galzi@unistra.fr](mailto:galzi@unistra.fr)

La réponse à ces défis repose sur la capacité des chercheurs à développer des systèmes modèles permettant d'atteindre une prédictibilité accrue du devenir des nouvelles molécules qui atteindront le marché dans un avenir aussi proche que possible. Le développement clinique d'un nouveau candidat médicament s'avère toujours extrêmement périlleux. En effet, il est en fait difficile de prédire son efficacité et sa sécurité d'emploi chez l'homme à partir des modèles animaux dits classiques (petits rongeurs, gros mammifères, primates, etc.). Ainsi, actuellement, mis à part les traitements immunologiques (comme les anticorps monoclonaux), le taux d'échec de ces molécules en oncologie est très proche de 90 % en développement clinique [1] et une étude rétrospective portant sur les 10 % de molécules ayant atteint le marché montre que la quasi-totalité d'entre elle est inefficace [2] tant sur la survie des patients que sur leur qualité de vie.

Cela motive donc une recherche intense pour le développement de systèmes modèles plus proches de l'homme, en termes de prédictibilité. Une innovation majeure dans ce domaine est en train de voir le jour : elle combine la maîtrise grandissante des outils de contrôle de la différenciation cellulaire avec celle de l'édition de gènes et celle des technologies de culture multidimensionnelles. La combinaison de ces trois percées offre ainsi un accès à de nouveaux objets biologiques en trois dimensions, qui reproduisent de manière de plus en plus fidèle l'ultrastructure et les fonctionnalités des organes et des tissus qu'ils miment pour chaque espèce dont ils sont issus. Ces objets biologiques que l'on nomme organoïdes se démarquent des simples cultures en trois

Vignette (Photo © Inserm – Silvia Fre).

dimensions (3D) par leur capacité à reproduire au moins une fonction de l'organe qu'ils miment. Si ces cultures 3D peuvent permettre aux cellules de proliférer, voire de se différencier, des microenvironnements plus spécifiques au tissu ou à l'organe peuvent mimer au mieux l'environnement *in vivo* dans lequel les cellules sont hébergées [3]. En ce sens, les recherches en bioingénierie et en sciences physiques et chimiques peuvent améliorer les conditions de culture 3D [4], permettre aux composantes cellulaires de s'auto-assembler, en favorisant les interactions entre cellules [5], et d'exercer leurs fonctions physiologiques, conduisant à des micro-organes fonctionnels *in vitro*.

Dans la mesure où ces organoïdes peuvent être obtenus à partir de cellules de sujets humains [6-12], ils sont pressentis comme plus prédictifs de la réponse de l'homme à des processus infectieux [13], à des traitements médicamenteux [14] ou à la distribution et au métabolisme des médicaments dans les tissus. Plusieurs publications récentes [15] militent en faveur de cette hypothèse. Mieux encore, on sait désormais différencier des cellules issues de patients et ainsi obtenir des organoïdes présentant un phénotype pathologique comparable à celui du patient. Alternativement, on sait aussi créer un organoïde modèle d'une pathologie humaine par édition de gènes [16] pour tester des approches thérapeutiques, avec une précision de l'ordre du nucléotide. Ceci ouvre la voie à la médecine personnalisée [17]. Enfin, les organoïdes pourraient s'avérer intéressants comme systèmes de bioproduction : actuellement, on pense à la production de cellules qui pourraient être réimplantées à des patients dans une démarche de médecine régénérative, mais d'autres exploitations verront sans nul doute le jour dans les années à venir (par exemple, la production de virus pour la thérapie génique).

Au cours de l'année 2019-2020, une série d'articles sera publiée dans *médecine/sciences* pour couvrir différents aspects de l'obtention et de la validation structurale et fonctionnelle des organoïdes, ainsi que de leurs utilisations possibles dans les domaines de la biologie du développement, du déchiffrement des voies de signalisation, de l'identification de cibles thérapeutiques, de la recherche et de la validation de candidats médicaments, ou encore de la médecine de précision. La palette des organes qui seront traités couvrira différentes parties du tube digestif, le foie, le rein, la rétine, le cerveau, le poumon, le cœur ou encore la peau. Afin de traiter ces questions, l'Institut thématique multi-organisme (ITMO) « Technologies pour la Santé » de l'Alliance pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan) a mis en place un groupe de travail « organoïdes »<sup>1</sup> auquel participent les contributeurs des articles de la série. Ce groupe travaille sur cinq aspects liés à la recherche sur les organoïdes :

1. Favoriser l'acquisition partagée de connaissances sur les méthodes de production, de caractérisation et de validation des organoïdes dans les domaines de la recherche fondamentale en biologie du développement, en biologie cellulaire, en pharmacologie et, si possible, de la transplantation d'organes.
2. Susciter et participer à la construction de plateformes technologiques de production, de validation et de distribution d'organoïdes

standardisés et opérationnels pour des domaines d'utilisation validés scientifiquement et éthiquement.

3. Transmettre les outils d'acquisition des connaissances à travers des actions pédagogiques innovantes en formation initiale et continue, et par des actions pédagogiques ludiques de formation pour des étudiants en licence, master ou école d'ingénieur, avec le concours international sur les organoïdes (<http://inocontest.eu/>), sur le modèle de l'IGEM (*Internationally Engineered Machine competition*), une compétition internationale de biologie de synthèse organisée chaque année à Boston [18-20] (→) rendant populaire la recherche sur les organoïdes.

(→) Voir les Forum de S. Häfner, *m/s* n° 5, mai 2009, page 524, et de l'équipe IGEM Paris-Saclay 2018, *m/s* n° 12, décembre 2018, page 1111

4. Être attentif aux questions relatives au transfert de technologies et à l'innovation industrielle.

5. Prendre en compte les aspects éthiques liés à l'exploitation des nouvelles technologies liées aux organoïdes. Toutes les potentialités des organoïdes doivent en effet être développées dans un cadre éthique soucieux de ne pas mettre les patients en danger par des essais thérapeutiques trop précoces, ni de les décevoir par des promesses non tenues.

La recherche sur les organoïdes se veut complémentaire de celle qui se pratique sur les modèles animaux, au sens d'animaux modèles. Ces derniers permettent d'explorer la diversité des réponses des organismes à leur environnement. Ils facilitent aussi la compréhension des pathologies, en les analysant selon des angles différents et intégrés. Des modèles, parfois surprenants, ont aussi été exploités. Ils permettent, bien que limités au regard des complexités de l'homme, d'évaluer des applications dans les domaines du cancer, du vieillissement ou de la toxicologie/écotoxicologie, entre autres. Les lecteurs pourront consulter une série d'articles publiés dans *médecine/sciences* consacrée à ces « modèles alternatifs » curieux mais également source de connaissances<sup>2</sup>. De l'*in vitro* (avec les cultures de cellules) à l'*in vivo* (avec les animaux modèle) et désormais l'*ex vivo* (avec les organoïdes), le champ des expérimentations s'est considérablement élargi et il est indéniable que bon nombre de découvertes pourront être réalisées grâce à la diversité de ces modèles. ♦

### Organoids: mini-organs at the service of biomedicine

#### LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

<sup>1</sup> <https://its.aviesan.fr/>

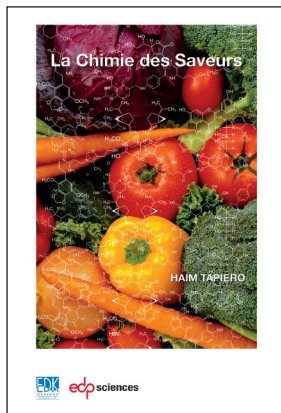
<sup>2</sup> <https://www.medecinesciences.org/fr/component/toc?task=topic&id=918>

## RÉFÉRENCES

- Hay M, Thomas DW, Craighead JL, et al. Clinical development success rates for investigational drugs. *Nat Biotechnol* 2014 ; 32 : 40-51.
- Davis C, Naci H, Garpinar E, et al. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European medicines agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ* 2017 ; 359 : j4530.
- Saglam-Metiner P, Gulce-Iz S, Biray-Avci C. Bioengineering-inspired three-dimensional culture systems: Organoids to create tumor microenvironment. *Gene* 2019 ; 686 : 203-12.
- Liu Z, Tang M, Zhao J, et al. Looking into the future: toward advanced 3D biomaterials for stem-cell-based regenerative medicine. *Adv Mater* 2018 ; 30 : e1705388.
- Wan ACA. Recapitulating cell-cell interactions for organoid construction - Are biomaterials dispensable? *Trends Biotechnol* 2016 ; 34 : 711-21.
- Clement B, Chene G, Degos F. A national collection of liver tumours: lessons learnt from 6 years of biobanking in France. *Cancer Lett* 2009 ; 286 : 140-4.
- Gagliardi G, Ben M'Barek K, Goureau O. Photoreceptor cell replacement in macular degeneration and retinitis pigmentosa: A pluripotent stem cell-based approach. *Prog Retin Eye Res* 2019 ; doi: 10.1016/j.preteyeres.2019.03.001.
- Mahe MM, Aihara E, Schumacher MA, et al. Establishment of gastrointestinal epithelial organoids. *Curr Protoc Mouse Biol* 2013 ; 3 : 217-40.
- Picollet-D'hahan N, Dolega ME, Freida D, et al. Deciphering cell intrinsic properties: a key issue for robust organoid production. *Trends Biotechnol* 2017 ; 35 : 1035-48.
- Rabesandratana O, Goureau O, Orioux G. Pluripotent stem cell-based approaches to explore and treat optic neuropathies. *Front Neurosci* 2018 ; 12 : 651.
- Sebert M, Denadai-Souza A, Quaranta M, et al. Thrombin modifies growth, proliferation and apoptosis of human colon organoids: a protease-activated receptor 1- and protease-activated receptor 4-dependent mechanism. *Br J Pharmacol* 2018 ; 175 : 3656-68.
- Steichen C, Si-Tayeb K, Wulkan F, et al. Human induced pluripotent stem (hiPS) cells from urine samples: A non-integrative and feeder-free reprogramming strategy. *Curr Protoc Hum Genet* 2017 ; 92 : 21.7.1-21.7.22.
- Watanabe M, Buth JE, Vishlaghi N, et al. Self-organized cerebral organoids with human-specific features predict effective drugs to combat Zika virus infection. *Cell Rep* 2017 ; 21 : 517-32.
- Drost J, Clevers H. Organoids in cancer research. *Nat Rev Cancer* 2018 ; 18 : 407-18.
- Dekkers JF, Berkers G, Kruijselbrink E, et al. Characterizing responses to CFTR-modulating drugs using rectal organoids derived from subjects with cystic fibrosis. *Sci Transl Med* 2016 ; 8 : 344ra84.
- Bian S, Repic M, Guo Z, et al. Genetically engineered cerebral organoids model brain tumor formation. *Nat Methods* 2018 ; 15 : 631-9.
- Chakradhar S. Put to the test: Organoid-based testing becomes a clinical tool. *Nat Med* 2017 ; 23 : 796-9.
- Hafner S. Compétition iGEM 2008 ; deux équipes françaises ! *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 524-8.
- Briand W, Dao O, Garnier G, et al. Compétition iGEM 2018 : une médaille d'or pour l'équipe GO Paris-Saclay. *Med Sci (Paris)* 2018 ; 34 : 1111-4.
- Kelwick R, Bowater L, Yeoman KH, Bowater RP. Promoting microbiology education through the iGEM synthetic biology competition. *FEMS Microbiol Lett* 2015 ; 362. pii: fnv129.

### TIRÉS À PART

J.L. Galzi



ISBN : 978-2-7598-1137-3 180 pages

La cuisine est une science. Il existe une relation étroite entre élaborer une recette et entreprendre une recherche scientifique. Quelle que soit l'origine d'une recette, d'un livre ou inventée, il faudra faire le choix des ingrédients, les mélanger et les cuire de manière appropriée afin de ne pas altérer les substances actives qui composent les ingrédients.

Une fois la cuisson terminée, il faudra analyser le goût et si nécessaire prévoir son amélioration. Améliorer une recette nécessite de connaître le ou les processus qui interviennent dans le développement des arômes, des saveurs et de la texture. Cette approche est similaire à celle développée par le scientifique.

La relation entre l'élaboration des recettes, les substances nutritives qui composent les ingrédients et la santé de l'homme est issue de plusieurs disciplines de la recherche fondamentale et clinique. Au cours des dernières années, de nombreux travaux scientifiques ont été publiés sur le rôle de la nutrition et la réduction des risques dans les pathologies comme les maladies cardio-vasculaires ou les cancers.

Le but principal de cet ouvrage a été d'identifier la structure chimique des composants actifs des ingrédients utilisés en cuisine (légumes, herbes aromatiques, épices) et qui entrent dans la préparation des recettes pour « végétariens » et « omnivores ».



**BON DE COMMANDE**

À retourner à EDP Sciences, 17 avenue de Hoggar, 91944 Les Ulis Cedex A - Tél. : 01 49 85 60 69 - Fax : 01 49 85 03 45 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

Code postal : ..... Ville : .....

Pays : .....

Fonction : .....

Je souhaite recevoir l'ouvrage **La chimie des Saveurs** : 20 € + 3 € de port = **23 € TTC**

en ..... exemplaire, soit un total de ..... €

Par chèque, à l'ordre de **EDK**

Par carte bancaire :  Visa  Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | |