



HAL
open science

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

Jean-Luc Galzi, Thierry Jouault, Joëlle Amédée

► **To cite this version:**

Jean-Luc Galzi, Thierry Jouault, Joëlle Amédée. Les organoïdes : des mini-organes au service de la biomédecine. Médecine/Sciences, 2019, 35 (5), pp.467-469. 10.1051/medsci/2019091 . hal-02195810

HAL Id: hal-02195810

<https://hal.science/hal-02195810v1>

Submitted on 26 Jul 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

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

Jean-Luc Galzi¹, Thierry Jouault^{2, 3}, Joëlle Amédée⁴

- 1- Biotechnologie et signalisation cellulaire, CNRS-université de Strasbourg UMR 7242, École supérieure de biotechnologie de Strasbourg, 300 boulevard Sébastien Brant, 67412 Illkirch, France.
- 2- Rédacteur en chef adjoint de *médecine/sciences*
- 3- Inserm, université de Lille, CHU Lille, LIRIC UMR 995, 59000 Lille, France.
- 4- Inserm U1026, université de Bordeaux, Bioingénierie tissulaire, 33076 Bordeaux Cedex, France

galzi@unistra.fr

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, entre autres.

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 dans l'évaluation des candidats

médicaments, dans les domaines de la bioproduction de molécules (thérapeutiques, substances naturelles et métabolites, alicaments, etc.) de virus ou de de tissus, dans l'agro-alimentaire 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 de l'amélioration de la qualité de l'environnement et de la santé.

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, le taux d'échec 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 elles sont inefficaces [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 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 dimensions (3D) par la 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 de 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 système 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 couvre 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 »¹ 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, jusqu'à 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 validés 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 (*International Genetically Engineered Machine competition*), une compétition internationale de biologie de synthèse organisée chaque année à Boston [18, 19] **(M/S : voir 18)**, rendant populaire la recherche sur les organoïdes.
- 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 avancées trop rapides, 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*

¹ <https://its.aviesan.fr/>

consacrée à ces « modèles alternatifs » curieux mais également source de connaissances². 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.

Références

1. Hay M, Thomas DW, Craighead JL, *et al.* Clinical development success rates for investigational drugs. *Nat Biotechnol* 2014 ; 32 : 40-51.
2. Davis C, Naci H, Gurpinar 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.
3. 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.
4. 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.
5. Wan ACA. Recapitulating cell-cell interactions for organoid construction - Are biomaterials dispensable? *Trends Biotechnol* 2016 ; 34 : 711-21.
6. 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.
7. 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.
8. Mahe MM, Aihara E, Schumacher MA, *et al.* Establishment of gastrointestinal epithelial organoids. *Curr Protoc Mouse Biol* 2013 ; 3 : 217-40.
9. 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.
10. Rabesandratana O, Goureau O, Orieux G. Pluripotent stem cell-based approaches to explore and treat optic neuropathies. *Front Neurosci* 2018 ; 12 : 651.

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

11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Drost J, Clevers H. Organoids in cancer research. *Nat Rev Cancer* 2018 ; 18 : 407-18.
15. Dekkers JF, Berkers G, Kruisselbrink E, *et al.* Characterizing responses to CFTR-modulating drugs using rectal organoids derived from subjects with cystic fibrosis. *Sci Transl Med* 2016 ; 8 : 344ra84.
16. Bian S, Repic M, Guo Z, *et al.* Genetically engineered cerebral organoids model brain tumor formation. *Nat Methods* 2018 ; 15 : 631-9.
17. Chakradhar S. Put to the test: Organoid-based testing becomes a clinical tool. *Nat Med* 2017 ; 23 : 796-9.
18. Hafner S. **Compétition iGEM 2008 - Deux équipes françaises !** *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25: 524-8.
19. Kelwick R, Bowater L, Yeoman KH, Bowater RP. Promoting microbiology education through the iGEM synthetic biology competition. *FEMS Microbiol Lett* 2015 ; 362. pii: fnv129.