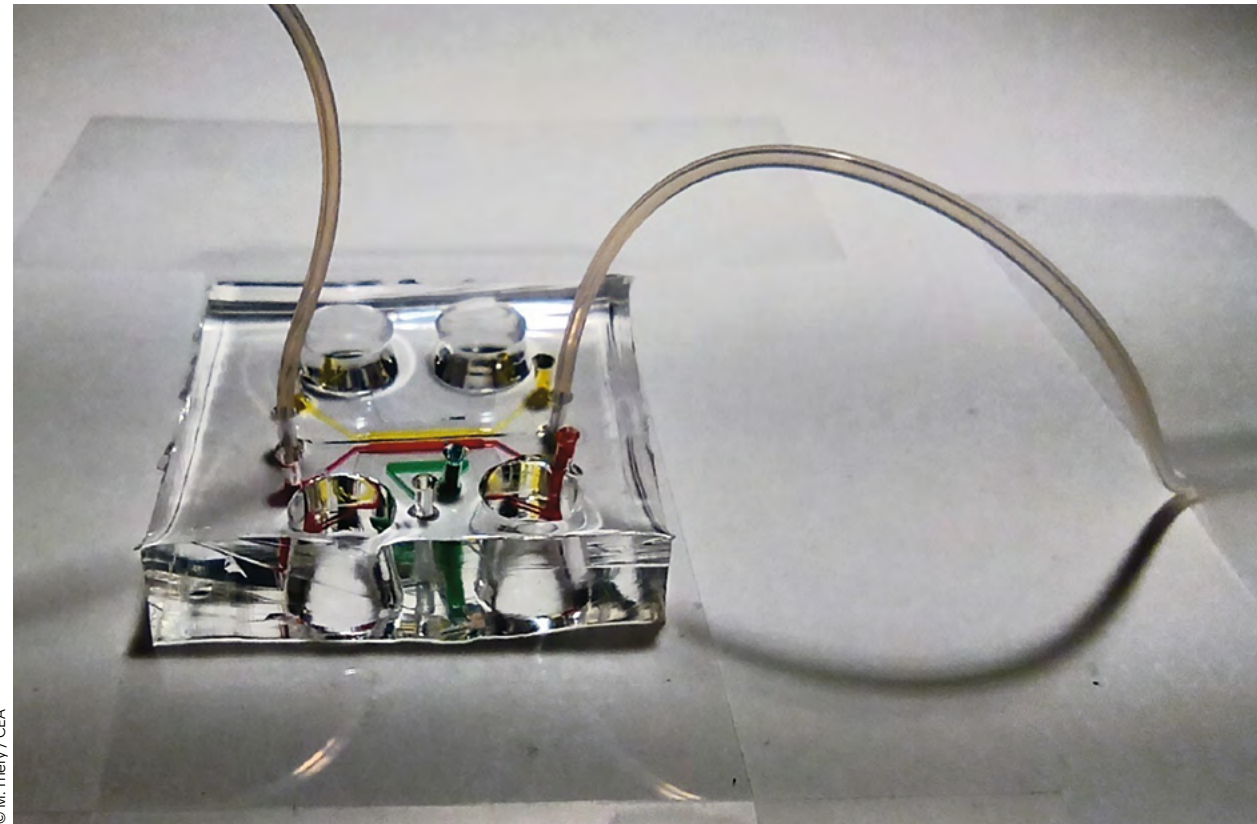


© A. Aubert / CEA



© M. Théry / CEA

« Nous nous sommes très vite attelés à la vascularisation des organoïdes sur puce, ce qui est à la pointe de l'état de l'art actuellement. »

Jérôme Garin,
directeur du CEA-Irig

particulières, les îlots de Langerhans, qui sécrètent l'insuline et le glucagon, des hormones régulant la glycémie. Le diabète de type 1 s'attaque précisément à ces îlots. Aujourd'hui, l'équipe développe à la fois des tumoroïdes et des langerhanoïdes sur puce, à partir de cellules souches induites ou de cellules souches de patients hospitalisés à Grenoble.

Les promesses des langerhanoïdes

Au nombre des avancées, le groupe a récemment pu mesurer la production d'insuline d'un seul îlot de Langerhans, une étape importante pour pouvoir trier les îlots les plus producteurs et découvrir des biomarqueurs de cette performance. À terme, cela facilitera la transplantation d'îlots de donneurs cadavériques chez des patients diabétiques, une opération pionnière que maîtrise l'équipe de Pierre-Yves Benhamou. Actuellement, il faut en implanter un très grand nombre pour s'assurer d'une productivité d'insuline globale satisfaisante. « Par ailleurs, il s'agit d'allogreffes et, malgré les traitements immunosupresseurs, le système immunitaire du patient finit par reprendre

le dessus et éliminer ces îlots étrangers. Nous voulons donc développer, sur puce, des langerhanoïdes à partir de cellules souches du patient », explique Xavier Gidrol. Ce serait un premier pas vers une médecine régénératrice, avec une complication supplémentaire : le diabète de type 1 est une maladie auto-immune. Autrement dit, le système immunitaire du malade détruit ses propres îlots. Il faudra donc rendre ces cellules souches immunotolérantes, par génie génétique, avant de cultiver les langerhanoïdes.

« Nos langerhanoïdes vascularisés nous permettront aussi d'étudier les mécanismes de cette auto-immunité : voir comment les lymphocytes du patient attaquent l'îlot. Et de manière plus générale, puisque nous pensons pouvoir vasculariser presque tous les organoïdes, d'explorer de nombreuses questions de réponse immunitaire, d'immunothérapie, de maladies inflammatoires, etc. », imagine le chercheur.

L'équipe projette aussi le développement de multi-organoïdes sur puce. Les diabètes, de type 1 ou 2 (DT1 ou DT2), mènent en effet à de multiples complications : rétinopathies, vasculopathies, neuropathies, « pied du

souches sanguines peuvent sentir les signaux issus de chacun et migrer pour "choisir leur camp". Nous avons montré la capacité de ces cellules souches à s'attacher aux cellules présentes dans la moelle osseuse ou dans les vaisseaux. Et surtout, qu'elles le font en réorganisant totalement leur architecture intérieure ! Il est fort probable qu'il s'agisse là d'un mécanisme majeur impliqué dans la construction de l'identité future de la cellule souche », précise Manuel Théry.

Réalisant sur place ses propres prototypes, le laboratoire pense sous-traiter à une société extérieure la fabrication en petite série de puces en silicone (PDMS), à destination d'autres chercheurs. « Le collage du PDMS au verre, entre autres, reste un défi. Par ailleurs, pour rejoindre les lignes de fabrication à haut débit du Leti, nous étudions la fabrication en thermoplastique », ajoute Manuel Théry.

Cerveau, peau et intestins

Au CEA-Jacob, à Fontenay-aux-Roses, l'équipe mixte CEA-Sup'Biotech dirigée par Jean-Philippe Deslys et Frank Yates s'intéresse aux pathologies neurodégénératives : Parkinson, Alzheimer, etc. Depuis une dizaine d'années, elle développe des cérébroïdes, organoïdes de 2-3 millimètres de diamètre comprenant des neurones, des cellules gliales et des astrocytes, cellules que l'on trouve dans le tissu cérébral. « Nous travaillons dessus depuis dix ans avec des techniques "manuelles". Nos travaux actuels consistent à les intégrer dans une puce microfluidique afin d'en envisager une utilisation automatisée ou industrielle », avance Frank Yates. Parmi les questions à résoudre : la vascularisation, le développement de matériaux et de capteurs permettant de mesurer l'activité électrique, etc. Le « bestiaire » ne s'arrête pas là. Entre autres exemples, Amandine Pitaval et Karine Raymond-Lebrin, du CEA-Irig, développent avec le Leti des organoïdes de peau à partir de cellule souches pluripotentes induites. Contrairement à beaucoup de modèles existants de « peau sur puce », ces organoïdes comprennent des annexes comme les glandes sudoripares ou les follicules pileux. Une autre équipe grenobloise entame le développement d'organoïdes de villosités intestinales. « Ces systèmes seront très utiles en toxicologie et permettront de limiter le recours aux modèles animaux », espère Jérôme Garin. ●



Ci-contre

Puce développée pour l'étude du comportement des cellules souches de la moelle osseuse. Elle en reproduit l'organisation spatiale, avec un compartiment osseux et un compartiment sanguin.

LEXIQUE

Exocrine-endocrine

Une glande exocrine libère sa sécrétion à l'extérieur : au niveau cutané, dans le tube digestif, etc. (suc digestifs, lait, salive, sueur...). À l'inverse, une glande endocrine sécrète sa production dans le sang.

Allogreffe

Greffe venant d'un individu différent du patient.

Villosité intestinale

Ces structures complexes sont présentes par millions dans l'intestin grêle. En forme de doigts, elles mesurent quelques dixièmes de millimètres, et sont responsables de l'absorption des nutriments.



CEA-Irig

Institut de recherche interdisciplinaire de Grenoble.

CEA-Leti

Laboratoire d'électronique et de technologie de l'information (Grenoble).

CEA-Jacob

Institut de biologie François Jacob (Fontenay-aux-Roses).



Ci-dessus

Organoïde humain de tissu adipeux vascularisé dans une puce microfluidique (vu au microscope confocal).