

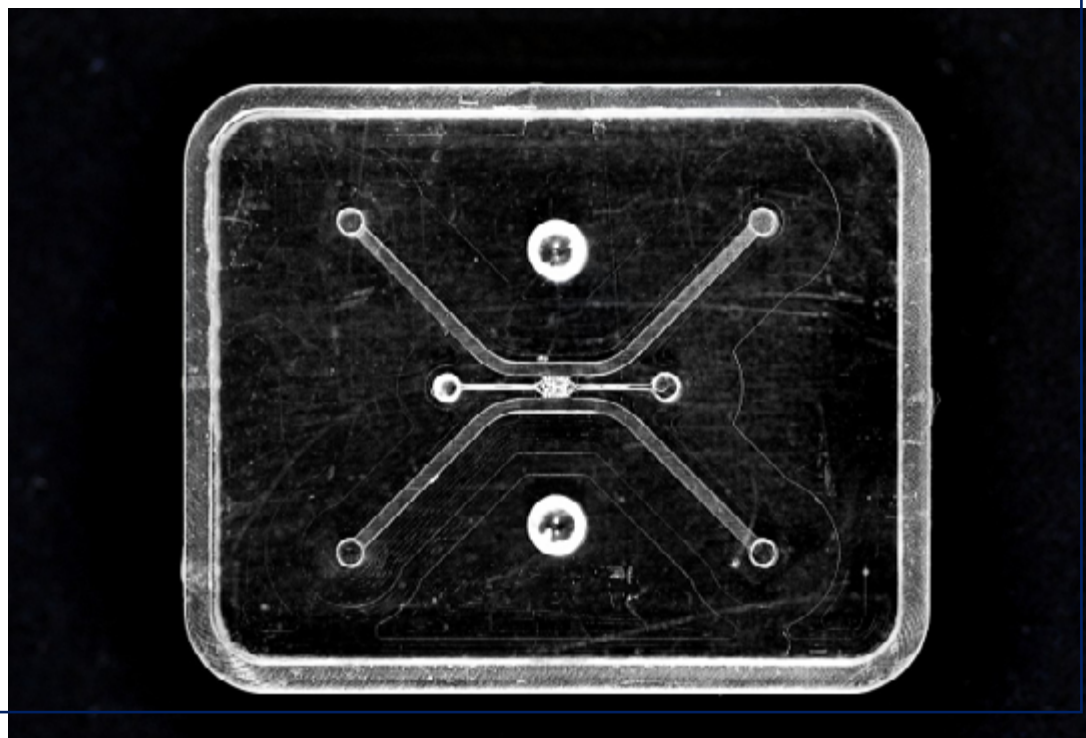
A photograph of a laboratory setup for organoid culture. In the center, a clear glass petri dish sits on a stainless steel tray. Inside the dish, a clear plastic multi-well plate is used as a stand for several white, cylindrical microfluidic chips. The chips are arranged in a row, and some have small white caps. The background is dark, and the lighting is focused on the central setup.

**ORGANOÏDES SUR PUCE :
COMPOSANTS DE LA
MÉDECINE DU FUTUR ?**

SOMMAIRE

Organoïdes sur puces ?	p.4
Leur apport	p.5
Le CEA et les organoïdes sur puces	p.7
Actualités du CEA	p.9
Contacts	p.10

OBSERVATION AU MICROSCOPE DES COMPOSANTS MICROFLUIDIQUES
CONTENANT LES OBJETS BIOLOGIQUES. CREDITS : L. GODART/CEA



Les organoïdes sur puces, ou *Organ on chip* (OoCs) sont le fruit du croisement entre plusieurs domaines de recherche longtemps séparés : celui des organoïdes, celui des laboratoires-sur-puce et de la microfluidique¹.

Objets d'études de la biologie cellulaire, les organoïdes sont issus de cellules souches cultivées dans un hydrogel qui s'auto-organisent en trois dimensions. Ces cellules reproduisent la diversité cellulaire que l'on retrouve dans les tissus originels. Les organoïdes permettent ainsi de mimer au moins partiellement le fonctionnement des tissus dont ils sont issus, ce qui en fait un bon modèle pour étudier leur développement chez l'Homme.

De leur côté, les laboratoires-sur-puce permettaient déjà, entre autres, l'intégration de protocoles biologiques pour détecter des protéines, peptides ou acides nucléiques d'un échantillon biologique (sang, salive,...). Les laboratoires-sur-puce ont rendu possible l'analyse biologique en dehors du laboratoire, tout en réduisant les volumes et donc la consommation de réactifs biologiques avec un gain en sensibilité et/ou temps d'analyse.

Enfin, au cours de cette dernière décennie, la microfluidique est entrée dans son âge de maturité : le développement de systèmes de plus en plus sophistiqués s'est accompagné de l'essor de l'ingénierie cellulaire au service des organoïdes.

La démarche du CEA s'inscrit dans cette évolution mondiale vers une complexité croissante des objets développés. C'est ainsi que sont nés dans un premier temps les organoïdes sur puce, puis des multi-organes, voire à termes des multi-organoïdes sur puce, ou encore la présence de capteurs miniaturisés et embarqués sur la puce, placés au plus près des objets biologiques.

Fort de son expertise dans ces différents domaines et avec la conviction que ces supports innovants sauront s'inscrire dans la médecine du futur, le CEA accélère la recherche sur cette thématique. Et pour cause : les organoïdes sont porteurs de promesses. D'abord, ils s'inscrivent dans la quête d'une meilleure compréhension du fonctionnement du corps humain, mais ils forment aussi un atout indéniable dans la réduction des coûts et de délais. A tel point que certains observateurs n'hésitent pas à annoncer leur développement comme un « changement de paradigme » dans le domaine de la santé, constituant un enjeu phare de ce dernier et autour duquel la recherche s'organise.

¹ A l'image d'une carte électrique et de ses circuits, la microfluidique consiste à manipuler des fluides en micro quantités dans des réseaux de microcanaux afin d'en étudier les écoulements.

ORGANOÏDES SUR PUCES ?

Les OoCs sont de nouveaux outils aptes à mimer, même partiellement, la physiologie de l'organe humain de façon plus fidèle à la réalité physiologique que les modèles traditionnels (in vitro 2D, 3D et animal). Formés à partir de cellules souches, ces représentations d'organes en reproduisent les fonctionnalités et s'auto-organisent selon l'environnement 3D dans lequel elles sont plongées.

Concrètement, les cellules sont cultivées dans un système microfluidique de la taille d'une carte de crédit. Composée de capteurs, et à terme de microélectronique, cette architecture microfluidique est pensée pour pouvoir accueillir, par le biais de micro-canaux, des milieux de culture nécessaires à la croissance des cellules qui y auront été déposée au préalable. **Ce système, appelé « puce », va reproduire partiellement l'environnement d'un organe et ses fonctionnalités, y compris dans des conditions pathologiques.** C'est grâce à cette puce que les scientifiques réussissent à mieux contrôler l'environnement physique et chimique des cellules en agissant sur les apports ou suppression d'éléments dans le milieu de culture, sur la perfusion et sur les contraintes mécaniques. Libre ensuite aux cellules de s'auto-organiser au sein de ce milieu.

Façonner à l'envie des cellules souches soulève plusieurs enjeux, dont la réussite dépendra de l'investissement des communautés industrielles et académiques autour des OoCs. De façon non exhaustive, le développement des OoCs génère l'espoir de :

- faire progresser la compréhension du corps humain ;
- révolutionner la recherche pharmaceutique en servant de support au développement de candidats médicaments, tester la toxicité et l'efficacité des candidats ;
- améliorer le taux de succès des essais cliniques tout en limitant les tests animaux ;
- réduire les coûts et les délais des molécules candidates à une mise sur le marché.

Utiliser des substituts de tissu humain simplifie l'adaptation des molécules pharmaceutiques selon la réponse propre à chaque individu et selon la pathologie visée. Un élément d'autant plus précieux puisque l'on sait aujourd'hui que tous les patients ne réagissent pas de la même façon à un traitement. Pouvoir le tester au préalable sur un OoC permettra d'être beaucoup plus efficace du côté de la médecine, et plus confortable pour le patient puisque les temps de traitements se verront limités.

Très impliqués dans la mise au point d'une médecine personnalisée, les OoCs s'inscrivent aussi dans notre quotidien. En effet, qu'il s'agisse de crèmes pour la peau, de shampoings, de produits ménagers, d'additifs alimentaires ou d'encres de tatouages, les OoCs permettront de comprendre les effets des produits et de ces substances actives sur le corps humain afin d'évaluer leur potentielle toxicité et les risques associés sans mettre en danger le système vivant.

LEUR APPORT

LA BIOLOGIE FONDAMENTALE

La biologie fondamentale reste le premier domaine d'application des OoCs, qui facilitent la compréhension de la biologie du développement humain et permettent l'étude de l'étiologie des maladies en mimant une pathologie. Ce sont les molécules et les mécanismes du corps qui sont mis à nus par le biais des OoCs, dans le but d'identifier les fonctions physiologiques de l'organe cible et de les reproduire. La puce en elle-même possède aussi plusieurs atouts en biologie fondamentale : son aspect transparent, dû au silicone ou au plastique utilisé, facilite l'étude de l'architecture des cellules et par extension du corps humain.

DEVELOPPER DES MODELES HUMAINS PERTINENTS

Les OoCs sont des dispositifs d'avenir qui couvriront de multiples domaines d'applications : industrie pharmaceutique, cosmétique, chimique ou encore agro-alimentaire... Mais tous ont un point commun : ils sont à la recherche de modèles alternatifs pour répondre à une réglementation sur l'expérimentation qui limite de plus en plus l'utilisation d'animaux.

Si cette règle s'applique déjà aux cosmétiques depuis plusieurs années, ce sont encore environ 80 millions de souris utilisées par an dans l'industrie pharmacologie. Or, les essais des molécules ne sauraient être parfaits en mobilisant les essais sur les animaux qui, pour nombre de pathologies humaines, sont des modèles inadéquats. Ainsi, et pour la partie soins organiques, les tests sur les animaux pourront être remplacés et réduits grâce aux OoCs. En revanche, les tests comportementaux ou l'étude de la réponse immunitaire nécessiteront encore un recours à l'expérimentation animale.

A terme, on peut espérer passer des organoïdes aux organes-sur-puce pour étudier les comorbidités ou anticiper des complications liées à certaines pathologies. La réalisation d'essais cliniques sur puces en serait la touche finale, mais cette réussite implique des investissements économiques colossaux et des outils pour les patients et les médecins de demain à la hauteur de ces derniers.

LA RECHERCHE PHARMACOLOGIQUE

Le segment le plus porteur est sans doute celui de l'industrie pharmaceutique, qui va des tests de toxicité à la découverte de nouveaux candidats médicaments par l'identification de cibles thérapeutiques et la modélisation de pathologies pour mieux comprendre leurs mécanismes. A terme, les OoCs rentreront très probablement dans le parcours de soin des patients afin d'inscrire les thérapies dans une médecine participative et personnalisée.

LA MEDECINE PERSONNALISEE ET PREDICTIVE

La médecine prédictive (désigne la capacité de la médecine à anticiper et prévoir les maladies qui pourraient atteindre le patient à l'avenir, selon ses prédispositions biologiques) s'appuiera sur les OoCs pour anticiper les réactions des cellules prélevées sur les patients.

Ceci laisse entrevoir la possibilité de personnaliser la médecine et d'apporter une solution particulière à chaque maladie et à chaque patient, en prenant en compte leurs spécificités. Les médecins pensent surtout à la personnalisation de la prise en charge : un organoïde développé à partir des cellules souches d'un patient donnera de précieuses indications sur sa réponse individuelle au traitement. C'est pourquoi certaines spécialités médicales s'y intéressent particulièrement, à l'image de l'oncologie. Elle sera l'une des premières priorités du développement des OoCs, et pour cause : les médicaments utilisés pour la lutte contre le cancer ne sont efficaces que chez une portion des malades. Pour pallier cette déficience, il serait intéressant de pouvoir tester les différents médicaments sur chaque patient individuellement, avant prescription. **Grâce aux OoCs, il devient envisageable en prélevant quelques cellules du patient, de pratiquer des tests afin de délivrer le soin le plus adapté.** Cette première marche pavera la voie de la médecine personnalisée sans nécessairement passer par la découverte de biomarqueurs.

LA MEDECINE REGENERATRICE

La médecine personnalisée est la première marche à gravir vers la médecine régénératrice. Il s'agirait alors de cultiver des organoïdes à partir de cellules souches d'un patient pour les lui réimplanter afin de compenser la déficience ou la perte d'un organe. La possibilité de reproduire des substituts d'organes et la maîtrise de leur fabrication laissent par exemple entrevoir la faculté de soutenir l'organe fatigué d'un patient, en attendant une éventuelle greffe.

Seule ombre au tableau : la difficulté d'utilisation des OoCs et des techniques de microfluidique qui lui sont liées. L'installation des OoCs dans les milieux hospitaliers et industriels passera à court terme par la simplification de l'instrumentation.

Enfin, preuve des capacités d'adaptation des OoCs, certains d'entre eux ont été récemment envoyés sur la Station Spatiale Internationale pour mieux comprendre les effets d'un voyage dans l'espace sur les cellules humaines, et en particulier ceux de la microgravité sur les processus physiopathologiques (vieillesse, cicatrisation...).

LE CEA ET LES ORGANOÏDES SUR PUCE

Le CEA dispose d'expertises internationalement reconnues en micro et nanotechnologies et plus largement en technologies innovantes pour la santé, mises à profit depuis plusieurs années dans le domaine de l'optimisation de la production de biomédicaments. Microélectronique, ingénierie cellulaire, microfluidique ou encore capteurs miniaturisés : le CEA regroupe toutes les compétences nécessaires à un positionnement stratégique dans le domaine des OoCs.

Cela s'est illustré récemment par le lancement de plusieurs projets majeurs, dont l'apport technologique a notamment pour objectif d'optimiser les rendements de bioproduction, et d'apporter à terme un gain de compétitivité et d'efficacité aux acteurs industriels de la filière. L'un des projets phares, le projet CALIPSO, a été lancé en 2021 en collaboration avec SANOFI, Capgemini Altran, Centrale supélec, GPC, bio, Ypso facto. Pour ce dernier, le CEA-Leti a développé des microcapteurs électrochimiques et optiques pour optimiser le suivi en ligne et en temps réel de certaines étapes des bioprocédés.

Le développement des OoCs s'accompagne de celui d'une filière française, dont les cellules prélevées localement sur des patients français sont la pierre angulaire. Pour atteindre cet objectif, le CEA, en collaboration avec ses partenaires cliniciens, est bien placé ; son expertise technologique, biologique et en termes de sécurité, permet d'apporter d'une réponse rapide de façon plus intégrative à ces enjeux.

Le sujet des OoCs est emblématique et fédérateur pour le CEA : la recherche fondamentale et la recherche technologique se sont rencontrées et complétées au point de faire disparaître le schéma classique de la recherche amont/aval. Les OoCs ont été pensés ensemble par les différentes directions de recherche, y compris la valorisation et les applications. Les équipes travaillent à lever les verrous techniques et biologiques des organoïdes sur puce, en optimisant le choix des matériaux supports, en introduisant de la reproductibilité, en abaissant les futurs coûts de fabrication. Le marché annoncé est immense, affichant une croissance annuelle à deux chiffres.

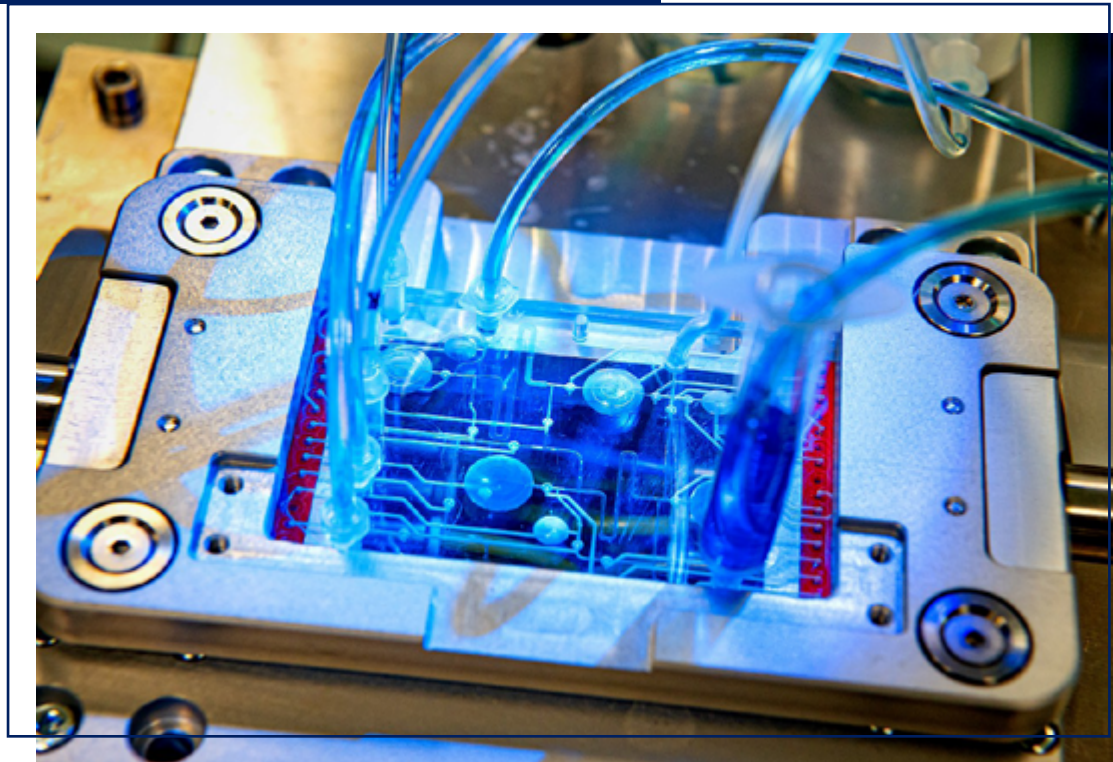
Le CEA se met donc en ordre de marche. La difficulté réside dans la commercialisation pour l'instant limitée des organoïdes sur puces : seul le « poumon » d'Emulate et quelques autres pièces sont aujourd'hui utilisés dans la recherche contre la toxicité. Le segment le plus porteur à court terme est le criblage pharmaceutique. Il s'agira d'utiliser des organes ou organoïdes sur puce lors des tests d'efficacité et toxicité des futurs médicaments ou biomédicaments. L'utilisation de tels objets par les chercheurs pour améliorer la compréhension des processus pathologiques devrait aussi se faire jour rapidement, dans les deux ans. La médecine personnalisée et les « tumorothèques » devraient émerger à moyen terme. Il faudra cependant attendre plus longtemps, peut-être une décennie, pour voir apparaître des supports pour la médecine régénératrice.

Enfin, et dans le but de développer le marché des OoCs, le CEA compte répondre à deux objectifs technologiques :

- D'abord, l'accompagnement de la technologie. Délivrer un dispositif facile d'utilisation, intégrer des bioréacteurs dans les puces afin de suivre en temps réel plusieurs paramètres, contrôler la qualité et l'environnement de la culture des organoïdes, recueillir les paramètres vitaux de la réponse biologique pour des analyses ciblées... Ces smart chips, imaginés comme des solutions clés en mains, concerneront des dispositifs modulaires dont les différents composants sont reconfigurables et adaptables à des applications ciblées.
- Le second vise la génération de dispositifs OoCs complets dans le but d'effectuer des tests cliniques in vitro et développer des ingénieries cellulaires complexes, robustes, reproductibles et mieux contrôlées. En contrôlant de plus en plus finement les cellules humaines et leur environnement, les modèles qui seront développés seront viables, fonctionnels et pertinents : ce tandem entre technologie et biologie aboutira à une génération de dispositifs complets pour réussir parfaitement des tests cliniques in vitro.

Par ailleurs, le CEA est aussi copilote du montage du PEPR Biothérapies et bioproduction et a été à ce titre impliqué dans le montage de plusieurs dossiers PIIEC dans le domaine de la bioproduction où ses microtechnologies sont proposées à des fins d'innovations et d'optimisation des bioprocédés (en cours d'instruction). Le CEA est aussi membre fondateur de l'Alliance Française de Bioproduction (Biolead), en cours de montage.

RÉALISATION DE FORMULES SANGUINES. CREDITS : L. GODART/CEA



ACTUALITES DU CEA

MARS 2022

Afin de répondre aux besoins de la médecine personnalisée et de proposer une alternative aux tests animaux lorsqu'ils ne sont pas adaptés, les scientifiques tentent de maintenir des cellules et des organoïdes humains en « culture ». C'est ce qu'ont réussi à faire des chercheurs du CEA avec des îlots de Langerhans, qui ont été maintenus vivants et fonctionnels dans un composant microfluidique pendant un mois, dans le cadre du projet Panache.

Dans le cadre du projet Panache, les chercheurs du CEA-Leti en collaboration avec ceux du CEA-Irig, ont en effet réussi à [reproduire un environnement le plus naturel possible](#) pour maintenir en état de fonctionnement cet amas de cellules pancréatiques sphérique de 150 à 500 microns de diamètre à l'origine de la sécrétion d'insuline.

[Les îlots pancréatiques, dits de Langerhans](#), sont des amas cellulaires spécialisés dans la production d'insuline et de glucagon, deux hormones régulant le taux de glucose dans le sang. Le diabète de type 1 est causée par la destruction auto-immune des cellules pancréatiques, entraînant une hyperglycémie chronique. Or, ces îlots ont des capacités de production d'insuline extrêmement variables. Il serait très utile de pouvoir mesurer la production d'insuline de chacun d'eux afin de choisir les plus performants pour la transplantation.

Dans un premier temps, ils ont réalisé un composant microfluidique en polymère thermoplastique dans lequel des microstructures (canaux, piliers...) sont imprimées par embossage à chaud, et recouvert d'un capot scellé thermiquement. A l'intérieur de cet environnement géométriquement adapté, les îlots de Langerhans baignent dans un hydrogel mimant la matrice extracellulaire, et dans lequel des cellules endothéliales sont mises en culture. Celles-ci ont la particularité de s'auto-organiser pour former un réseau autour de l'îlot avec lequel il se connecte pour permettre la circulation des nutriments via le flux imposé dans le système microfluidique. La présence de cellules supports complète ce dispositif, qui a permis de maintenir le réseau endothélial en état fonctionnel pendant 43 jours.

Ces travaux peuvent être transposés à d'autres types de cellules et donc d'organes, et le dispositif agrémenté de capteurs en tous genres à des fins d'imagerie et de surveillance de la composition du milieu et des sécrétions. Les organes sur puce serviront à comprendre les mécanismes de pathogénèses (ici le lien entre diabète et cancer par exemple), faciliteront le développement de médicaments en permettant de réaliser les étapes pré-cliniques in vitro plutôt que chez l'animal, amélioreront l'efficacité de la personnalisation des traitements, etc.

CONTACTS

SERVICE PRESSE DU CEA

01 64 50 20 11 | 06 89 30 26 74

presse@cea.fr

CARACTERISATION DE CULTURE CELLULAIRE. CREDITS : L. GODART/CEA

