Entretiens avec les lauréats du prix Descroix-Vernier EthicScience

Trois projets de recherche basés sur des approches non-animales ont été mis à l'honneur ce 2 février, lors de la remise des prix Descroix-Vernier EthicScience. Les lauréats se sont vus récompensés pour des approches différentes: entre organe-sur-puce, coupes de tumeurs humaines ex vivo et organoïde, focus sur ces projets innovants.

22.03.23

Dans la soirée du 2 février 2023 se déroulait la remise des prix Descroix-Vernier EthicScience, organisée par le Comité Scientifique Pro-Anima et par la Fondation Descroix-Vernier, récompensant des projets scientifiques basés sur des approches non-animales. Le FC3R a eu l'occasion d'échanger avec les quatre lauréats afin d'en apprendre plus sur leurs projets.

Sophie Léon et Julien Marie, lauréats du prix « Développement et applicabilité »

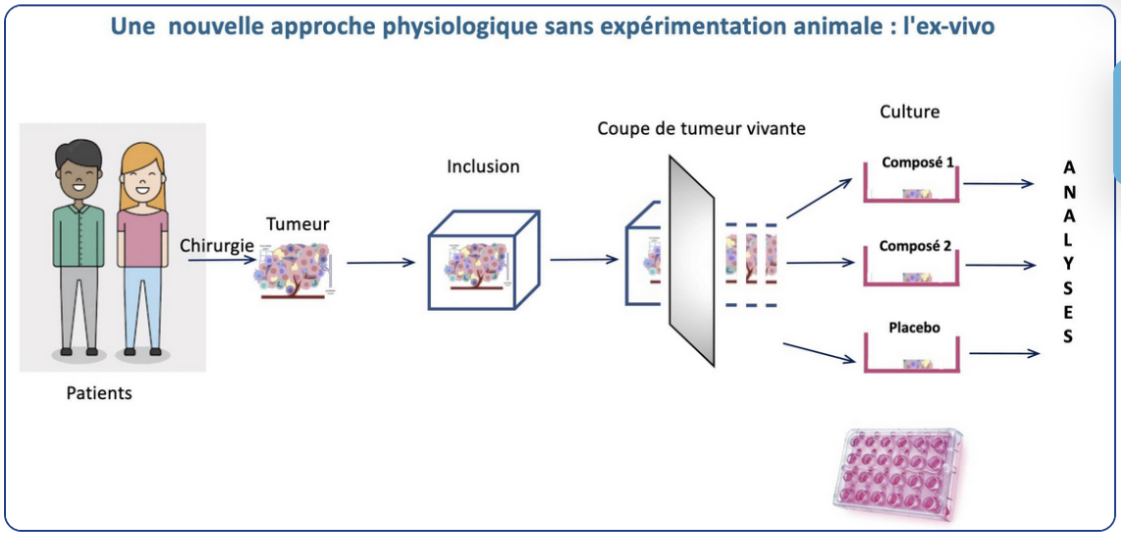
Sophie Léon est responsable opérationnelle de la plateforme Ex-Vivo au sein du Centre Léon Bérard (CLB) et du Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon (CRCL) et Julien Marie est directeur de recherche Inserm, chef du laboratoire "TGF-b et immunorégulation", et dirige le département TERI du CRCL. Ensemble, ils ont développé une méthode qui permet de mettre en culture et d'expérimenter sur des biopsies de tumeurs prélevées chez des patients.

Déposer un projet

La plateforme ex-vivo organise et centralise la mise à disposition réglementaire d'échantillons anonymisés tissulaires frais en collaboration avec les services cliniques du Centre Léon Bérard après validation d'un comité pluridisciplinaire. Elle est amenée également à collecter des échantillons auprès d'autres instituts hospitaliers locaux. Au sein de la plateforme, les échantillons sont inclus dans un gel spécifique développé à cet effet, puis des coupes de 250µm sont réalisées à l'aide d'un équipement dédié avant d'être placées dans un milieu de culture adapté en fonction de l'origine de la tumeur. Il est alors possible de conserver pendant 2 à 3 jours sous 5% de CO2 de manière stable ces échantillons, composés de cellules tumorales humaines non- dissociées, mais également de tout leur microenvironnement (cellules immunitaires, endothéliales, matrice...). Cette approche permet d'étudier les mécanismes des différents cancers au plus près de ce qui se passe chez le patient, mais aussi de tester de potentiels traitements de manière adaptée, à la fois au type de cancer, à son origine, et à la physiologie propre à chaque patient. Ils peuvent en moyenne générer 8 coupes à partir d'un unique prélèvement, ce qui permet de comparer différentes conditions/traitements sur un même cancer, et de corréler les résultats obtenus aux données cliniques du patient.

Déposer un projet

Déposer des données

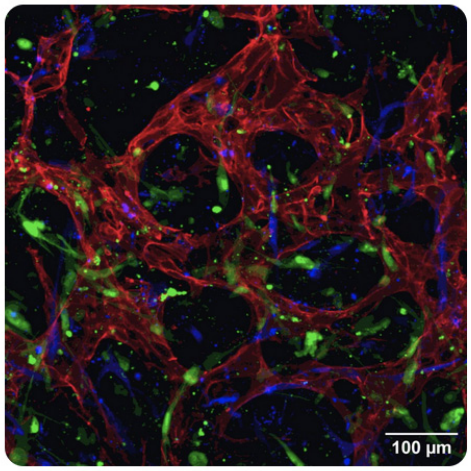


© Sophie Léon et Julien Marie - Schéma du processus de culture d'explants vivants de tumeurs humaines

Leur méthode a donc un fort potentiel pour la médecine personnalisée, et permet de réduire le recours aux modèles animaux en cancérologie afin d'identifier les molécules efficaces des thérapies de demain. Cette méthode se confronte néanmoins à quelques limites, notamment celles de la taille des biopsies provenant des patients et de la disponibilité des échantillons, notamment pour les cancers rares. On notera que le coût de cette nouvelle approche expérimentale est bien en-deçà de celui requis pour travailler avec des modèles animaux de type PDX (patient-derived xenograft). Julien Marie et Sophie Léon souhaitent faire connaître leur technique et partager leur savoir le plus largement possible, notamment par l'établissement de collaborations scientifiques. Grâce à la somme récoltée lors du prix Descroix-Vernier Ethicscience, ce duo se lancera dans le développement d'approches pour le cancer du pancréas, un cancer avec trop souvent un mauvais pronostic.

Agathe Figarol, lauréate du prix « Nouveaux concepts et transfert de technologies »

Le Dr Agathe Figarol est enseignante-chercheuse en bioingénierie à l'Université de Franche-Comté, à Besançon. Elle s'intéresse aux nanoparticules et à leur utilisation à des fins curatives (nanomédecine). Le projet pour lequel Agathe Figarol a gagné un prix porte sur le glioblastome multiforme (GBM), un cancer du cerveau au pronostic particulièrement mauvais, dont la survie médiane est de 14 mois pour un suivi avec traitement. Elle développe un glioblastome-sur-puce, une méthode nécessitant des compétences en ingénierie des matériaux, en ingénierie chimique et en culture de cellules en 3D.



© Agathe Figarol - Microvaisseaux cérébraux in vitro. Rouge : cellules endothéliales cérébrales humaines, vert : astrocytes, bleu : péricytes

Pour cela, les cellules de glioblastome sont ensemencées sur une micro-puce d'environ 10 mm2 de sa conception, au sein d'une matrice de fibrine et de collagène. Afin de reproduire au mieux la physiopathologie du glioblastome et de tester à terme des traitements, le but principal du projet est de complexifier le système par la création d'une barrière hémato-encéphalique. Pour cela, une vascularisation doit être créée à partir de veinules creusées dans la matrice et qui seront ensuite tapissées de l'intérieur par des cellules endothéliales. Des capteurs électro-acoustiques seront mis en place afin de déterminer si une molécule, à l'aide d'un nano-transporteur, passe bien à travers la barrière hémato-encéphalique. La pertinence de cette technique par rapport aux classiques cultures en 2D est de pouvoir acheminer les molécules médicamenteuses via la circulation, comme ce serait le cas physiologiquement chez un patient.

Cette technique présente un fort potentiel pour la médecine personnalisée en utilisant des échantillons tumoraux de patients et permettrait de tester l'efficacité de différents traitements directement sur le glioblastome-sur-puce du patient. Plusieurs améliorations pourront être apportées au dispositif à plus ou moins long terme, comme par exemple l'élimination progressive des produits d'origine animale, tel que le sérum de veau fœtal, mais aussi des petites protéines (facteurs de croissance, fibronectine, héparine...) utilisées pour la culture qui pourraient être synthétisées par recombinaison.

Nicolas Aznar, lauréat du prix du jury

Nicolas Aznar est chercheur CNRS et officie depuis 2018 au CRCL, où il dirige un groupe de recherche qui étudie l'impact du micro-environnement sur le devenir cellulaire. Le projet pour lequel il a reçu le prix du jury se base sur l'utilisation d'organoïdes (des pseudo-organes composés de cellules qui s'auto-organisent) afin d'étudier l'impact des hormones, du stress mécanique ou métabolique, des polluants et autres paramètres environnementaux sur la plasticité cellulaire.

La région Auvergne-Rhône-Alpes est malheureusement en retard sur l'utilisation et la maitrise de la culture d'organoïdes par rapport à d'autres régions en France où le développement de cette technologie est mieux structuré. C'est pourquoi Nicolas Aznar et son équipe ont décidé de développer ce « savoir-faire » dans un premier temps à partir de cellules souches murines. Ils ont ainsi découvert que les méthodes standards de culture n'étaient pas suffisamment robustes et pouvaient perturber la viabilité de l'organoïde ou encore la maitrise des différentes populations cellulaires qui le composent, biaisant ainsi l'interprétation des résultats. Son équipe se consacre donc aujourd'hui à standardiser et améliorer la qualité de cette culture d'organoïdes grâce à l'invention d'un dispositif de culture 3D innovant tout en s'affranchissant des variabilités induites par les produits d'origine animale (milieux sans sérum, développement de matrices inertes…). Actuellement, leurs recherches portent majoritairement sur le tractus gastro-intestinal pour lequel ils appliquent cette nouvelle méthode de culture pour créer des organoïdes standardisés à partir de cellules humaines dans un contexte physiologique et pathologique comme le cancer colorectal ou bien la maladie de Crohn par exemple.

Leur projet a été soutenu par de nombreux organismes nationaux et européens comme CNRS innovation et prématuration, l'Agence Nationale de la Recherche, le Cancéropôle CLARA ou bien encore un financement Actions Marie Sklodowska-Curie Horizon Europe qui leur a permis de poursuivre et d'intensifier leurs travaux et d'obtenir de nombreux partenariats avec des entreprises pharmaceutiques, afin notamment de tester des potentiels médicaments sur leurs organoïdes standardisés. De plus, cette expertise leur a aussi permis de mettre en place une formation sur les organoïdes, pilotée par CNRS Formation Entreprises, et permettant de diffuser plus largement ce savoir-faire qui représente aujourd'hui une arme forte du Remplacement.