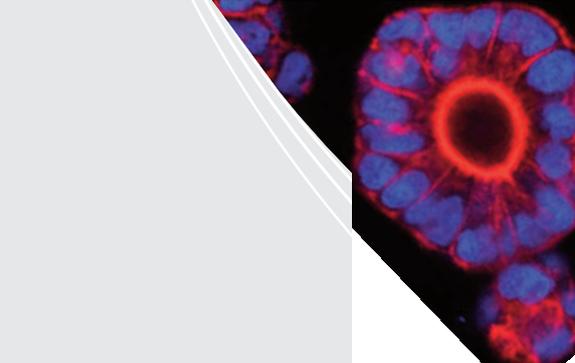
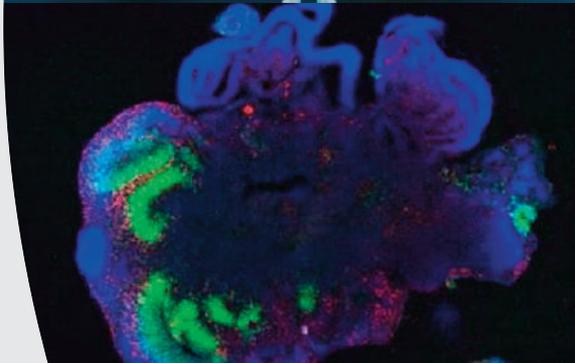
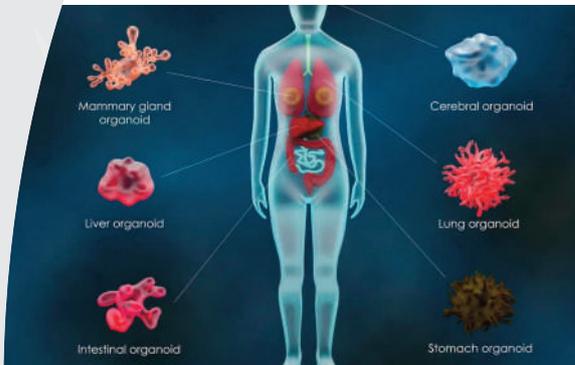
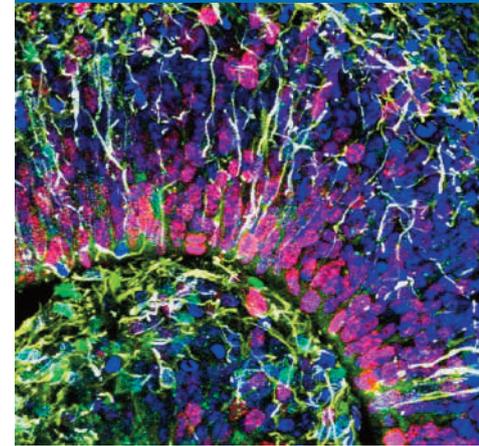




INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

ACADÉMIE
NATIONALE
DE MÉDECINE



Organoides : biologie, technologies, applications thérapeutiques potentielles

Mardi 3 décembre 2019 de 14h30 à 17h00
Académie nationale de médecine

16, rue Bonaparte, 75006 Paris

Séance commune Académie des sciences - Académie nationale de médecine

Les organoïdes obtenus à partir des cellules souches adultes présentes dans de nombreux tissus et organes chez l'homme ou à partir de cellules pluripotentes, sont des structures tridimensionnelles capables de s'autoorganiser en tissus fonctionnels. Ils offrent de nouvelles possibilités pour la reconstitution d'organes malades.

Les propriétés biologiques de ces mini-organes sont maintenant étudiées par de nombreuses équipes de biologistes et cliniciens qui caractérisent à la fois leurs structures, leurs compositions cellulaires, leurs propriétés fonctionnelles et génétiques. Les technologies les plus modernes de la culture cellulaire en 3D, de l'imagerie cellulaire, de la génomique et de la microfluidique sont mis en œuvre pour ces recherches.

Le champ des recherches est très vaste et couvre la biologie fondamentale, le criblage de nouveaux médicaments et la recherche pré-clinique.

Les deux domaines qui suscitent le plus de débats et d'interrogations éthiques sont ceux qui concernent l'embryologie (construction de « gastroïdes » ou « embryoïdes ») et le système cérébral (constructions de « cérébroïdes » ou « mini-cerveaux »). Chacun de ces deux domaines très complexes pouvant justifier l'organisation d'une séance spécifique, nous avons choisi de ne pas les aborder.

La séance proposée traitera des questions générales relatives aux organoïdes, des perspectives d'applications médicales qui émergent de ces recherches et discutera les éventuelles questions d'éthique qu'elles posent et qui seraient différentes de celles des thérapies cellulaires appliquées à l'Homme.

Le programme que nous proposons tient compte de ces différents aspects tout en limitant le nombre d'intervenants à quatre invités dont les équipes sont impliquées dans des projets de recherche dans ce domaine.

Les organisateurs de la séance commune



Pierre JOUANNET

université Paris Descartes, Académie nationale de médecine

Pierre Jouannet est professeur émérite à l'université Paris Descartes et ancien responsable du laboratoire de biologie de la reproduction à l'hôpital Cochin (Paris). Il a mené des recherches sur les aspects fondamentaux, cliniques et éthiques de la fertilité humaine et de la procréation médicalement assistée. Président de la fédération française des CECOS de 1997 à 2003 et vice-président du Conseil médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine de 2005 à 2008, il est membre du comité d'éthique de l'Inserm et de l'Académie nationale de médecine pour laquelle il a rédigé le rapport « Modifications du génome des cellules germinales et de l'embryon humains » en 2016.



Daniel LOUVARD

Institut Curie, Académie des sciences

Daniel Louvard est un biologiste cellulaire qui s'est intéressé au fonctionnement des cellules normales et cancéreuses. Il a étudié les cellules épithéliales du rein et de l'intestin et plus particulièrement les mécanismes moléculaires à l'origine de la polarité fonctionnelle de ces cellules. Ses recherches l'ont conduit à explorer comment les cellules épithéliales, responsables de la majorité des cancers, acquièrent et maintiennent leur forme et une organisation asymétrique essentielles à leurs fonctions. Il est également membre de l'Académie européenne des sciences et membre étranger de l'Académie américaine des arts et des sciences.

P programme

- 14:30** **Ouverture de la séance**
Jean-François ALLILAIRE, secrétaire perpétuel de l'Académie nationale de médecine
Pascale COSSART, secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences
Emmanuel Alain CABANIS, président de l'Académie nationale de médecine
Pierre CORVOL, président de l'Académie des sciences et membre de l'Académie nationale de médecine
- 14:40** **Introduction**
Daniel LOUWARD, Institut Curie, Académie des sciences
- 14:50** **L'imagerie 3D des organoïdes et l'analyse multiparamétrique des dynamiques cellulaires révèlent les signatures comportementales des cellules T pour cibler les cellules tumorales.**
Anne RIOS, *Princess Maxima Center for Pediatric Oncology*, Utrecht
- 15:10** Discussion
- 15:20** **Les organoïdes : quels enjeux pour la mucoviscidose ?**
Isabelle SERMET-GAUDELUS, Institut Necker Enfants Malades/INSERM U1151, Paris
- 15:40** Discussion
- 15:50** **Organoïdes de vessie humaine : quelles applications ?**
Nathalie VERGNOLLE, Institut de Recherche en Santé Digestive, INSERM U1220, Toulouse
- 16:10** Discussion
- 16:20** **Les organoïdes : quels enjeux éthiques ?**
Bernard BAERTSCHI, Institut Éthique Histoire Humanités, Université de Genève, Genève
- 16:40** Discussion
- 16:50** **Discussion générale et conclusion**
Pierre JOUANNET, université Paris Descartes, Académie nationale de médecine

Résumés et biographies



Anne RIOS

Princess Maxima Center for Pediatric Oncology, Utrecht

Anne Rios est une biologiste du développement et experte en imagerie. Elle a obtenu son doctorat en 2011. Ses travaux sont à l'origine d'un nouveau mécanisme de signalisation cellulaire qui déclenche la différenciation d'un sous-ensemble de cellules localisées dans un réservoir de cellules souches (*Nature*, 2011). Elle a ensuite rejoint le laboratoire du professeur Visvader à Melbourne (Australie) spécialisé dans le cancer du sein.

Chercheuse au *Walter et Eliza Hall Institute* (WEHI) de Melbourne, elle a reçu en 2016 le *Centenary Institute Lawrence Creative Prize* pour son projet intitulé « Un voyage dans l'inattendu : une vue en trois dimensions du cancer du sein ».

Elle travaille maintenant comme investigatrice junior et directrice du centre d'imagerie du *Princess Máxima Center for Pediatric Oncology*. Son équipe utilise et développe des technologies d'imagerie 3D avancées (*Nature* 2014, *Cancer Cell* 2019, *Nature protocols* 2019) pour mieux comprendre l'évolution du cancer, prédire les résultats du traitement et contribuer à des solutions thérapeutiques ayant un impact minimal sur la santé des patients.

L'imagerie 3D des organoïdes et l'analyse multiparamétrique des dynamiques cellulaires révèlent les signatures comportementales des cellules T pour cibler les cellules tumorales.

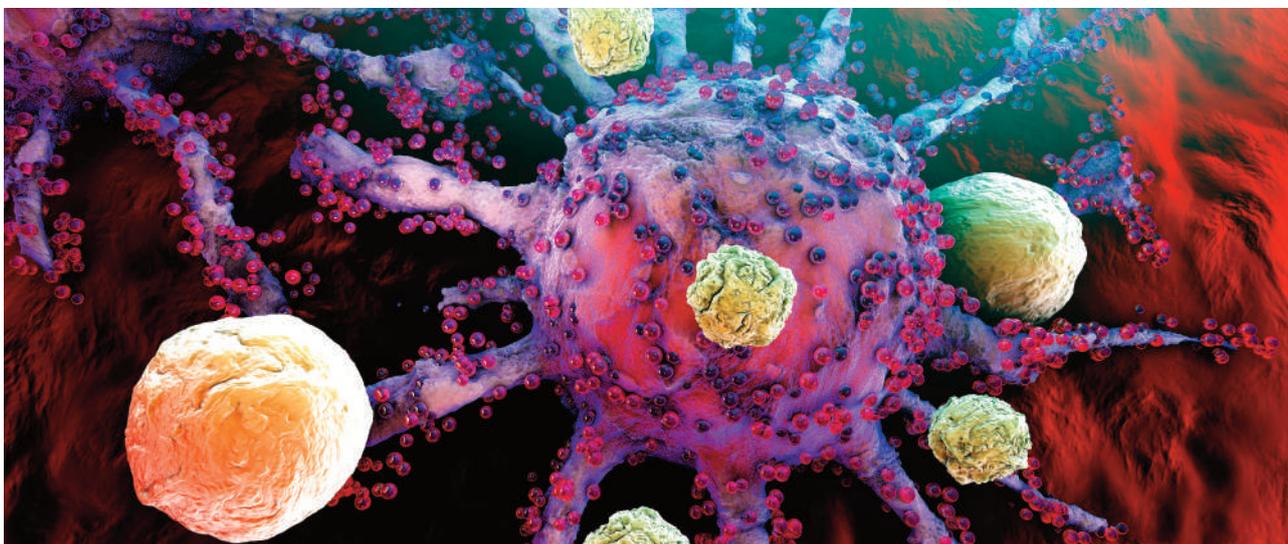
Cette conférence présentera une nouvelle méthodologie qui combine l'imagerie 3D avancée et l'analyse multiparamétrique des dynamiques cellulaires, avec des modèles de co-culture entre des cellules immunitaires humaines et des organoïdes tumoraux dérivés de patients (ces structures cellulaires 3D récapitulent les caractéristiques essentielles des tumeurs).

Il s'agit d'une plateforme de pointe qui permet non seulement d'améliorer notre compréhension limitée de l'interaction des cellules T modifiées avec les tissus tumoraux, mais aussi de révéler leurs signatures comportementales spécifiques liées au ciblage et à la destruction des tumeurs.

Bibliographie :

Rios AC, Clevers H. Imaging organoids: a bright future ahead. *Nature Methods* 2018, 15(1):24-26; IF 26.919; PMID 29298292

Dekkers FD, Alieva M, Wellens LM, Ariese HCR, Jamieson PR, Vonk AM, Amatngalim GD, Hu H, Oost KC, Snippert HJG, Beekman JM, Wehrens EJM, Visvader JE*, Clevers H*, Rios AC*. High resolution three-dimensional imaging of fixed and cleared organoids. *Nature Protocols* 2019, 14(6):1756-1771; IF 12.423



Isabelle SERMET-GAUDELUS

Institut Necker Enfants Malades/INSERM U1151, Paris

Isabelle Sermet-Gaudelus est professeur de Pédiatrie à l'hôpital Necker Enfants Malades. Elle dirige l'équipe Mucoviscidose et autres maladies épithéliales respiratoires par défaut de repliement protéique à l'Institut Necker Enfants Malades. Elle s'intéresse à l'étude de la fonction de l'épithélium respiratoire et plus particulièrement aux conséquences du défaut de repliement protéique dans le cadre du modèle que constitue la dysfonction de la protéine CFTR.

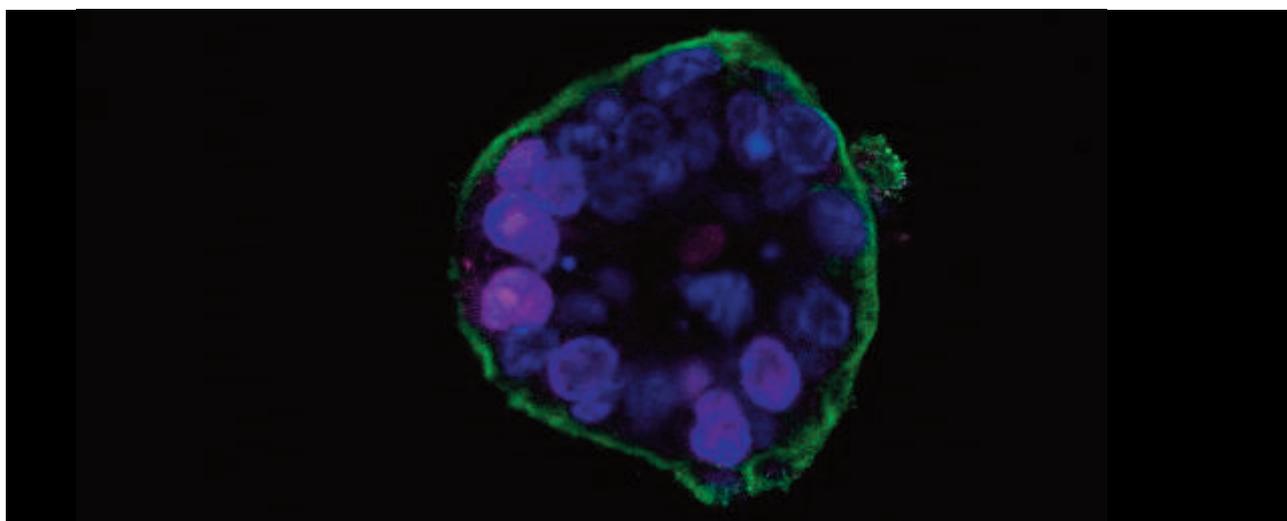


Les organoïdes : quels enjeux pour la mucoviscidose ?

Les organoïdes sont des cultures en 3 dimensions qui permettent de mieux appréhender la complexité du vivant. Ceci est illustré par leur application dans la mucoviscidose. Cette maladie est due aux mutations du gène CFTR. Les essais cliniques ont fait la preuve que la manipulation pharmacologique de la protéine CFTR induit un bénéfice clinique important. Pour autant, toutes les mutations ne sont pas répondeuses, ni même tous les patients avec le même génotype. Repérer les patients susceptibles de bénéficier de ces traitements constitue un enjeu important. Les organoïdes issus de biopsies rectales constituent un biomarqueur en plein développement dans ce cadre. On manque pour autant d'étude véritablement systématique, examinant la corrélation entre le niveau de réponse sur les organoïdes et le bénéfice clinique, notamment respiratoire, chez le patient. La génération d'organoïdes respiratoires, plus pertinents, est plus complexe et difficile à interpréter, à l'inverse des cultures primaires en 2 dimensions. Si les organoïdes modifient le paradigme de la recherche clinique dans la mucoviscidose, leur place dans la recherche de demain est encore à définir.

Bibliographie :

1. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, Ramsey BW, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Vermeulen F, Marigowda G, McKee CM, Moskowitz SM, Nair N, Savage J, Simard C, Tian S, Waltz D, Xuan F, Rowe SM, Jain R; VX17-445-102 Study Group. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med.* 2019;381(19):1809-1819
2. Pranke I, Golec A, Hinzpeter A, Edelman A, Sermet-Gaudelus I. Emerging therapeutic approaches for Cystic Fibrosis. From gene editing to personalized Medicine. *Front Pharmacol.* 2019;10:121.
3. Berkers G, van Mourik P, Vonk AM, Kruisselbrink E, Dekkers JF, de Winter-de Groot KM, Arets HGM, Marck-van der Wilt REP, Dijkema JS, Vanderschuren MM, Houwen RHJ, Heijerman HGM, van de Graaf EA, Elias SG, Majoor CJ, Koppelman GH, Roukema J, Bakker M, Janssens HM, van der Meer R, Vries RGJ, Clevers HC, de Jonge HR, Beekman JM, van der Ent CK. Rectal Organoids Enable Personalized Treatment of Cystic Fibrosis. *Cell Rep* 2019;26(7):1701-1708.





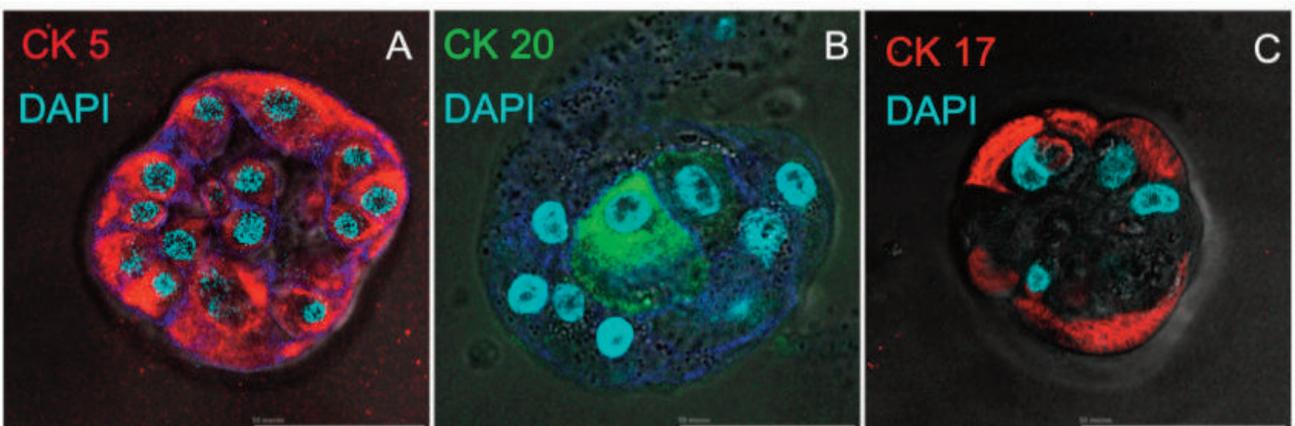
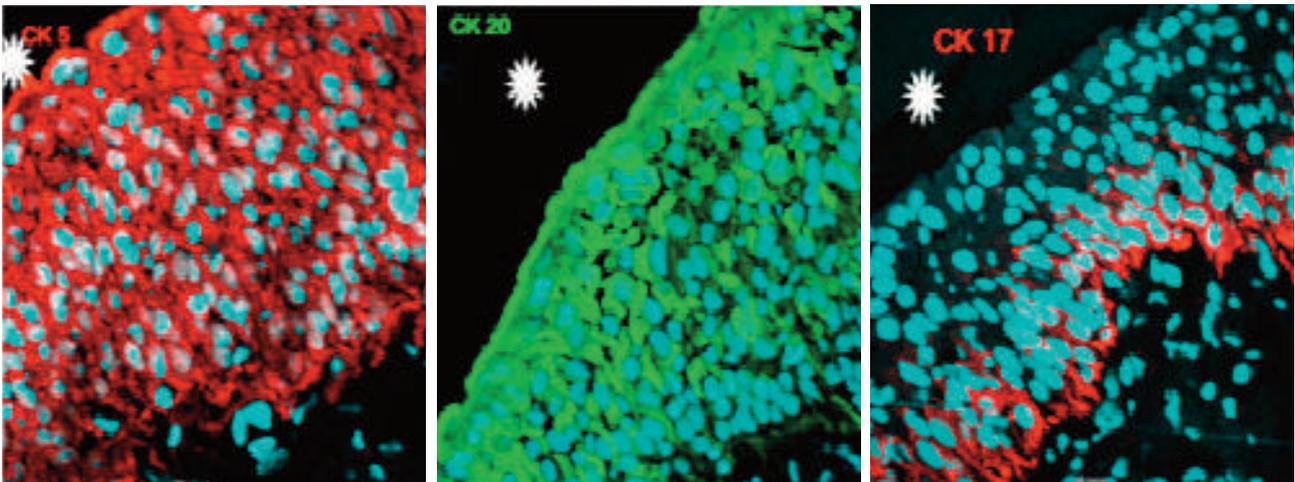
Nathalie VERGNOLLE

Institut de Recherche en Santé Digestive, INSERM, U1220, Toulouse

Après un doctorat à l'université Paul Sabatier de Toulouse et un post-doctorat au Canada, Nathalie Vergnolle a installé son laboratoire de recherche à l'Université de Calgary au Canada pendant 10 ans. Rentrée en France en 2007 grâce à un programme ATIP-AVENIR ainsi qu'au soutien de la Fondation Bettencourt-Schueller, elle est aujourd'hui directrice de recherche à l'Inserm et dirige une unité de recherche à Toulouse. Ses recherches se focalisent sur les pathologies inflammatoires et douloureuses. Elle a publié plus de 180 articles de recherche et reçu de nombreux prix, parmi lesquels le prix recherche Inserm en 2018.

Organoïdes de vessie humaine : quelles applications ?

Ayant utilisé au laboratoire la culture d'organoïdes intestinaux humains, l'équipe s'est ensuite attachée à mettre au point la culture d'organoïdes de vessie humaine normale et pathologique (cancéreuse). Les caractérisations fonctionnelles et phénotypiques de ces cultures seront présentées. Les limites de ces cultures seront discutées. L'utilisation des cultures d'organoïdes de vessie humaine pour des tests pharmacologiques, l'identification de cibles thérapeutiques, des tests de médecine personnalisée ou encore la réparation des tissus sera exemplifiée et discutée. Enfin, les futurs défis associés au développement de modèles organoïdes seront évoqués.



Bernard BAERTSCHI

Institut Éthique Histoire Humanités, Université de Genève, Genève

Bernard Baertschi a enseigné la bioéthique et la philosophie morale à l'Institut Éthique Histoire Humanités et au département de philosophie de l'Université de Genève jusqu'en 2014. Il a été président de la Société suisse de philosophie et membre du comité de cette dernière de 1983 à 1997, ainsi que rédacteur des *Studia philosophica* de 1994 à 2005. En 2004, il a occupé la chaire d'éthique de l'université de Grenoble. Il a siégé dans diverses commissions d'éthique, dont la Commission fédérale d'éthique pour la biotechnologie dans le domaine non humain (CENH, Suisse) entre 2002 et 2014. Depuis 2013, il est membre du Comité d'éthique de l'Inserm (CEI, France).



Les organoïdes : quels enjeux éthiques ?

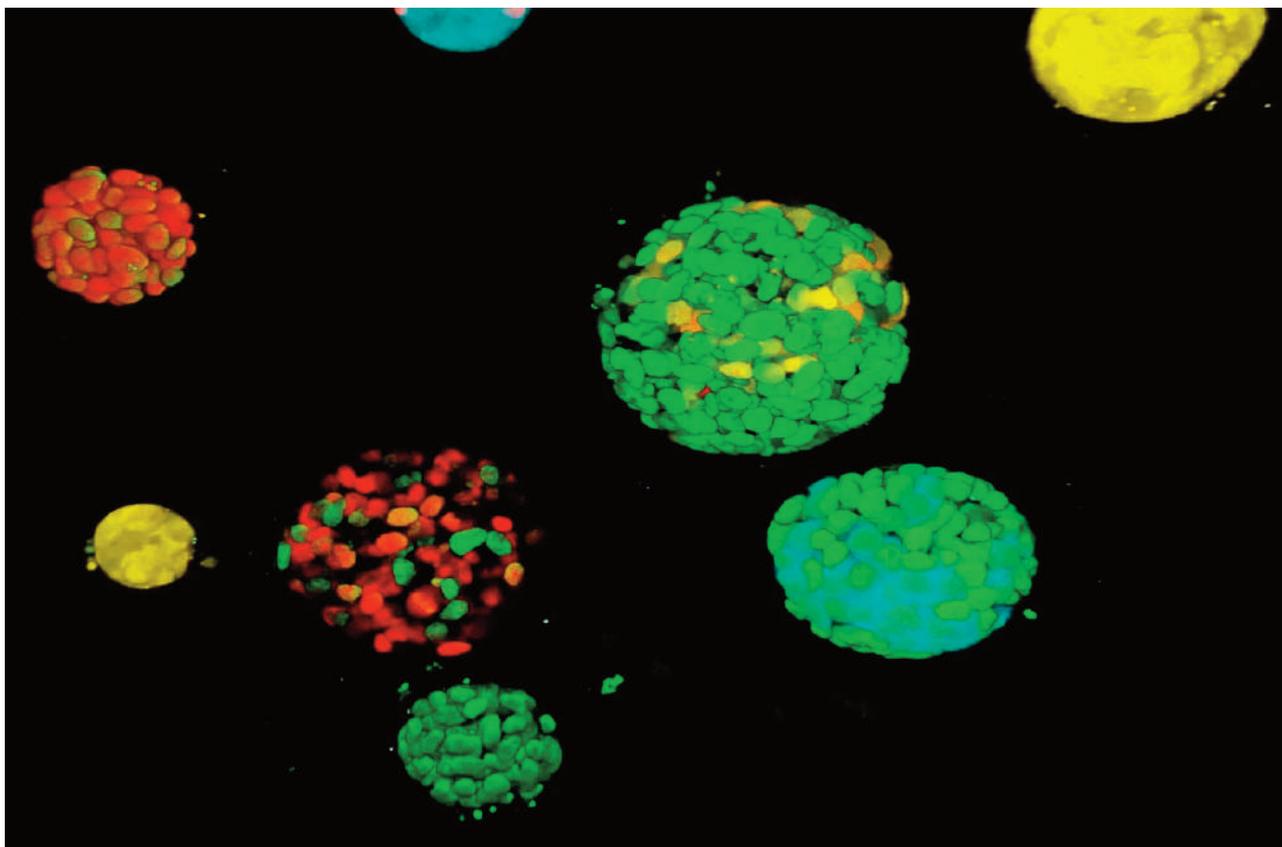
Depuis quelques années, notamment sur la base de cellules souches humaines, les chercheurs ont développé des entités qui exécutent certaines fonctions des organes du corps humain. C'est ce qu'on appelle des organoïdes. Comme c'est régulièrement le cas avec les produits des biotechnologies, leur utilisation suscite des interrogations éthiques. Celles-ci sont d'ailleurs rarement tout à fait nouvelles, mais la création des organoïdes est l'occasion de les formuler et de les examiner à nouveaux frais. Dans ma présentation, après avoir passé en revue ces interrogations, je me pencherai sur deux types d'organoïdes qui posent des questions plus spécifiques : les organoïdes cérébraux, ou cérébroïdes, car certains auteurs se demandent déjà s'ils ne doivent pas être considérés comme doués de sensibilité, voire de conscience, et les gastruloïdes, c'est-à-dire des organoïdes qui récapitulent le développement de l'embryon humain et qui, de ce fait, pourraient mériter une forme de respect, à l'instar des embryons, définis comme « personnes potentielles ».

Bibliographie :

Bernard Baertschi, *De l'humain augmenté au posthumain. Une approche bioéthique*, Paris, Vrin, 2019.

Pierre Jouannet, Bernard Baertschi et Jean-François Guérin, *Recherches sur l'embryon : dérive ou nécessité ?*, Paris, Le Muscadier, 2019.

Bernard Baertschi, *L'éthique à l'écoute des neurosciences*, Paris, Les Belles Lettres, 2013.





INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Inscriptions ouvertes au public dans la limite des places disponibles.

www.academie-sciences.fr

(rubrique «prochains évènements»)

