



# Modélisation du microenvironnement tumoral avec l'utilisation d'organoïdes tumoraux

Jordane DIVOUX

[j.divoux@baclesse.unicancer.fr](mailto:j.divoux@baclesse.unicancer.fr)

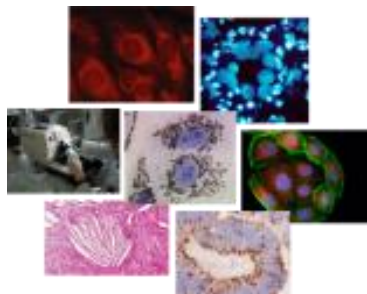
Inserm U1086 ANTICIPE

Unité de Recherche Interdisciplinaire pour la  
Prévention et le Traitement des Cancers

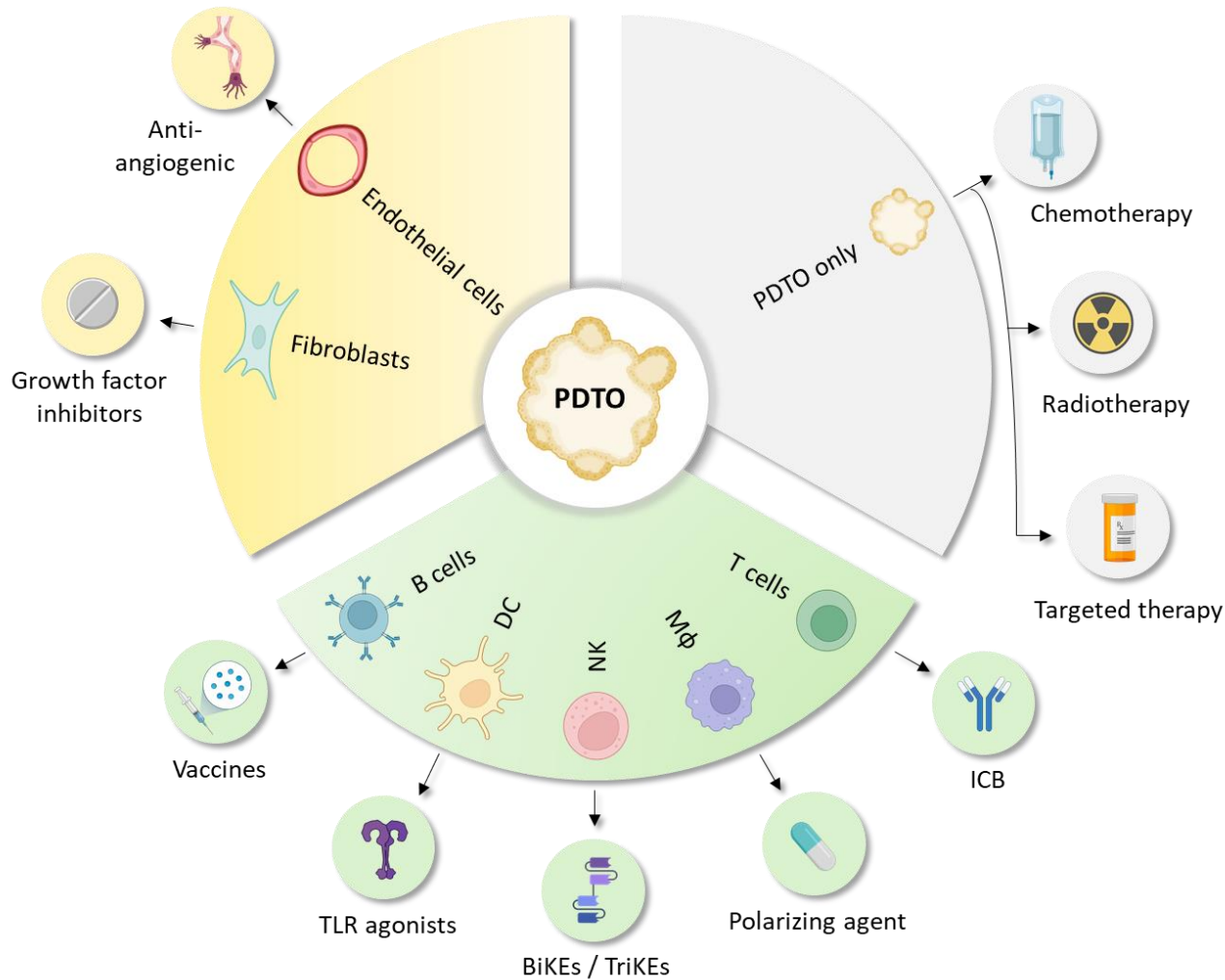


Plateforme ORGAPRED

Plateforme « organoïdes tumoraux à visée  
prédictive et de recherche »



# Pourquoi modéliser le microenvironnement tumoral ?



Thorel L. et al., *Exp Mol Med* (2023)

✓ « Enrichir » les modèles tumoroïdes avec des cellules stromales permettrait d'évaluer des traitements dont les mécanismes d'action sont dépendant du micro environnement tumoral

- (Ex: réponse aux ICB dépendante de la présence de lymphocytes T intra tumoraux)

Tumeh et al., *Nature* (2014)

✓ La présence d'un micro environnement tumoral peut impacter la réponse aux traitements conventionnels et sa modélisation pourrait améliorer la relevance du modèle tumoroïde

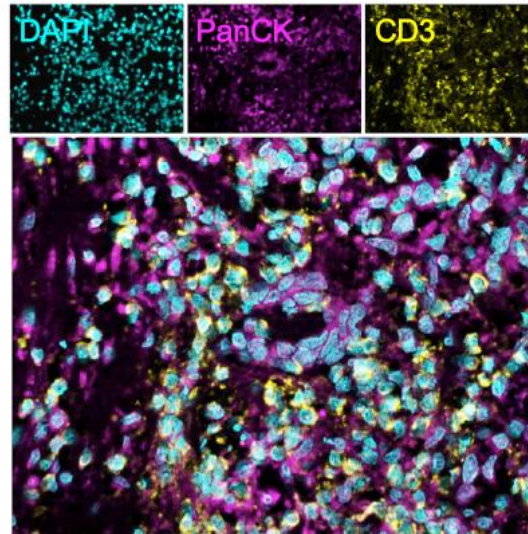
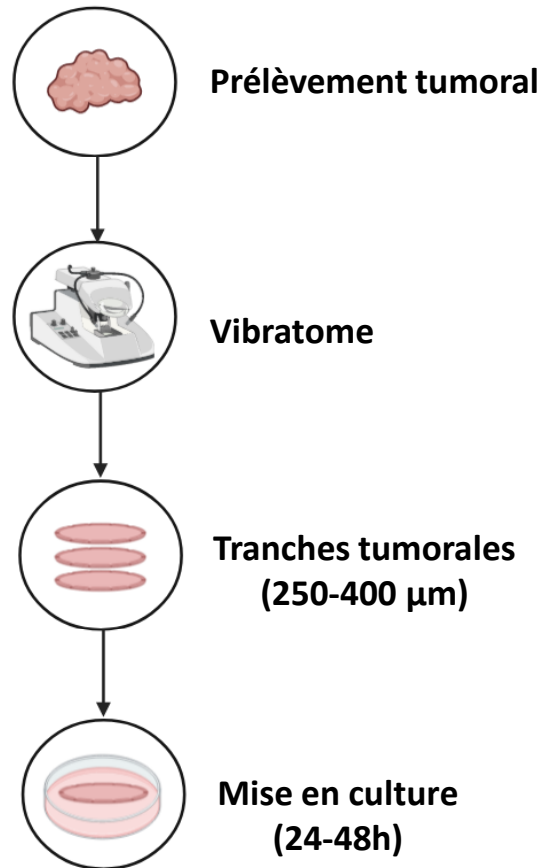
- (Ex: les fibroblastes associés au cancer favorisent le développement de chimiorésistance)

Marusyk A. et al., *Cancer res.* (2016)

# Quelles sont les méthodes décrites aujourd'hui ?

## ❖ Les modèles natifs (explant tumoraux)

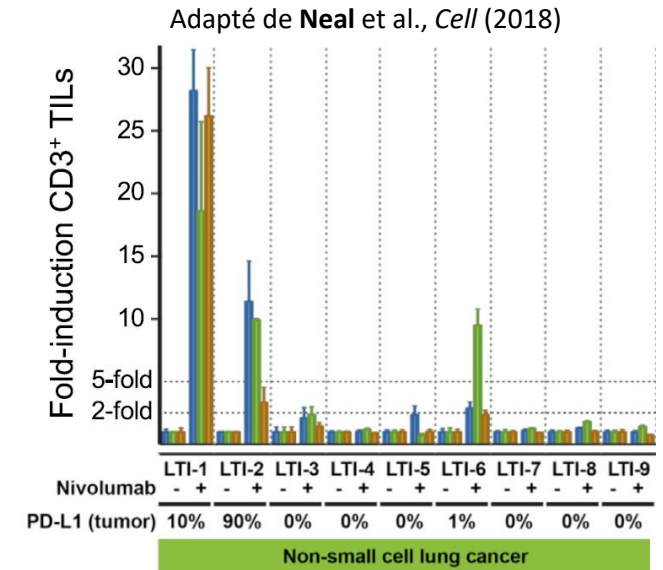
- ✓ Fines tranches de tissus tumoral mis en culture *ex vivo* à l'état frais



- ❖ Visualisation des LT (CD3+) et des cellules tumorales (PanCK+) dans la tranche de tumeur

### Point forts

- ⊕ Modèle très proche de la tumeur d'origine
- ⊕ Etablissement rapide et facile à mettre en place
- ⊕ Cellules stromales et immunitaires présentes



- ❖ Production par les LT de molécules cytotoxiques après traitement par ICB chez certains patients

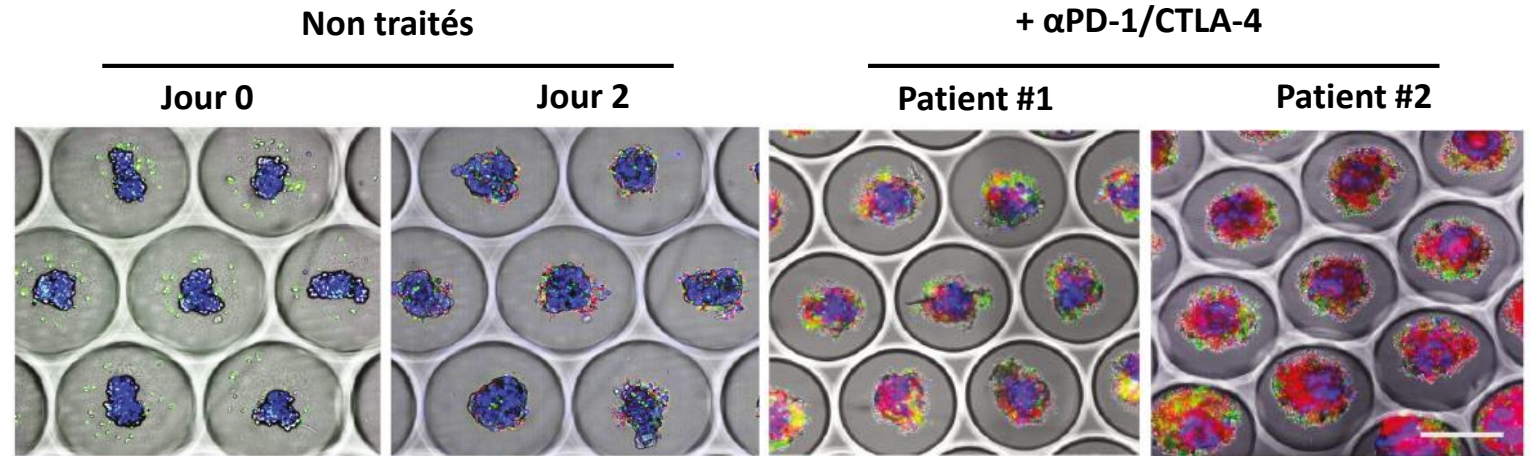
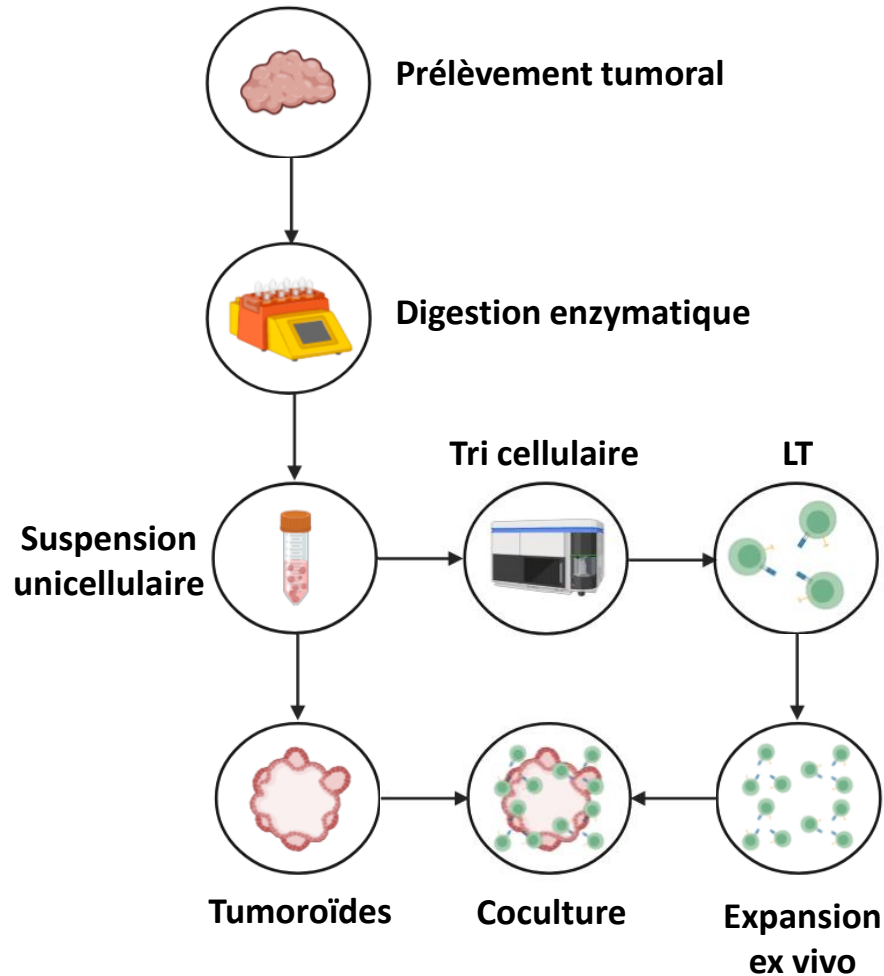
### Point faibles

- ⊖ Besoin de beaucoup de matériel tumoral
- ⊖ Culture à court terme (mortalité progressive)
- ⊖ Problème de reproductibilité

# Quelles sont les méthodes décrites aujourd'hui ?

## ❖ Les modèles reconstitués (coculture)

- ✓ Des tumoroïdes et des cellules immunitaires sont produits en parallèle à partir de la tumeur d'origine puis sont placés en coculture à posteriori



LT Tumoroïdes Mort

Adapté de Dutta et al., *npj Precision Oncology* (2024)

- ❖ Coculture de LT et de tumoroïdes en microplaque alvéolée et visualisation en microscopie en temps réel

- ❖ Traitement par ICB et visualisation de la mort des tumoroïdes, réponse variable selon les patients

### Point forts

- ⊕ Modèle très proche de la tumeur d'origine
- ⊕ Peu de matériel tumoral nécessaire
- ⊕ Cryopréservable, culture quasi illimitée

### Point faibles

- ⊖ Succès d'établissement variable et long
- ⊖ Perte d'hétérogénéité avec les passages
- ⊖ Environnement immunitaire très simple



# Message à ramener à la maison

- ❖ L'**enrichissement des modèles tumoroïdes** peut être envisagé scientifiquement pour deux raisons:
  - Tester des **traitements dépendant** de la présence de **cellules stromales**
  - **Améliorer la pertinence du modèle** et potentiellement sa capacité prédictive
- ❖ Il existe deux grandes catégories de modèles « enrichis » avec leurs avantages propres:
  - **Les modèles natifs** (des explants tumoraux faciles à mettre en culture et contenant une grande diversité de cellules immunitaires mais dont la viabilité à long terme reste limitée)
  - **Les modèles reconstitués** (des cocultures de tumoroïdes et de cellules immunitaires moins diversifiées et plus simple mais qui sont réutilisable à plus long terme)
- ❖ La mise en place et l'**utilisation de ces modèles peut être complexe** et nécessiter des ajustements techniques qui peuvent constituer des challenges:
  - **Source et production des cellules immunitaires** autologues dans le cas des modèles reconstitués
  - **Méthode d'évaluation** de la réponse au traitement

# Merci



UNIVERSITÉ  
CAEN  
NORMANDIE

**Inserm**



**Anticipa**



**CHU**  
CAEN NORMANDIE



**cancéropôle**  
Nord-Ouest



UNION EUROPEENNE  
Fonds Européen de  
développement Régional



RÉGION  
NORMANDIE



**GDR** Groupement  
de recherche  
**Organoïdes**

