



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

Jordane DIVOUX

j.divoux@baclesse.unicancer.fr

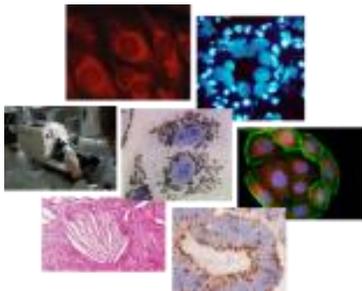
Inserm U1086 ANTICIPE

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

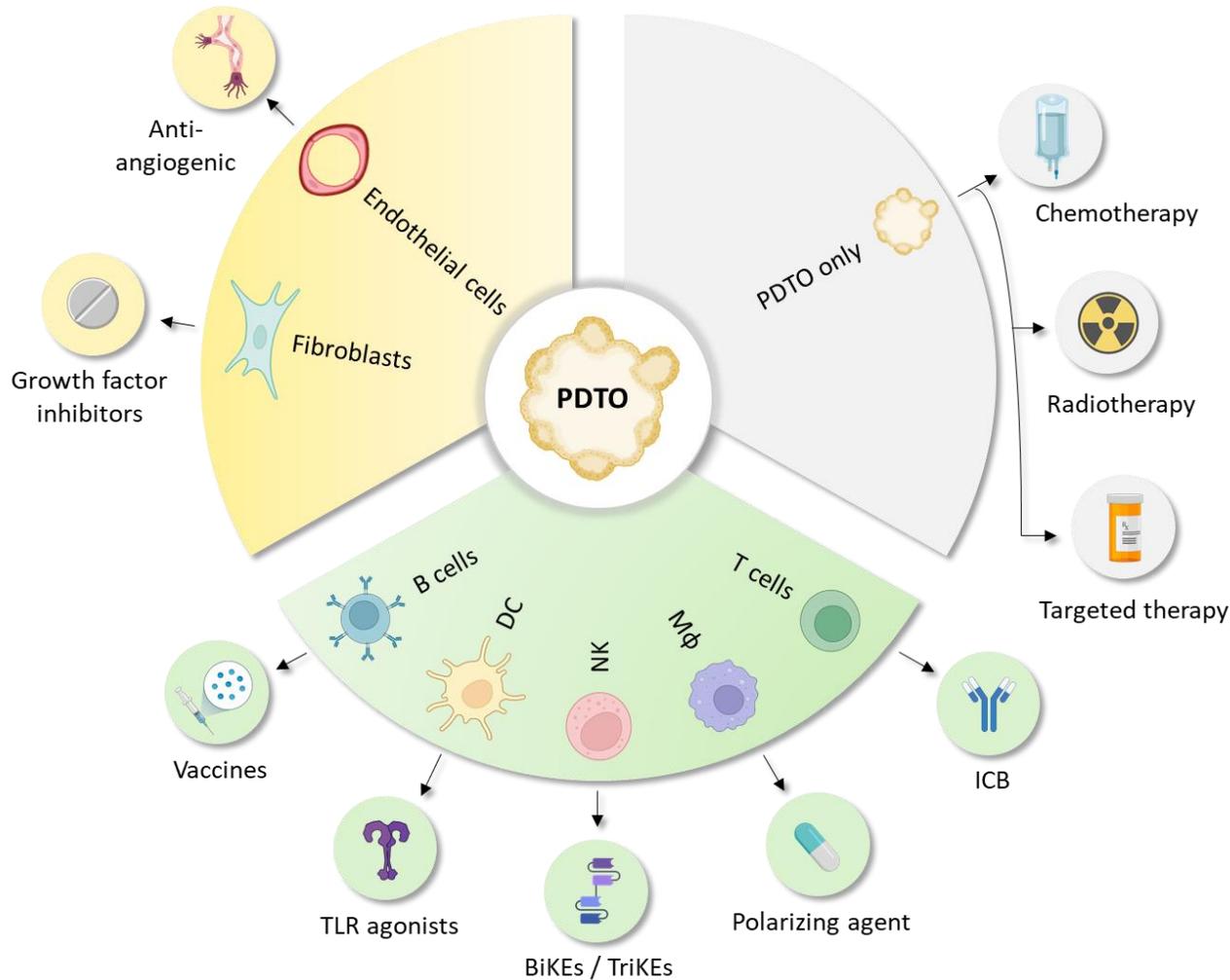


Plateforme ORGAPRED

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

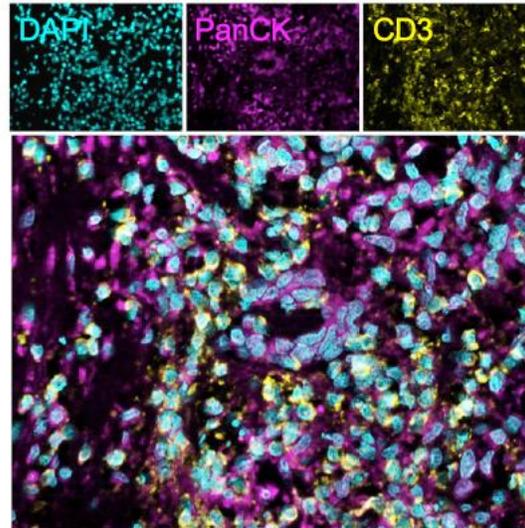
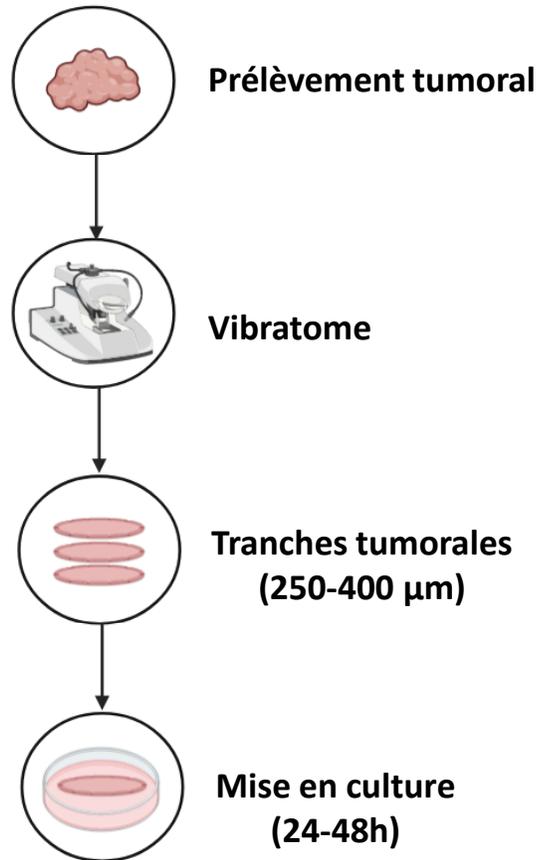
- (Ex: les fibroblastes associés au cancer favorisent le développement de chimiorésistance)

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

Quelles sont les méthodes décrites aujourd'hui ?

❖ Les modèles natifs (explant tumoraux)

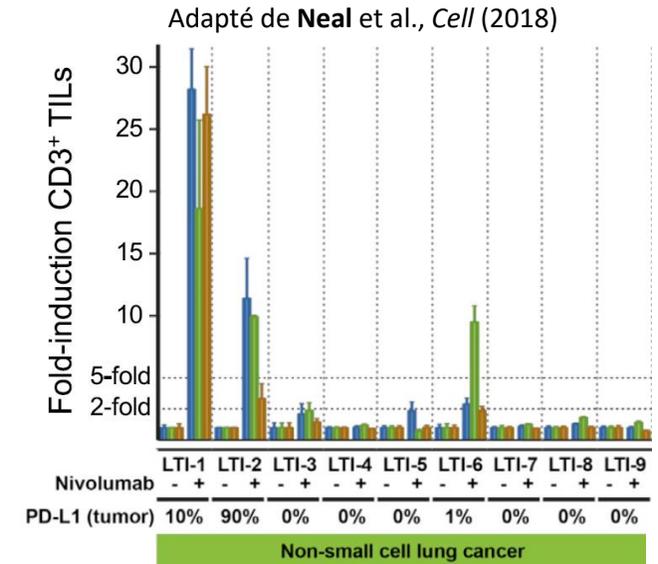
- ✓ Fines tranches de tissus tumoral mis en culture *ex vivo* à l'état frais



- ❖ 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

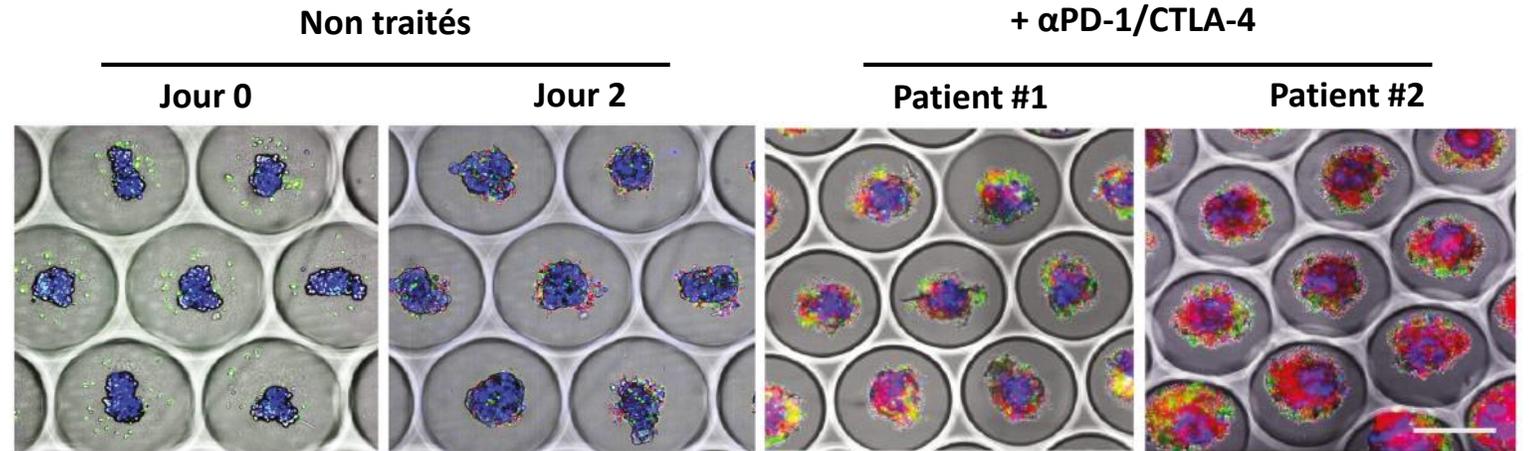
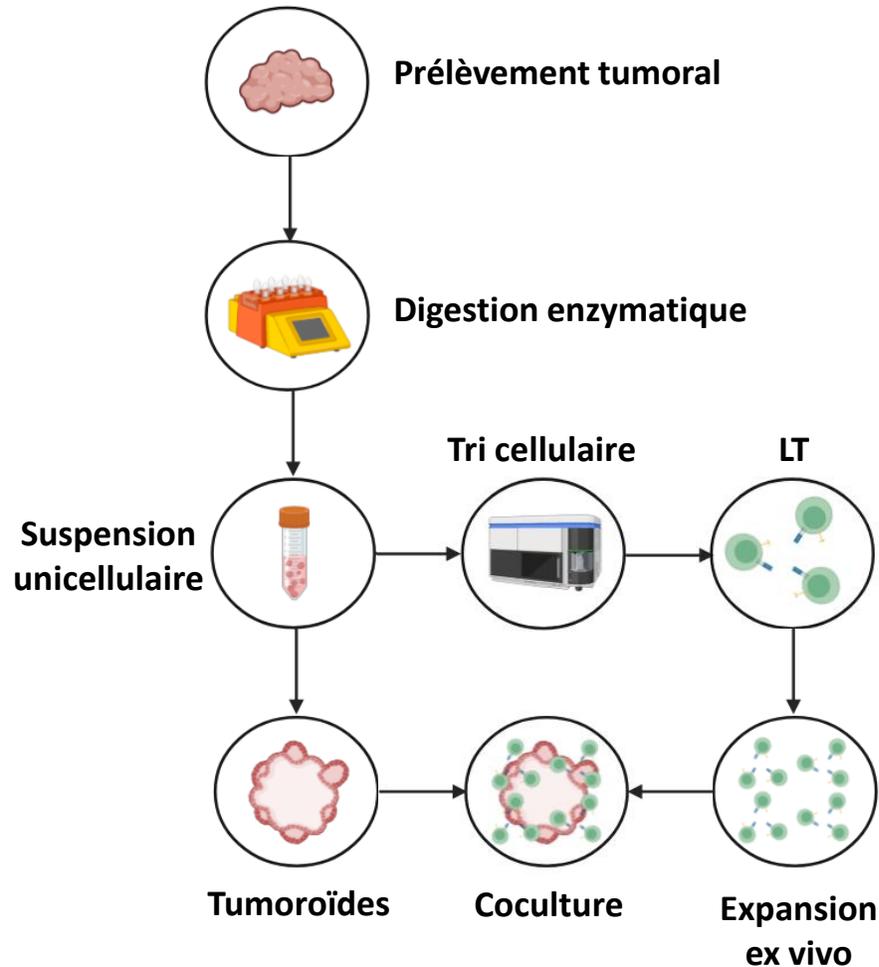
Point faibles

- 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



Fonds Européen de
développement Régional



RÉGION
NORMANDIE

