

Les organoïdes tumoraux : de nouveaux modèles pour la recherche en cancérologie ORL

Dr Sophie MARTIN

Directrice de recherche au CNRS et Directrice de l'équipe OnKO•3T

1 | Qu'est-ce qu'un organoïde

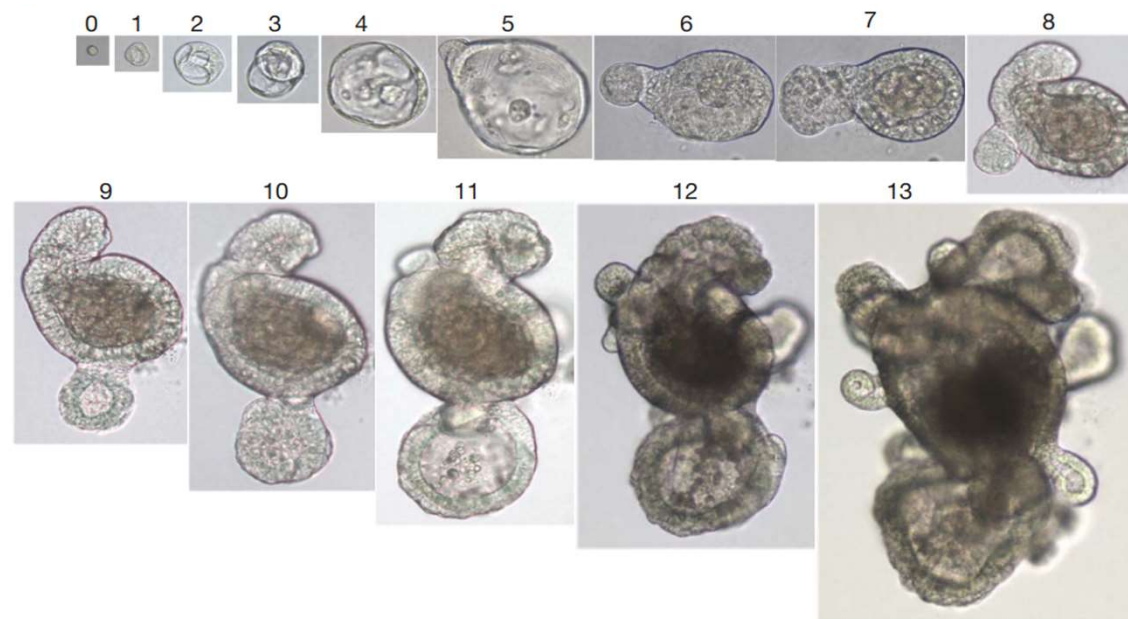
« **Structure 3D** dérivée de cellules souches pluripotentes ou multipotentes, de cellules progénitrices qui **s'auto-renouvellent et s'auto-organisent** grâce à des **interactions cellules-cellules et cellules-matrice**, reproduisant, *in vitro*, certains aspects **architecturaux et fonctionnels** des tissus natifs »

@Marsee et al., 2021, DOI: 10.1016/j.stem.2021.04.005

L'architecte des organoïdes Pr Hans Clevers



Une seule cellule souche intestinale adulte exprimant le récepteur LGR5 est capable de régénérer un épithélium intestinal complet avec cryptes et villosités.



@Sato et al., 2009, DOI: 10.1038/nature07935

Cette découverte a conduit au développement de la **culture d'organoïdes** puis de **tumoroïdes** en **2011**

2 | Qu'est-ce qu'un tumoroïde

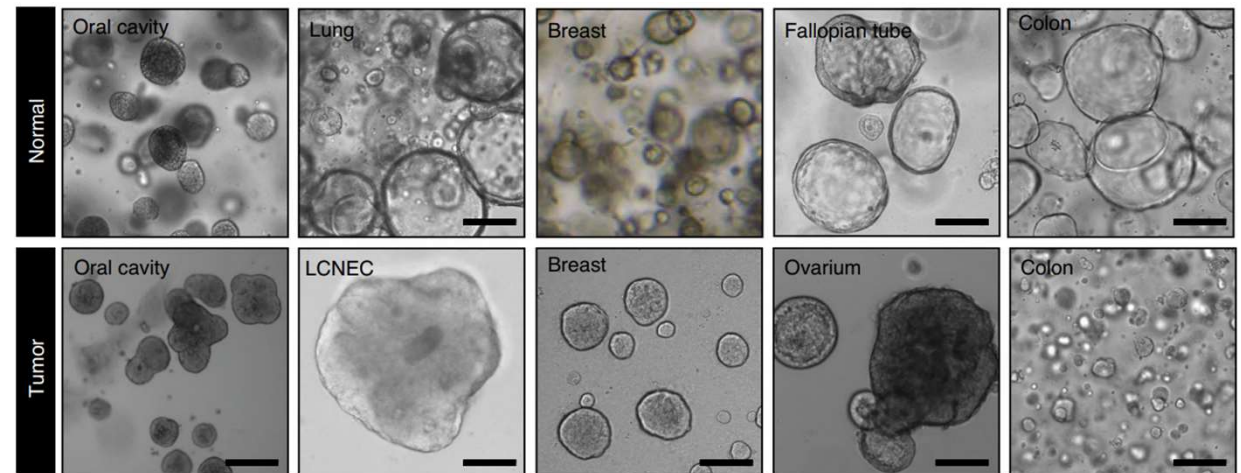
Structure **3D** produite à partir de **cellules tumorales** prélevées chez un patient.

Les tumeurs et les tumoroïdes ont une **histologie et une génétique comparable** et présentent une **évolution clonale** en culture.

Les tumoroïdes conservent **l'hétérogénéité cellulaire**, la **structure** et les **interactions avec le microenvironnement**.

Modèle miniature de la pathologie

Le bâtisseur des tumoroïdes Pr Hans Clevers

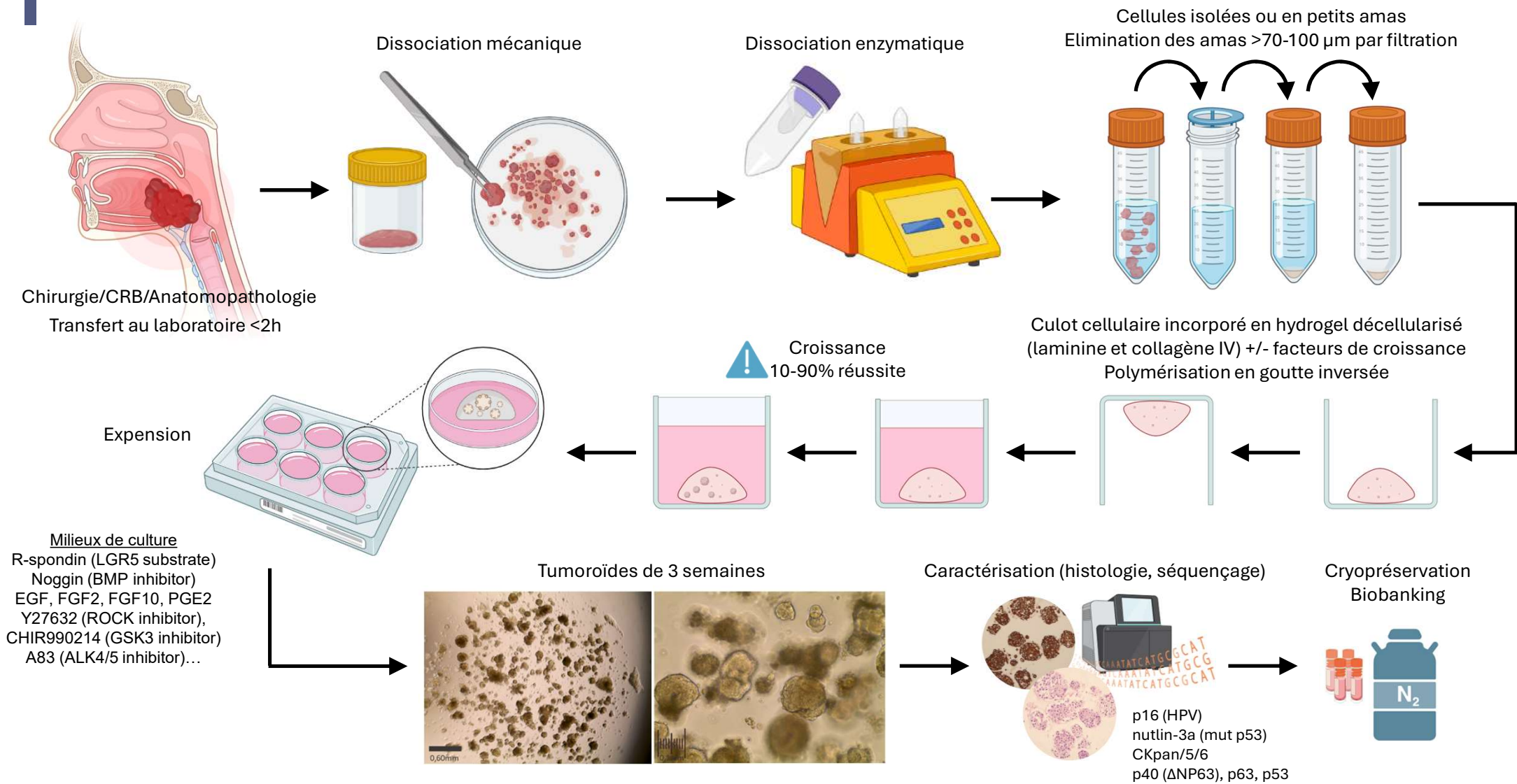


@Driehuis et al., 2020, DOI: 10.1038/s41596-020-0379-4

100 μ m

Les organoïdes dérivés de patients ayant un cancer tête et cou sont développés depuis **2018**

3 Comment produire un tumoroïde



4 Réglementation en matière d'organoïde

L'établissement d'un tumoroïde est un travail **collaboratif** et **coordonné**

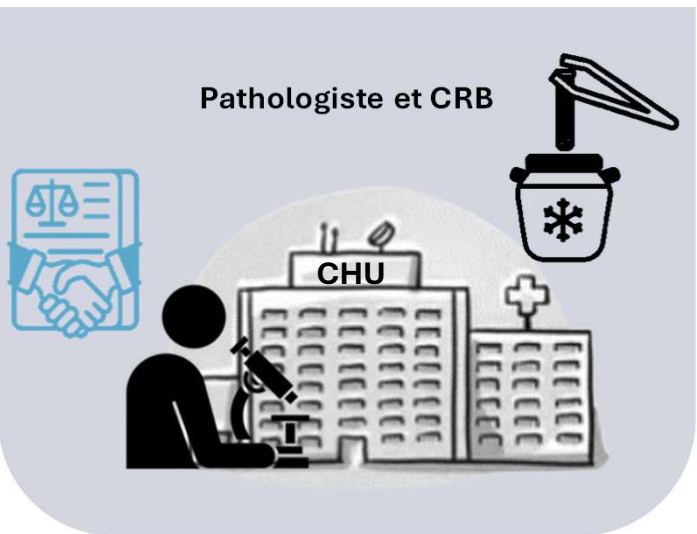
Consentement libre et éclairé du patient

	Consentement éclairé du patient MAJEUR pour la conservation de Ressources Biologiques au sein du C.R.B. des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (H.U.S.) et leur utilisation à des fins de recherche	CRB/TRACE/ENRG/003 Version 7 du 09/02/2018 : p.1/1	
	Je, soussigné(e), Mme, M. (rajouter les mentions étudiées) Nom : _____ Nom de jeune fille (si applicable) : _____ Prénom : _____ né(e) le : _____ certifie avoir reçu les informations suivantes et les avoir bien comprises :		



Accord de transfert de matériel Centre de ressource biologique

	DEMANDE DE PROJET	CRB/MNGT/ENRG/013 Version 8 : 09/05/2017 P.1/4	
	Centre de Ressources Biologiques / Hôpitaux Universitaires de Strasbourg Responsable opérationnel : Pr. Marie-Pierre CHENARD Contact : crb@chru-strasbourg.fr Numéro CRB (si applicable) : CRB 2015-15 Numéro HUS (si applicable) :		



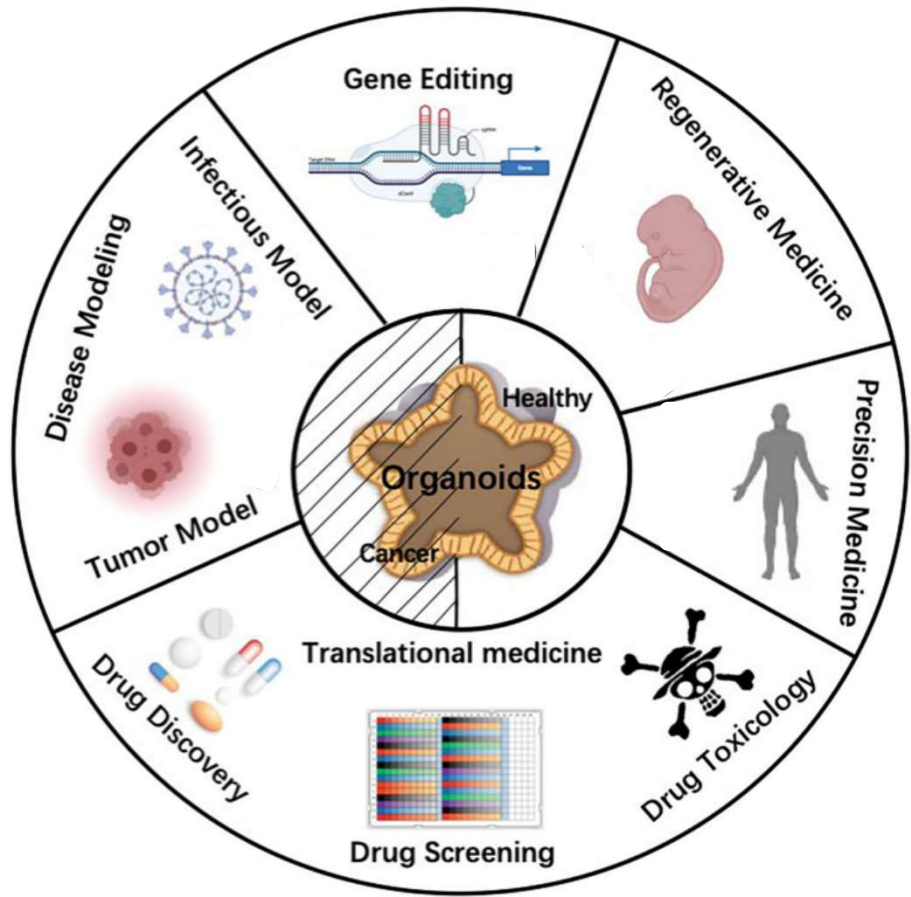
Autorisation de préparation et de conservation d'échantillons humains

	DEMANDE DE PROJET	CRB/MNGT/ENRG/013 Version 8 : 09/05/2017 P.1/4	
	CODECOH : Identification		

I. PREPARATION / CONSERVATION D'ECHANTILLONS BIOLOGIQUES HUMAINS DESTINES A LA RECHERCHE
II. IMPORTATIONS ET EXPORTATIONS D'ECHANTILLONS BIOLOGIQUES HUMAINS DESTINES A LA RECHERCHE
 La recherche en biologie, médecine et santé nécessite couramment l'utilisation d'échantillons biologiques humains, pour la plupart issus de soins hospitaliers. En vue de cette utilisation, la loi encadre les activités de préparation et de conservation ou d'importation et d'exportation de ces échantillons.
 La loi prévoit la possibilité qu'un organisme puisse exercer les activités de préparation ou conservation pour les besoins de ses propres programmes de recherche ou encore en vue de cessions à d'autres organismes pour leur usage de recherche. La première activité doit être déclarée auprès des autorités, la seconde est soumise à autorisation. La mise en oeuvre de ces deux types d'activité peut nécessiter, par ailleurs, des importations ou exportations soumises également à autorisation.
 Les exigences réglementaires relatives à ces activités sont fondées sur des critères techniques et scientifiques ainsi que des critères éthiques.
 L'ensemble de la communauté scientifique exerçant dans les domaines de la biologie, de la médecine et de la santé est concerné par ces réglementations.

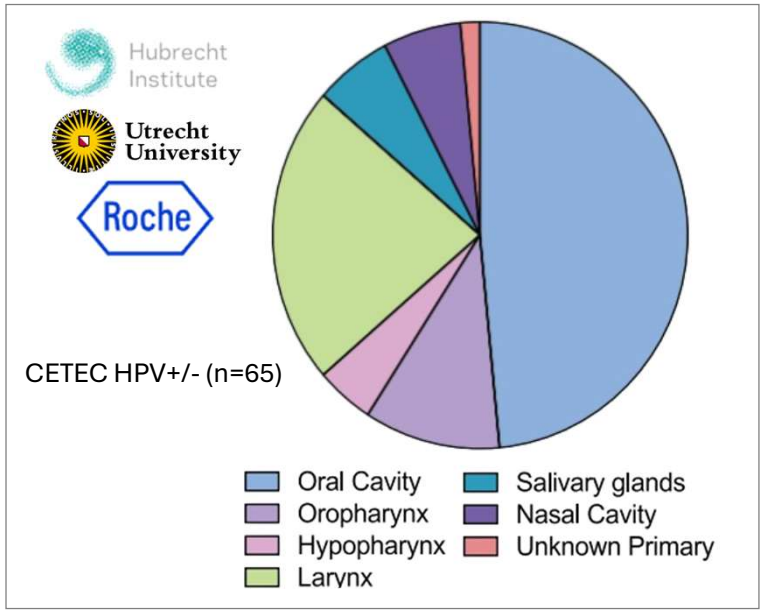


5 Utilisation des tumoroides en oncologie



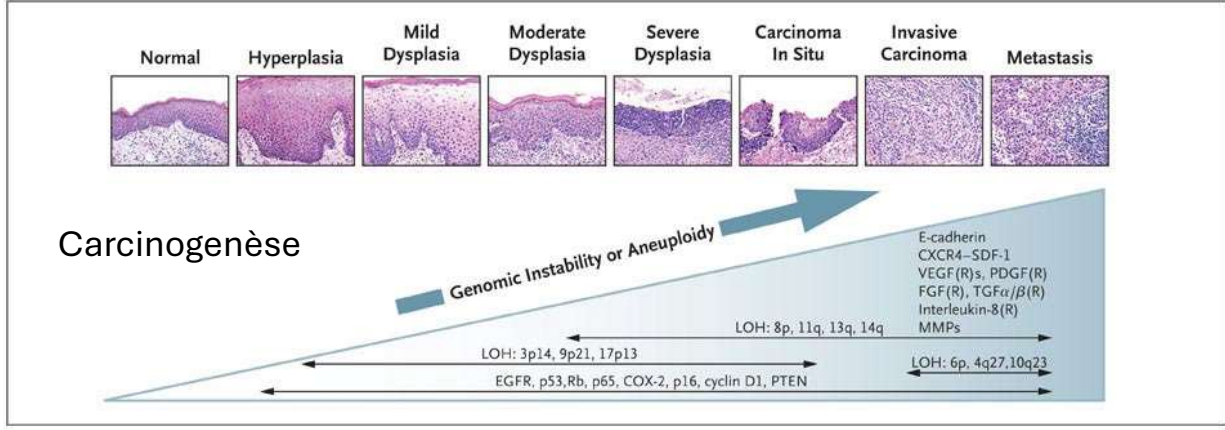
@Wang et al., 2022, DOI: 10.3389/onc.2022.855996

Biobanque de tumoroides (ex : RIBBON)

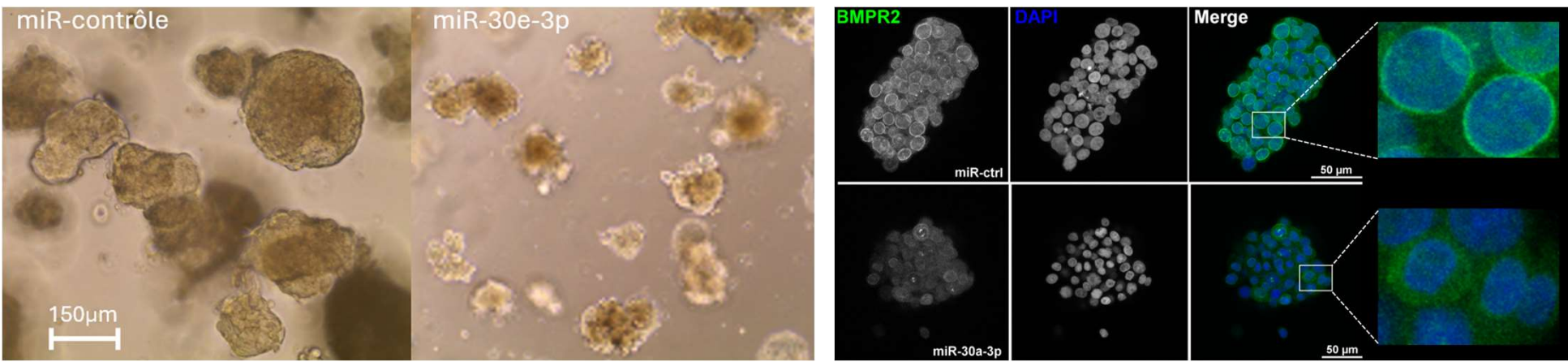


@Millen et al., 2023, DOI: 10.1016/j.medJ.2023.04.003

6 Recherche fondamentale en oncologie



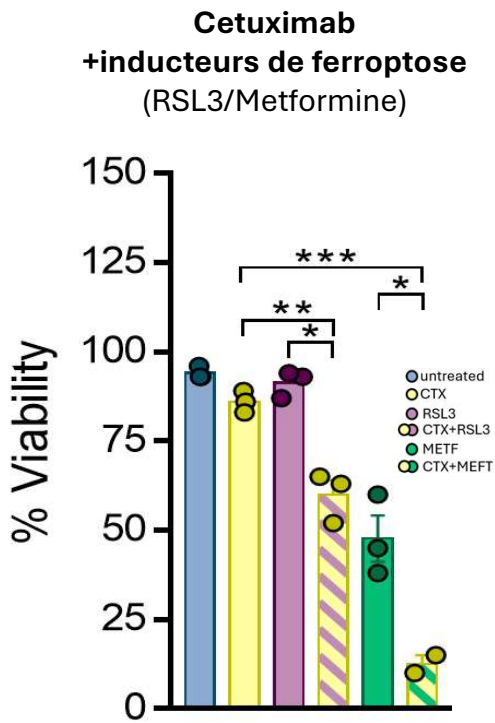
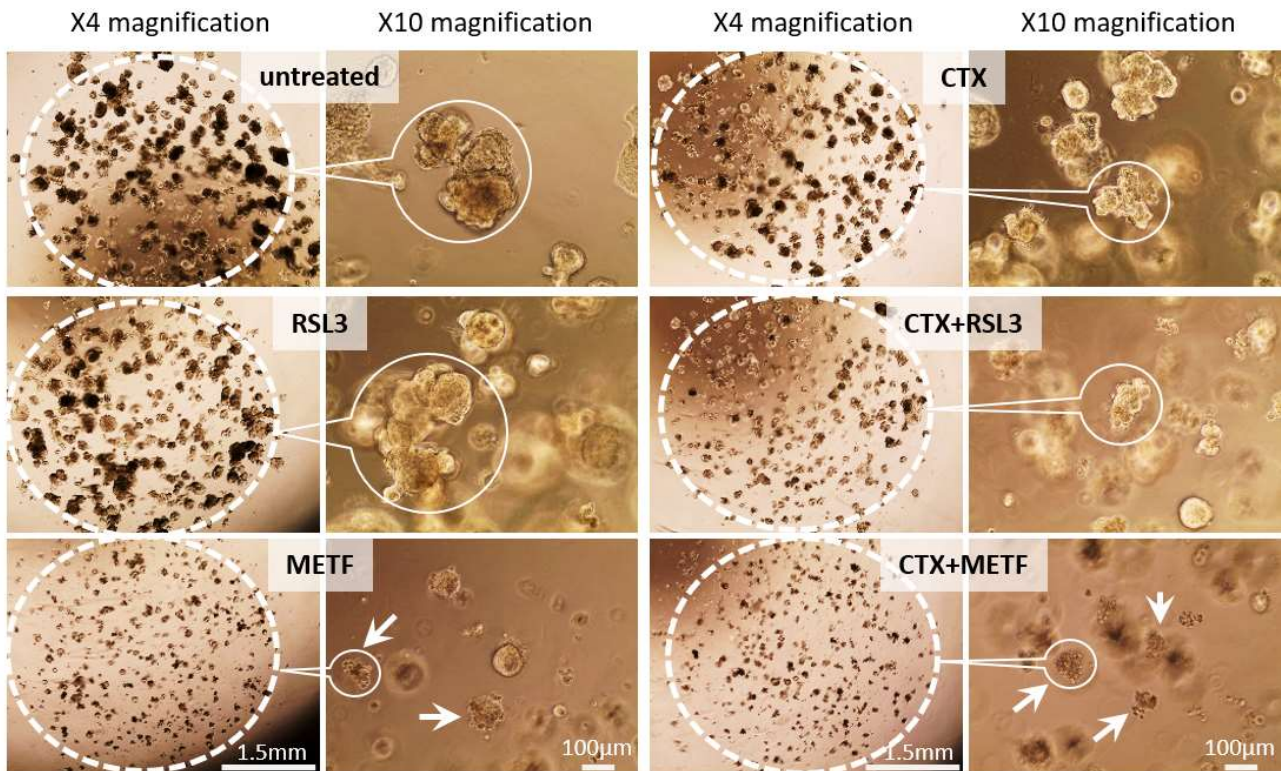
Identification d'un supresseur de tumeur (editing, tests fonctionnels et signalisation)



@Conrad et al., 2023, DOI: 10.3390/ijms241311178 et @Haddad et al., 2008, DOI: 10.1056/NEJMra0707975

7 Recherche fondamentale en oncologie

Identification d'une nouvelle voie de sensibilisation des tumeurs résistantes au CTX avec repositionnement de la metformine

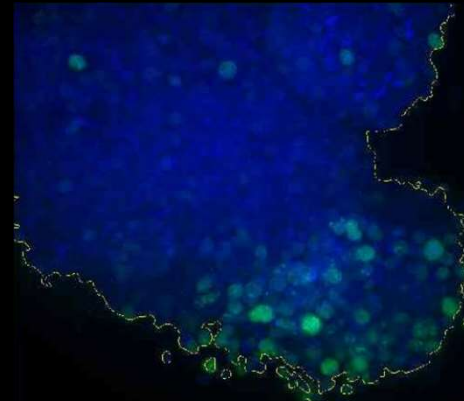
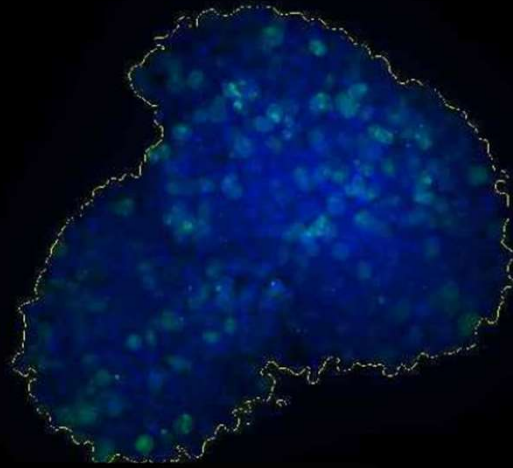


@Jehl et al., 2023, DOI: 10.3390/cells12050733

Impact de l'hypoxie tumorale sur la croissance

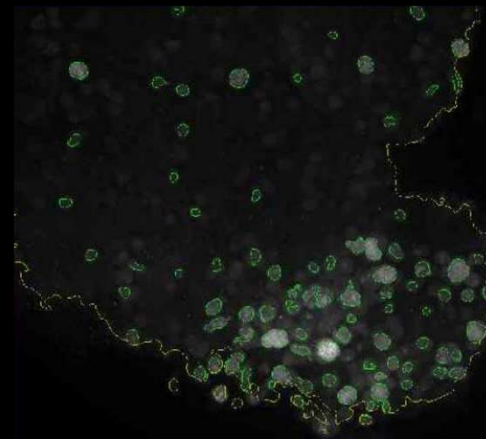
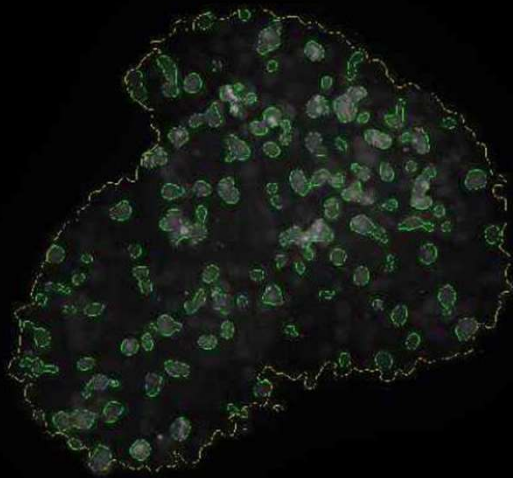
Normoxia

Hypoxia



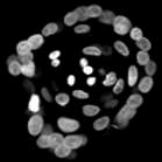
Cell nb: 521
% Ki67: 31.5%

Cell nb: 1019
% Ki67: 11%

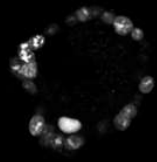


Impact de l'hypoxie tumorale sur l'expression de marqueurs

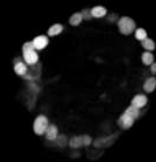
Hypoxia



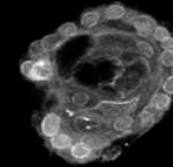
DAPI



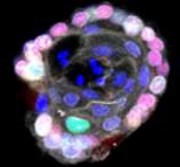
Ki67



p53

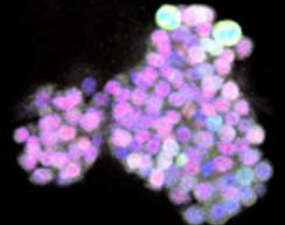
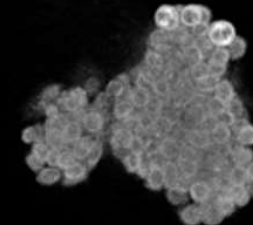
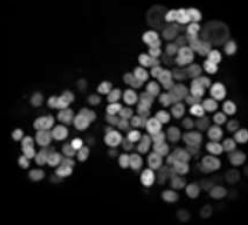
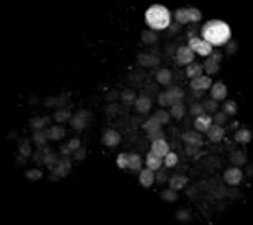
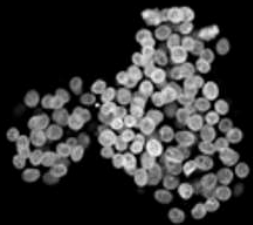


BMPR2



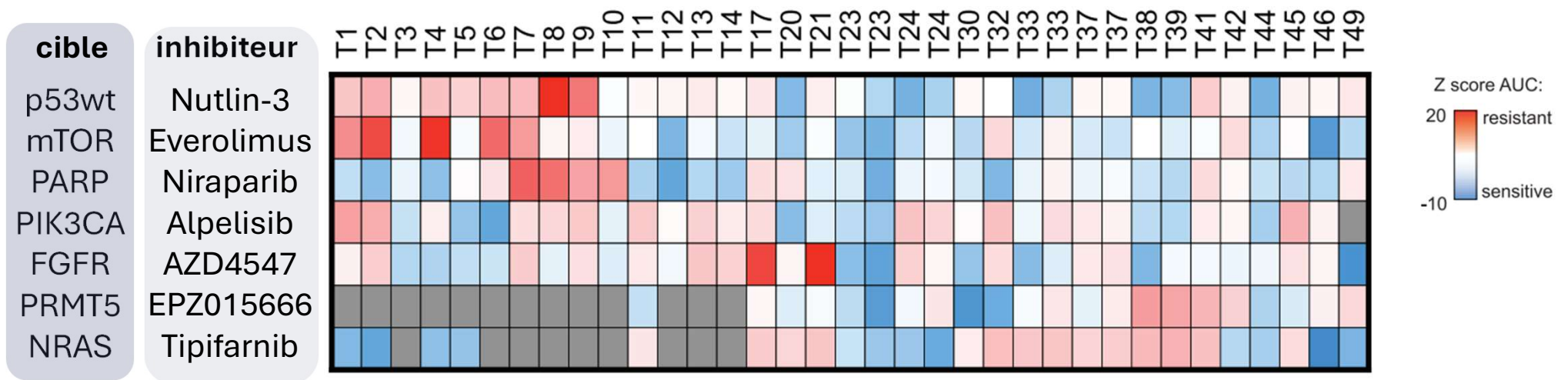
Merge

Normoxia



Drug screening et drug discovery

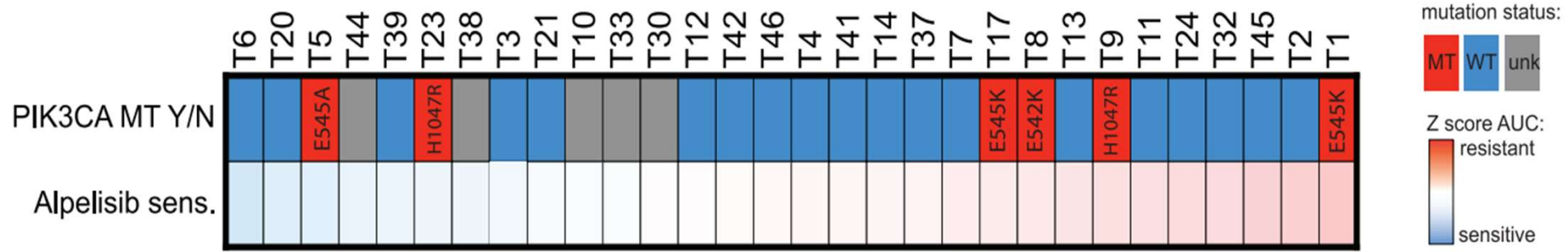
- aucune thérapie ciblée n'est autorisée pour les CETEC sauf le cetuximab et les immunothérapies
- les altérations génétiques des CETEC se retrouvent dans d'autres types de tumeurs pour lesquelles des thérapies ciblées sont approuvés : alpelisib (un inhibiteur de PIK3CA)



► plateforme de screening pour l'évaluation de thérapies nouvelles déjà autorisées dans d'autres cancers

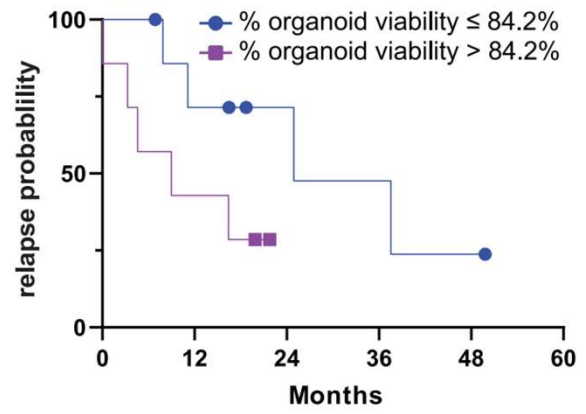
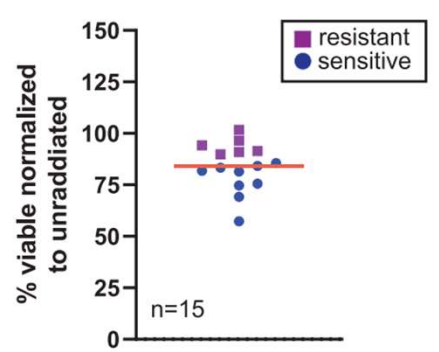
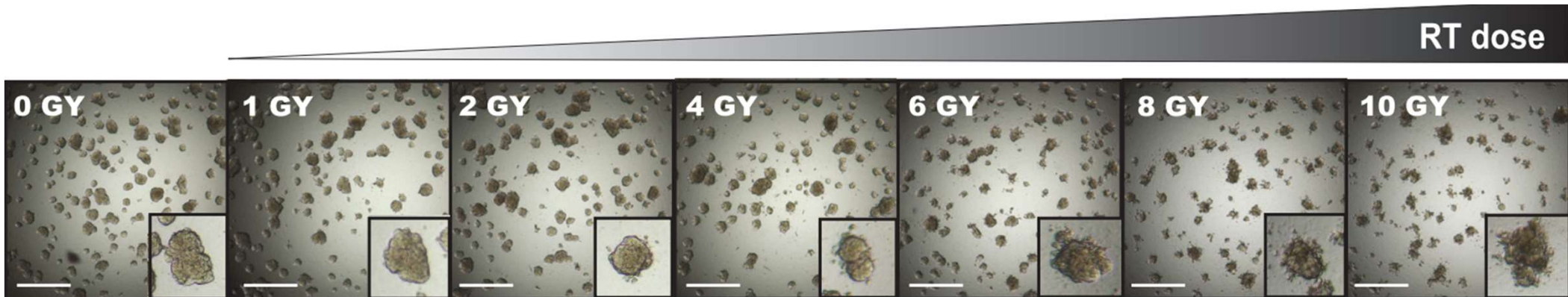
9 Identification et de validation d'un biomarqueur

- études pré-cliniques ont identifié la mutation PIK3CA comme biomarqueur de la réponse à l'alpelisib
- essais cliniques montrent une réponse hétérogène au traitement
- remise en question de la puissance de ce biomarqueur



- ▶ aucune corrélation entre la sensibilité à l'alpelisib et la mutation PIK3CA
- ▶ hétérogénéité de réponse liée au **contexte génétique spécifique du patient** dont il fait tenir compte lors de la validation des biomarqueurs

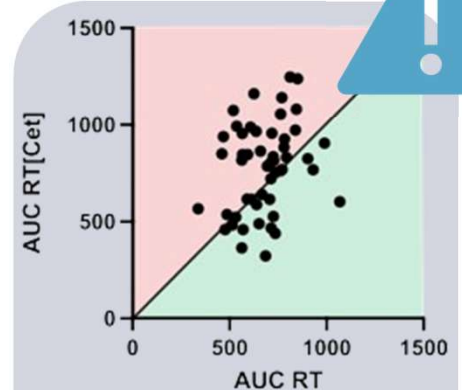
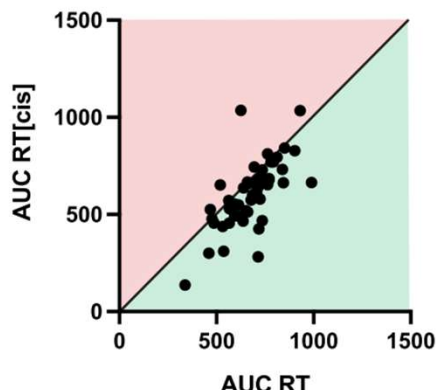
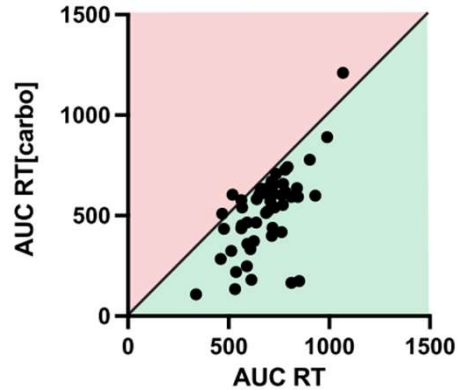
10 Médecine de précision : prédire la rechute selon la réponse thérapeutique



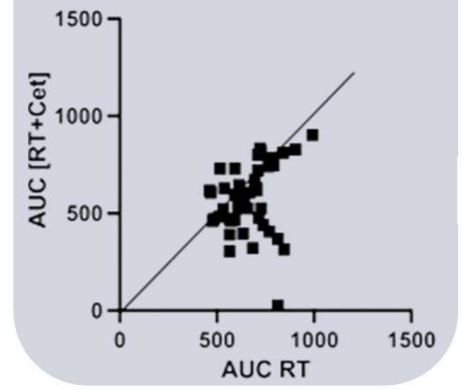
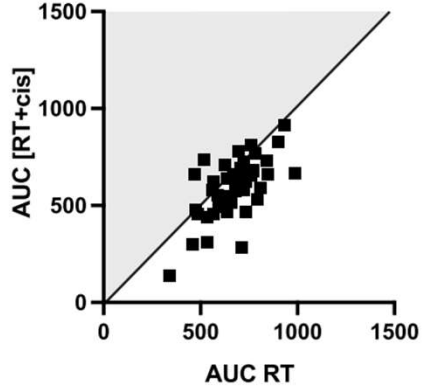
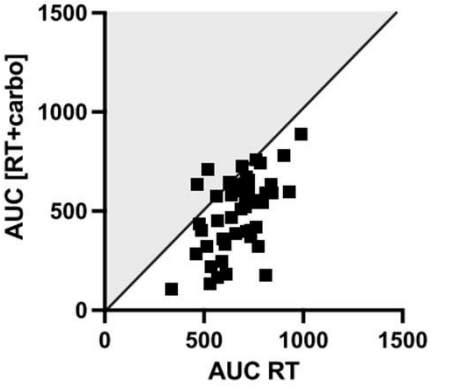
► corrélation entre la sensibilité à la radiothérapie adjuvante et la probabilité de rechute

11 Médecine de précision : prédire les effets de combinaison thérapeutique

Effets synergiques
RT versus CT+RT



Effets additifs RT
versus CT+RT



radioprotector
radiosensitiser
additive effect

► corrélation entre l'effet radio-protecteur du cetuximab et une survie inférieure des patients traités par cetuximab + RT

@Millen et al., 2023, DOI: 10.1016/j.medJ.2023.04.003 and @Driehuis et al., 2019, DOI:10.1158/2159-8290.CD-18-1522

12 | Challenges

