



Un plateau satellite dédié à la communauté cancer à Montpellier

La Plateforme Organoïdes de Montpellier (POM) regroupe plusieurs plateaux dédiés à la création et à l'étude de cultures tridimensionnelles. Parmi eux, un plateau satellite est spécifiquement dédié à la communauté de la recherche sur le cancer, sous le nom de « Organoïdes et Cancer » (POC).

Panorama des modèles 3D *in vitro*

Il existe plusieurs terminologies associées aux modèles de cultures tridimensionnelles.

→ Un **sphéroïde** correspond à une structure 3D formée de cellules issues d'une même lignée, donnant naissance à un amas de cellule assemblé en une sphère, dans une plaque de culture avec des puits en forme de U et portant une caractéristique non adhérente.

→ Un **organoïde** est une structure auto-assemblée plus complexe, généralement dérivée de cellules souches. Le processus consiste à prendre une cellule souche et lui fournir les facteurs de croissance et de différenciation nécessaires pour qu'elle se différencie et s'organise spontanément en une structure mimant un organe d'intérêt. Les organoïdes peuvent également être obtenus à partir de biopsies humaines ou murines ou à partir de cellules souches pluripotentes.

→ Un **tumoroïde** est un modèle miniature de tumeur développé directement à partir d'un échantillon tumoral prélevé lors d'une chirurgie chez un patient. Sa spécificité réside dans la conservation non seulement des cellules tumorales, mais aussi de l'ensemble du micro-environnement tumoral. Ces cellules environnantes jouent un rôle crucial dans la croissance tumorale et la réponse aux traitements. Contrairement aux organoïdes, les tumoroïdes reproduisent fidèlement l'hétérogénéité et la complexité de la tumeur d'origine et spécifique au patient, tout en permettant d'en amplifier la quantité à des fins de recherche. Pour ce faire le milieu de culture se doit de reproduire l'environnement physiologique de la localisation de la tumeur primaire ou métastatique.

Organoïdes et Cancers : une recherche de pointe à Montpellier

La Plateforme des Organoïdes de Montpellier (POM), dont le siège est situé à l'Institut de Génétique Humaine (IGH), est dirigé par le Dr Albano Meli. C'est une plateforme centrale regroupant sept plateaux techniques, répartis dans divers instituts de recherche à Montpellier. POM fait partie des plateformes de Biocampus.

Via des solutions de type organoïde et organe sur puce, les spécialités e POM couvrent des

domaines variés tels que les mini-cerveaux, les intestins, les poumons, le cœur, la vascularisation, la jonction neuro-musculaire et le cancer. Ce dernier est pris en charge par le Plateau Organoïdes et Cancers (POC), installé à l'Institut de Recherche Cancérologique de Montpellier (IRCM).

Le POC a été fondé par la directrice scientifique, Dre Laëtitia Linares, qui travaille aux côtés de Benjamin Ginter, responsable opérationnel et technique de POC. Ce dernier supervise les projets scientifiques ainsi que le développement de nouveaux types de tumoroïdes.

Située au sous-sol de l'IRCM, le plateau est équipé d'une salle de culture partagée comprenant une hotte stérile, un bain sec, une centrifugeuse, un réfrigérateur, un congélateur et un incubateur. Un microscope vidéo personnalisé, conçu et assemblé par Benjamin, permet de visualiser et manipuler les tumoroïdes en temps réel, notamment pour du screening de médicaments, une fonctionnalité unique sur le marché. La plateforme dispose également de machines performantes pour le screening à haut débit sur plaques, permettant de tester entre 1 500 et 5 600 conditions expérimentales en parallèle.

Naissance d'un tumoroïde en laboratoire

La génération d'un tumoroïde suit plusieurs étapes essentielles :

1) **Collecte de l'échantillon.** Le processus débute avec un échantillon tumoral issu d'une biopsie ou d'une chirurgie chez le patient.

2) **Digestion mécanique.** La pièce tumorale est découpée au scalpel en morceaux très fins, inférieurs à un millimètre cube, pour obtenir une suspension cellulaire grossière.

3) **Digestion enzymatique.** Cette préparation est ensuite soumise à une digestion enzymatique d'une durée variable selon la consistance du tissu tumoral, permettant de dissocier les cellules pour obtenir une suspension cellulaire homogène.

4) **Filtration et nettoyage.** La suspension cellulaire obtenue est filtrée puis nettoyée pour éliminer les débris tissulaires et les agrégats.

5) **Mise en culture spécifique.** Les cellules sont ensuite cultivées dans des plaques contenant un milieu de culture spécifique. Cette phase est particulièrement délicate, car elle vise à reproduire les conditions physiologiques ayant permis la croissance tumorale *in vivo*. L'optimisation de ce milieu, qualifiée d'étape de mixologie, nécessite de nombreux ajustements de facteurs de croissance, de cytokines et d'hormones selon le type tumoral étudié.

6) **Auto-assemblage et maturation.** Après une à deux semaines, la formation de structures indique la réussite du protocole. La vitesse de croissance dépend alors de l'origine tissulaire, variant généralement de quelques jours à un mois.



▼ L'équipe en salle de culture

7) **Caractérisation.** Une fois les tumoroïdes établis, leur validation est indispensable afin de confirmer leur fidélité au tissu tumoral d'origine. Cette étape repose sur des analyses histologiques (comparaison des coupes de tumoroïdes et des échantillons patients à l'aide d'anticorps similaires à ceux utilisés en anatomo-pathologie), ainsi que sur des analyses moléculaires (par exemple via la qPCR ou un RNAseq) pour vérifier la conservation des profils d'expression génique de la tumeur parentale.

L'expertise du POC

Le POC se distingue par son objectif ambitieux : créer une banque de tumoroïdes complète pour l'étude des cancers. Tandis que 98% des recherches se portent sur le cancer colorectal et le cancer du sein, la plateforme choisit de se concentrer sur les cancers rares, tels que le mélanome et le liposarcome, pour lesquels les modèles sont quasiment inexistant dans la littérature scientifique. Toutefois, elle reste également capable de travailler sur des cancers plus fréquents pour répondre aux besoins de la clientèle locale.

Ainsi, depuis février 2022, le POC propose la création de modèles rares pour répondre aux besoins spécifiques des scientifiques et industriels, le screening de médicaments pour tester l'efficacité de molécules, ainsi que des formations pour la transmission de protocoles et d'expériences pratiques.

Au cœur de la recherche collaborative

Le POC s'appuie sur des partenariats solides, en particulier avec des acteurs hospitaliers tels que l'Institut du Cancer de Montpellier (ICM) et les CHU de Montpellier, qui fournissent les échantillons tumoraux de patients, indispensables à la génération des tumoroïdes.

La plateforme collabore également avec plusieurs équipes de recherche de l'IRCM, parmi lesquelles une équipe spécialisée dans

le mélanome, une autre travaillant sur les modèles de poumon, et une troisième axée sur le cancer de l'ovaire dans le cadre de travaux en immunothérapie.

Sur le plan industriel, le plateau collabore avec une entreprise privée dédiée à la recherche sur le cancer du sein, afin d'étudier les mécanismes régissant le potentiel métastatique de ce cancer.

Pérennisation et développement de nouvelles missions

À court terme, le POC prévoit de finaliser la caractérisation et la production d'un tumoroïde de liposarcome, un cancer jusqu'ici non décrit dans la littérature, afin de proposer un nouveau modèle de tumoroïdes utilisable par la communauté scientifique. À plus long terme, l'objectif est de développer d'autres types de tumeurs sous forme de tumoroïdes, en se concentrant particulièrement sur les tumeurs rares ou de niche pour lesquelles il n'existe actuellement que des modèles 2D ou aucun modèle PDX (Xénogreffes Dérivées de Patients).

Pour atteindre ces différents objectifs, le Dre Laëtitia Linares souhaite pérenniser le poste de Benjamin Ginter et renforcer l'équipe par le recrutement d'un second personnel, en complément du soutien apporté par les étudiant-e-s de Master et stagiaires impliqués dans les travaux de POC.

Pour en savoir plus :

Plateau Organoïdes et Cancers

Benjamin GINTER
benjamin.ginter@inserm.fr
Laëtitia LINARES
laetitia.linares@inserm.fr
<https://urls.fr/ujKJ2g>