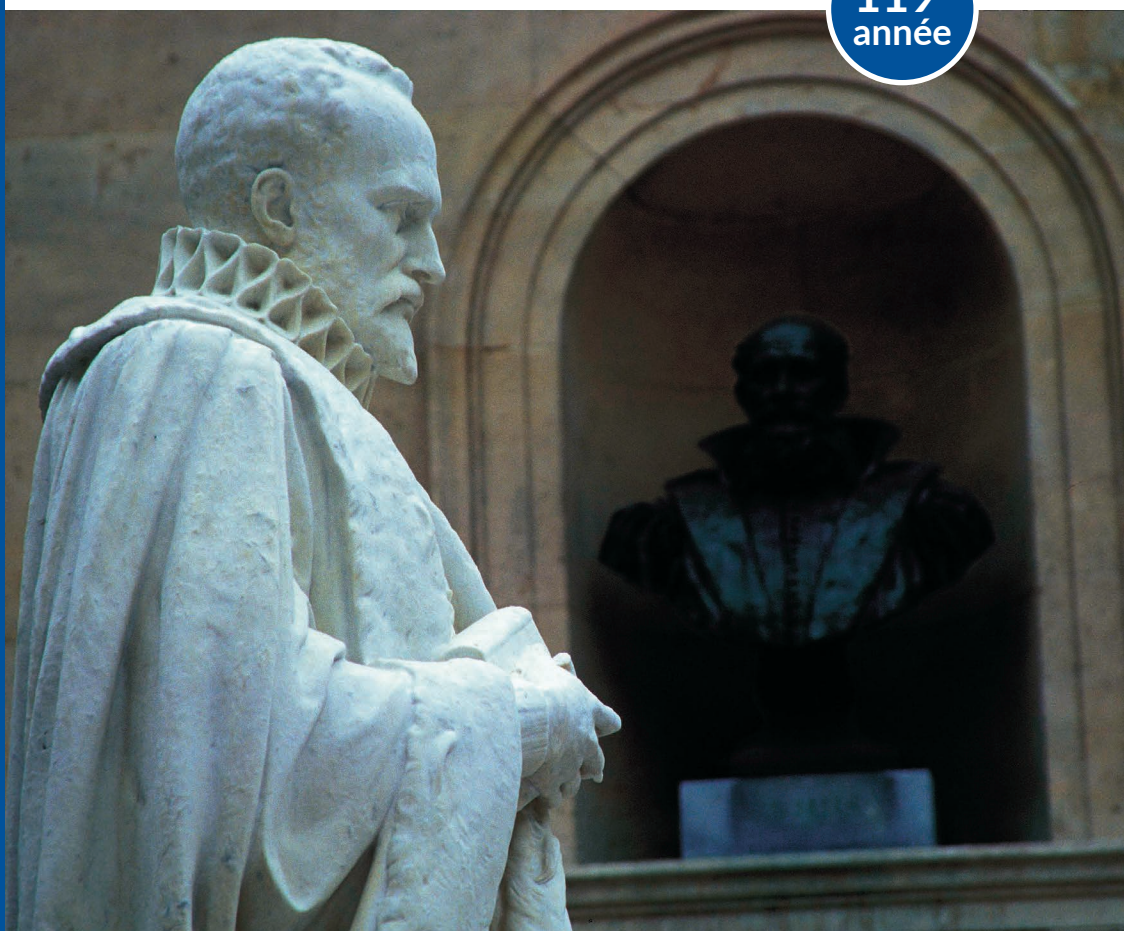


ANNUAIRE du **COLLÈGE DE FRANCE** 2018 - 2019

Résumé des cours et travaux

119^e
année



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

ÉVOLUTION DES GÉNOMES ET DÉVELOPPEMENT (CHAIRE INTERNATIONALE)

Denis DUBOULE

Professeur de génétique à l'université de Genève
et à l'École polytechnique fédérale de Lausanne,
membre de l'Institut (Académie des sciences),
professeur invité au Collège de France

Mots-clés : développement, embryon, génétique

La série de cours « Organoïdes, embryoides et développement *in vitro* » est disponible, en audio et vidéo, sur le site internet du Collège de France (<https://www.college-de-france.fr/site/denis-duboule/course-2018-2019.htm>), ainsi que le colloque « Development and regeneration: Same mechanisms? Same concepts? » (<https://www.college-de-france.fr/site/denis-duboule/symposium-2018-2019.htm>).

ENSEIGNEMENT

COURS – ORGANOÏDES, EMBRYOÏDES ET DÉVELOPPEMENT *IN VITRO*

Introduction

Le but général de ce cours était de faire le point sur la technologie et l'utilisation des organoïdes et des embryoides. En effet, depuis une dizaine d'années, l'on assiste à une recrudescence dans la production et l'utilisation de tels systèmes de remplacement des animaux dans l'étude de phénomènes et de pathologies aussi différents que le développement embryonnaire, les processus liés au cancer ou même la physiologie du système nerveux central.

Les premiers organoïdes obtenus avec succès furent ceux reproduisant la fabrication de rétines *in vivo*, grâce à l'amélioration à la fois des conditions de culture des cellules souches embryonnaires, de l'ingénierie des matrices artificielles nécessaires et de l'utilisation de cytokines et autres molécules permettant de contrôler ces phénomènes compliqués.

Aujourd'hui, pratiquement chaque organe peut faire l'objet d'organoïdes correspondants (avec plus ou moins de réussite) et il devient ainsi peu à peu possible de transférer une grande partie du travail sur l'animal à des conditions *in vivo*, conditions nécessaires et indispensables par exemple à des criblages massifs ou à des analyses toxicologiques. Les organoïdes sont donc peu à peu rentrés dans la pratique quotidienne de très nombreux laboratoires et font maintenant l'objet de congrès particulier qui réunissent une masse critique de scientifiques de plus en plus nombreux.

Ce cours avait donc pour but de familiariser les auditeurs aux multiples facettes de ces nouvelles technologies, incluant leur histoire, les défis techniques, des exemples d'organoïdes utilisés déjà en recherche clinique et des perspectives d'avenir. Le déroulé du cours est précisé ci-dessous.

Cours 1 – Penser en trois dimensions : une brève histoire des organoïdes et leurs caractéristiques principales

7 mai 2019

Dans ce premier cours, un bref historique des organoïdes est présenté et il est montré que ces objets biologiques ont émergé suite à des développements technologiques spectaculaires dans trois domaines distincts : le domaine des cellules souches, celui de l'ingénierie des cultures de cellules et celui de la génétique du développement des mammifères. Ces développements conjoints répondent alors au besoin croissant de penser les systèmes biologiques *in vitro* en trois dimensions afin d'essayer de récapituler non seulement la structure et les types cellulaires des organes concernés, mais également certaines de leurs fonctions physiologiques. Les points suivants seront traités avec quelques détails :

- penser en trois dimensions ;
- un pont entre l'*in vitro* et l'*in vivo* ;
- début des cultures en 3D, explants ;
- définitions des termes ;
- bref historique des organoïdes ;
- caractéristiques principales ;
- développement et auto-organisation.

Cours 2 – Principe d'auto-organisation, matériel de départ et fabrication des organoïdes

14 mai 2019

Dans ce deuxième cours, les principes fondamentaux d'auto-assemblage et d'auto-organisation cellulaires sont discutés ainsi que les sources de matériel (cellules, tissus) nécessaires à la production d'organoïdes. Comment un système biologique peut-il s'auto-organiser et quelles sont les conditions extérieures requises pour que cela se produise ? L'importance du milieu externe et des supports de culture dans ces processus est grande et quelques illustrations sont données de la nécessité de calibrer

des conditions de cultures précises pour chaque type d'organoïdes. Les grandes recettes principales de fabrication de ces objets biologiques sont présentées :

- auto-organisation ;
- feuillet embryonnaires, développement de l'embryon ;
- fabrication des organoïdes, milieux de culture ;
- types et origines des cellules de départ ;
- protocoles de différenciation ;
- cellules ES et cellules iPS.

Cours 3 – Cellules ES, iPS, organoïdes humains et leurs promesses cliniques, organoïdes intestinaux

21 mai 2019

Dans ce troisième cours, après un bref rappel des notions de cellules souches et de reprogrammation (cellules souches embryonnaires ES et cellules souche pluripotentes induites iPS), un état des lieux est fait sur les organoïdes humains, les possibilités existantes et leur utilisation potentielle pour des approches cliniques. Puis, un premier exemple détaillé de la littérature récente est donné. Il concerne la production, le contrôle et l'utilisation clinique future des organoïdes intestinaux :

- dérivation des cellules ES et iPS ;
- organoïdes humains, rétines ;
- organoïdes et organes humains ;
- potentiel thérapeutique, avantages, limitations ;
- organoïdes intestinaux, organisation des cryptes ;
- organoïdes intestinaux normaux ou pathologiques.

Cours 4 – Organoïdes intestinaux comme modèles de pathologies, organoïdes cérébraux (mini-cerveaux)

28 mai 2019

Dans ce quatrième cours, après un bref rappel général sur les organoïdes intestinaux et leur utilisation comme modèles d'états pathologiques, nous abordons l'origine, la fabrication et l'utilité des organoïdes cérébraux ou « mini-cerveaux ». Ces organoïdes sont complexes à produire et hétérogènes. L'utilisation de ces « cerveaux *in vivo* » est décrite dans le contexte de pathologies associées au développement du cerveau ainsi que de certains cancers qui affectent des cellules du système nerveux central :

- organoïdes de cerveaux ;
- organisation des neurones, fréquence, probabilité ;
- fabrication et utilisation en recherche fondamentale ;
- mini-cerveaux comme modèles de microcéphalie ;
- tumeurs du cerveau *in vitro*.

Cours 5 – Organoïdes de foie, fabrication d'embryons mammifères *in vitro* : les blastoïdes

4 juin 2019

Dans ce cinquième cours, nous abordons l'origine, la fabrication et l'utilité des organoïdes hépatiques produits soit à partir d'hépatocytes, soit à partir de

cholangiocytes (épithélium biliaire) Nous étudions leur importance potentielle dans la régénération du foie dans un but thérapeutique. Dans la seconde partie de ce cours, nous commençons à aborder la fabrication d'embryons mammifères *in vitro* par l'étude des « blastoïdes », c'est à dire d'objets biologiques ressemblant à des embryons précoces au stade de la pré-implantation :

- organoïdes de foie, hépatocytes, cholangiocytes ;
- régénération du foie ;
- origines des cellules ;
- tumeuroïdes de foie ;
- organoïdes de foie humain dérivés de cellules iPS ;
- organoïdes de foie de patients ALGS.

Cours 6 – Fabrication d'embryons mammifères *in vitro* ; blastoïdes, embryoïdes et gastruloïdes. Arriverons-nous à produire des embryons viables à partir de cellules somatiques ?

11 juin 2019

Dans ce sixième et dernier cours, nous traitons des possibilités actuelles de produire différents types d'embryons ou de structures embryonnaires à partir de cultures de cellules souches, c'est à dire de cellules somatiques (diploïdes). Nous étudions également les possibilités que ces pseudo-embryons peuvent offrir en termes de recherche fondamentale et d'approches biomédicales. Arriverons-nous un jour à produire des embryons en utilisant uniquement des cultures de cellules ? Différents types de pseudo-embryons sont traités, qui correspondent à des stades de développement variables et à des structures embryonnaires différentes :

- fabriquer des embryons *in vitro* ;
- développement précoce ;
- cellules souches embryonnaire, trophoblaste ;
- blastoïdes, induction du trophectoderme ;
- embryons ETS et ETX, présence de mésoderme ;
- gastruloïdes et élongation du corps *in vitro*.

COLLOQUE – DÉVELOPPEMENT ET RÉGÉNÉRATION : MÊMES CONCEPTS, MÊMES MÉCANISMES ?

Colloque coorganisé avec le professeur Alain Prochiantz, les 15 et 16 mai 2019.

Le thème de ce colloque était de réévaluer, à la lumière des résultats récents obtenus dans ces deux domaines de recherches, si les mécanismes engagés dans les processus de régénération sont les mêmes que ceux qui président au développement des embryons. Par extension, peut-on utiliser les mêmes concepts lorsque l'on parle de ces deux phénomènes ? En d'autres termes, la régénération récapitule-t-elle le développement embryonnaire ?

Ces questions furent débattues pendant deux journées complètes, par une série d'intervenants travaillant tous à l'interface entre ces deux champs d'investigations tellement proches, et pourtant tellement différents l'un de l'autre.

Intervenants :

- Alain Prochiantz : introduction ;
- Denis Duboule : ouverture ;

- Patrizia Ferretti (University College de Londres, Royaume-Uni) : « Dynamic identity of somatic stem cells » ;
- Shahragim Tajbakhsh (Institut Pasteur, Paris) : « Regulation of developmental and regenerative myogenesis » ;
- Sophie Vrız (Collège de France/université de Paris Diderot) : « Redox signaling and cell plasticity » ;
- Andras Simon (Institut Karolinska, Suède) : « New regeneration: Regulation and evolution » ;
- Catherine Becker (université d'Édimbourg, Royaume-Uni) : « Successful spinal cord repair in the zebrafish » ;
- Andrew Forge (University College de Londres, Royaume-Uni) : « Perspectives on hair cell regeneration in the inner ears of vertebrates » ;
- Sophie Jarriault (IGBMC) : « Plasticity of the cellular identity: A way to new neurons » ;
- Simone Di Giovanni (Imperial Collège, Royaume-Uni) : « Immune-neuronal cross talk for axonal regeneration » ;
- Marc Hammarlund (université de Yale, États-Unis) : « How C. Elegans neurons sense and respond to injury » ;
- Brigitte Galliot (université de Genève) : « An evolutionary-conserved repressor of Wnt signaling controls head regeneration in hydra » ;
- Alfonso Martinez-Arias (université de Cambridge, Royaume-Uni) : « Development and the eternal return » ;
- Magdalena Zernicka-Goetz (université de Cambridge, Royaume-Uni) : « Building the mouse and human embryo *in vitro*. One, two and three steps from now » ;
- Thomas Braun (institut Max-Planck, Allemagne) : « Skeletal muscle regeneration: Not a mere recapitulation of development » ;
- Alain Prochiantz (Collège de France) : « In praise of instability ».

