



Biological Resource Centers
for Domestic Animals

3rd International Seminar of CRB-Anim Infrastructure

Domestic Animals, Biobanks and Biodiversity

November 26th, 2019

Les organoïdes comme modèles innovants pour étudier la physiologie tissulaire

Bertrand Pain, U1208 ISNRM, USC1361 INRA

Au cours des dernières décennies, les cellules souches, responsables dans le temps de l'homéostasie tissulaire ont été progressivement identifiées dans presque tous les tissus. Une cellule souche est définie par sa capacité à s'auto-renouveler et à se différencier en différents types de cellules. Les cellules souches tissulaires sont multipotentes, alors que les cellules souches embryonnaires ('ESC pour Embryonic Stem Cells') dérivées de l'embryon ou les cellules souches pluripotentes induites ('iPSC' pour induced Pluripotent Stem Cells') obtenues par reprogrammation somatique sont pluripotentes.

Les organoïdes sont des structures tridimensionnelles (3D) issues de cellules souches qui s'auto-organisent pour récapituler les aspects essentiels de la structure et de la fonction d'un organe. Des études récentes ont démontré que les organoïdes peuvent être utilisés pour étudier le développement d'organes et des maladies avec un large éventail d'applications en recherche fondamentale, en pharmacologie, en toxicologie et ultimement pour le modèle humain en médecine régénérative.

De plus, ces nouvelles approches sont très prometteuses pour satisfaire à un ou plusieurs principes des 3R : Remplacement (substitution du modèle animal autant que possible), Réduction (diminution du nombre d'animaux expérimentés) et Raffinement (optimisation de la méthodologie appliquée aux animaux).

La production d'organoïdes et de systèmes de culture in vitro 3D est actuellement en cours de développement dans plusieurs laboratoires de l'INRA avec les espèces animales. Ces approches ont diverses applications, comme i) une génétique innovante, eg la caractérisation de phénotypes complexes tout en réduisant l'utilisation d'animaux vivants avec la mise en place de la cryoconservation et du criblage phénotypique d'organoïdes intestinaux ou hépatiques, ii) l'étude du métabolisme, eg l'étude in vitro de la base métabolique de la lipogenèse hépatique, en utilisant par exemples les lignées expérimentales de poulet divergentes 'Gras-maigres', iii) la physiologie de différents tissus, eg le développement de la glande mammaire et de l'endomètre pour suivre l'interaction fœto-maternelle, iv) l'immunologie, eg la modélisation de l'interaction hôte-microbiote, v) l'infectiologie, eg la modélisation des interactions hôte-pathogènes dans différents tissus (poumon, intestin, peau, glande mammaire, cerveau, etc.), vi) la toxicologie, eg le criblage de molécules pharmacologiques ou de futurs antibiotiques sur les organoïdes intestinaux et corticaux au début du développement fœtal ou de la vie adulte, ainsi que sur des modèles de placenta ou d'utérus.

La présentation illustrera quelques-uns des travaux entrepris pour développer ces approches originales.





Biological Resource Centers
for Domestic Animals

3rd International Seminar of CRB-Anim Infrastructure
Domestic Animals, Biobanks and Biodiversity

November 26th, 2019

Organoids as innovative models for studying tissue physiology
Bertrand Pain, U1208 INSERM, USC13-1 INRA

In recent decades, stem cells, responsible for tissue homeostasis over time, have been progressively identified in almost all tissues. A stem cell is defined by its ability to self-renew and differentiate into different types of cells. Tissue stem cells are multipotent, whereas embryonic stem cells ('ESCs for Embryonic Stem Cells') or induced pluripotent stem cells ('iPSC for induced Pluripotent Stem Cells') obtained by somatic reprogramming are pluripotent.

Organoids are three-dimensional structures (3D) derived from stem cells that self-organize to summarize essential aspects of the structure and function of an organ. Recent studies have shown that organoids can be used to study organ development and disease with a wide range of applications in basic research, pharmacology, toxicology and ultimately for the human model in regenerative medicine.

Moreover, these new approaches are very promising to satisfy one or more 3R principles: Replacement (substitution of the animal model as much as possible), Reduction (reduction of the number of experienced animals) and Refinement (optimization of the methodology applied to animals).

The production of organoids and in vitro 3D culture systems is currently being developed in several INRA laboratories with various animal species. These approaches have various applications, such as i) innovative genetics, eg the characterization of complex phenotypes while reducing the use of live animals with the establishment of cryopreservation and phenotypic screening of intestinal or hepatic organoids, ii) the study of metabolism, eg the in vitro study of the metabolic basis of hepatic lipogenesis, using, for example, the divergent experimental chicken 'fat vs lean' lines, iii) the physiology of different tissues, eg the development of the mammary gland and endometrium to monitor fetal-maternal interaction, iv) immunology, eg host-microbiotic interaction modeling, v) infectiology, eg modeling of host-pathogen interactions in different tissues (lung, intestine, skin, mammary gland, brain, etc.), vi) toxicology, eg the screening of pharmacological molecules or future antibiotics on organoids in intestines and corticals at the beginning of fetal development or of adult life, as well as on models of placenta or uterus.

The presentation will illustrate some of the work undertaken to develop these original approaches.

