

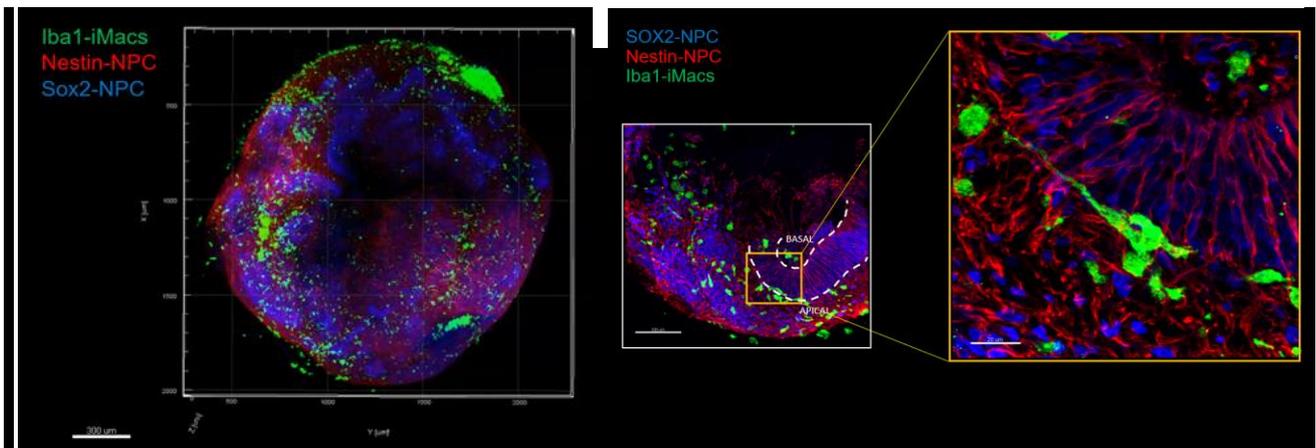
COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Villejuif, 14 novembre 2023

UN ORGANOÏDE NEURONAL ÉQUIPÉ D'UN ENVIRONNEMENT IMMUNITAIRE

Des chercheurs français, singapouriens et anglais, menés par le Pr Florent Ginhoux, directeur d'une équipe de recherche à Gustave Roussy/Inserm, ont réussi à mettre en évidence dans un organoïde neuronal le rôle de l'environnement immunitaire du cerveau dans sa formation et son développement. La mise au point de ces structures en trois dimensions intégrant cellules neuronales et environnement immunitaire, est, à ce jour, un des modèles *in vitro* qui reflète de manière la plus complète le cerveau humain. Ces travaux sont publiés dans la revue [*Nature*](#).

À Gustave Roussy, ces organoïdes sont utilisés pour modéliser le développement des cancers du cerveau de l'enfant, pour en comprendre les mécanismes et découvrir de nouvelles pistes de traitement.



Organoïde neuronal avec environnement immunitaire grossi deux fois à gauche, 20 fois à droite : en vert les macrophages, en rouge et bleu les cellules neuronales progénitrices (microscopie à fluorescence)

« Si l'on sait que les cellules microgliales, cellules immunitaires issues de l'évolution (différenciation) de macrophages primitifs présents dans le cerveau embryonnaire, contribuent à de multiples aspects du développement et du fonctionnement du cerveau, leur rôle précis reste mal connu et peu étudié », déclare le Pr Florent Ginhoux, directeur d'une équipe de recherche à Gustave Roussy/Inserm et chercheur au Singapore Immunology Network A*STAR (SIgN) au moment des travaux. L'utilisation d'organoïdes neuronaux pour étudier leurs fonctions est une des voies aujourd'hui privilégiée par la recherche.

Un organoïde est une structure en 3D cultivée au laboratoire qui reproduit certaines caractéristiques morphologiques et fonctionnelles d'un organe ou d'un tissu du corps humain. En recherche, ces pseudo-organs issus de cultures cellulaires sont un nouveau modèle biologique en plein

développement dans différents domaines, notamment en neurologie ; la plupart des études portant sur la formation des neurones (neurogenèse) étant réalisée à partir de modèles animaux.

Avec une structure en 3D, le fonctionnement et les propriétés de ces organoïdes se rapprochent de ceux d'un véritable organe sans pour autant être aussi abouti. Ils mesurent un millimètre et n'ont pas de pensées, de conscience ou d'émotion. En générant des organoïdes neuronaux à partir de cellules souches pluripotentes humaines induites dites « cellules iPS » (cellules spécialisées qui sont déprogrammées pour être reprogrammées différemment), il est possible de modéliser certaines caractéristiques clés du développement précoce du cerveau humain. « *Cependant, les approches actuelles n'intègrent pas les cellules microgliales* », précise le Pr Florent Ginhoux.

L'équipe internationale de chercheurs dirigée par le Pr Florent Ginhoux, a réussi à produire un nouveau type de modèle : des organoïdes neuronaux pourvus de microglie en cultivant ensemble des organoïdes, et des macrophages de type primitif, tous générés à partir d'une même culture de cellules souches induites iPS.

Les organoïdes et les macrophages de type primitifs sont d'abord préparés séparément. Il faut environ 25 jours pour les obtenir. Les macrophages sont ensuite mis au contact des organoïdes pendant 15 à 20 jours supplémentaires.

Dans le modèle que les chercheurs ont développé, les macrophages ont colonisé les organoïdes. Dans cet environnement 3D, en contact avec les cellules neuronales immatures, ils se sont différenciés en de cellules microgliales exprimant les gènes et les fonctions propres à ce type cellulaire. Ces cellules microgliales se sont révélées capables de contrôler la différenciation de précurseurs de neurones (dites cellules progénitrices neuronales), limitant ainsi leur multiplication (prolifération), tout en favorisant la création de synapses (synaptogenèse) et la croissance des axones (axonogenèse), deux éléments clés de la transmission du message nerveux de neurone à neurone.

Une découverte dans la découverte

L'équipe du Pr Florent Ginhoux a également observé que les cellules microgliales des organoïdes contiennent des niveaux élevés de périlipine 2, une molécule appartenant à une famille de protéines qui enrobent les lipides – dont le cholestérol – dans des gouttelettes, ce qui permet leur stockage dans les cellules et leur exportation hors de ces dernières. Armées de ces gouttelettes chargées en périlipine 2, les cellules microgliales facilitent le transport du cholestérol vers les organoïdes. Les cellules progénitrices neuronales qui absorbent ce cholestérol subissent alors une véritable reprogrammation métabolique durant leur processus de différenciation en cellules nerveuses.

L'approche développée par le Pr Florent Ginhoux et ses collaborateurs fait progresser de manière très significative la complexification des modèles d'organoïdes en y intégrant des cellules microgliales. Progrès que les chercheurs ont illustré par la découverte d'une voie clé de dialogue, portée par les lipides, entre la microglie et les cellules progénitrices neuronales, primordiale pour la synthèse de nouveaux neurones.

« Avec les cellules de la microglie incorporées, les organoïdes neuronaux que nous avons réussi à générer sont un nouveau modèle 3D plus complet et plus proche de la réalité. Nous savons que le système immunitaire joue un rôle fondamental dans le développement des cancers et à Gustave Roussy nous allons donc les utiliser pour mieux comprendre et découvrir les mécanismes qui régulent le développement des tumeurs cérébrales pédiatriques », conclut le Pr Florent Ginhoux.

Ces travaux ont été soutenus par la campagne « Guérir le cancer de l'enfant au 21^e siècle » de la Fondation Gustave Roussy.

Source

Nature

iPSC-microglia promote brain organoid maturation via cholesterol transfer

Publié le 9 novembre, publication avancée en ligne le 1^{er} novembre 2023

<https://doi.org/10.1038/s41586-023-06713-1>

Auteurs

Dong Shin Park^{1,2,*}, Tatsuya Kozaki^{1,*}, Satish Kumar Tiwari¹, Marco Moreira³, Ahad Khalilnezhad^{1,2}, Federico Torta^{4,5}, Nicolas Olivieri⁶, Chung Hwee Thiam², Oniko Liani¹, Aymeric Silvin^{1,3}, Wint Wint Phoo⁷, Liang Gao^{4,5}, Alexander Triebel^{4,5}, Wai Kin Tham⁵, Leticia Gonçalves³, Wan Ting Kong^{1,3}, Sethi Raman¹, Xiao Meng Zhang¹, Garrett Dunsmore³, Charles Antoine Dutertre^{1,3}, Salanne Lee¹, Jia Min Ong¹, Akhila Balachander¹, Shabnam Khalilnezhad^{1,8}, Josephine Lum¹, Kaibo Duan¹, Ze Ming Lim¹, Leonard Tan¹, Ivy Low¹, Kagistia Hana Utami⁹, Xin Yi Yeo¹⁰, Sylvaine Di Tommaso¹¹, Jean-William Dupuy¹², Balazs Varga¹³, Ragnhildur Thora Karadottir¹³, Mufeeda Changaramvally Madathummal¹⁴, Isabelle Bonne², Benoit Malleret^{1,2,14}, Zainab Yasin Binte¹, Ngan Wei Da¹, Yingrou Tan¹, Wei Jie Wong¹⁵, Jinqiu Zhang⁹, Jinmiao Chen¹, Radoslaw M. Sobota⁷, Shanshan W. Howland¹, Lai Guan Ng¹, Frédéric Saltel¹¹, David Castel¹⁶, Jacques Grill¹⁶, Veronique Minard³, Salvatore Albani⁸, Jerry K.Y. Chan¹⁷, Morgane Sonia Thion⁶, Jung Sangyong¹⁰, Markus R. Wenk^{4,5}, Mahmoud A. Pouladi⁹, Claudia Pasqualini³, Veronique Angeli², Olivier NF. Cexus^{5,10,18} and Florent Ginhoux^{1,2,3,8,15,#}

Affiliations

- 1 Singapore Immunology Network (SiGN), Agency for Science, Technology and Research, Singapore 138648, Singapore,
- 2 Department of Microbiology and Immunology, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore 117545, Singapore,
- 3 INSERM U1015, Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif 94800, France
- 4 Department of Biochemistry, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore 117596, Singapore,
- 5 Singapore Lipidomics Incubator (SLING), Life Sciences Institute, National University of Singapore, Singapore 119228, Singapore,
- 6 Institut de Biologie de l'Ecole Normale Supérieure (IBENS), Ecole Normale Supérieure, CNRS, INSERM, PSL Research University, Paris 75005, France,
- 7 Functional Proteomics Laboratory, SingMass National Laboratory, Institute of Molecular and Cell Biology, Agency for Science, Technology and Research, 61Biopolis Drive, #07-03, Singapore 138673, Singapore,
- 8 Translational Immunology Institute, SingHealth Duke-NUS Academic Medical Centre, Singapore 169856, Singapore,
- 9 Translational Laboratory in Genetic Medicine (TLGM), Agency for Science, Technology and Research, Singapore 138648, Singapore,
- 10 Institute of Molecular and Cell Biology (IMCB), Agency for Science, Technology and Research, Singapore 138673, Singapore,
- 11 Oncoprot Platform, TBM-Core US 005, F-33000 Bordeaux, France,
- 12 Bordeaux Protéome, University of Bordeaux, 33076, Bordeaux, France,
- 13 Wellcome Trust-Medical Research Council Cambridge Stem Cell Institute and Department of Veterinary Medicine, University of Cambridge, Cambridge, CB2 0AW, UK.,
- 14 A*STAR Microscopy Platform Electron Microscopy, Research Support Centre, Agency for Science, Technology and Research (A*STAR), Singapore 138673, Singapore,
- 15 Shanghai Institute of Immunology, Department of Immunology and Microbiology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China,
- 16 INSERM U981, Molecular Predictors and New Targets in Oncology & Département de Cancérologie de l'Enfant et de l'Adolescent, Gustave Roussy, Université Paris-Saclay, Villejuif 94805, France,
- 17 Department of Reproductive Medicine, KK Women's and Children's Hospital, Singapore 229899, Singapore,
- 18 School of Biosciences, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Surrey, Guildford, GU2 7XH, United Kingdom

A propos de Gustave Roussy

Classé premier centre français, premier européen et troisième au niveau mondial, Gustave Roussy constitue un pôle d'expertise globale entièrement dédié aux patients vivant avec un cancer. L'Institut est un pilier fondateur du biocluster en oncologie Paris-Saclay Cancer Cluster. Source d'innovations thérapeutiques et d'avancées diagnostiques, l'Institut accueille chaque année près de 50 000 patients dont 3 500 enfants et adolescents et développe une approche intégrée entre recherche, soins et enseignement. Expert des cancers rares et des tumeurs complexes, Gustave Roussy traite tous les cancers, à tous les âges de la vie. Il propose

à ses patients une prise en charge personnalisée qui allie innovation et humanité, où sont pris en compte le soin mais aussi la qualité de vie physique, psychologique et sociale. Avec 4 100 salariés répartis sur deux sites, Villejuif et Chevilly-Larue, Gustave Roussy réunit les expertises indispensables à une recherche de haut niveau en cancérologie ; 40 % des patients traités sont inclus dans des études cliniques. Pour en savoir plus sur Gustave Roussy et suivre les actualités de l'Institut : www.gustaveroussy.fr, [Twitter](#), [Facebook](#), [LinkedIn](#), [Instagram](#)

CONTACT PRESSE

GUSTAVE ROUSSY :

presse@gustaveroussy.fr – Tél. 01 42 11 50 59 – 06 17 66 00 26

Claire Parisel