

Des modèles de tissus humains tridimensionnels

Elsbeth Heinzelmann*

Le réseau TEDD (Tissue Engineering for Drug Development) fondé en juin 2011 à l'école supérieure ZHAW de Wädenswil (ZH) conjointement avec la société InSphero AG bénéficie, aujourd'hui, d'un bon réseau et connaît un transfert actif de technologies entre académie et industrie. Les partenaires du réseau se sont présentés au public international lors du sommet de la fondation CLINAM (European Foundation for Clinical Nanomedicine), qui s'est tenu à Bâle du 23 au 26 juin 2013.

Le centre de compétences TEDD compte aujourd'hui 50 membres actifs et intègre et quelque 150 partenaires impliqués temporairement. L'initiatrice et directrice du TEDD, Madame le professeur Ursula Graf-Hausner réunit la recherche et l'industrie par le biais d'ateliers et de symposiums scientifiques. L'objectif est de développer des modèles de tissus humains tridimensionnels (3D) et de les utiliser de manière routinière pour la mise au point de produits actifs. Le réseau TEDD a organisé sa propre session pour la fondation CLINAM (European Foundation for Clinical Nanomedicine), afin de présenter des partenaires et projets sélectionnés à un public international.

Exploiter les synergies grâce à la coopération

A l'institut Adolphe Merkle de Fribourg, Madame le professeur Barbara Rothen-

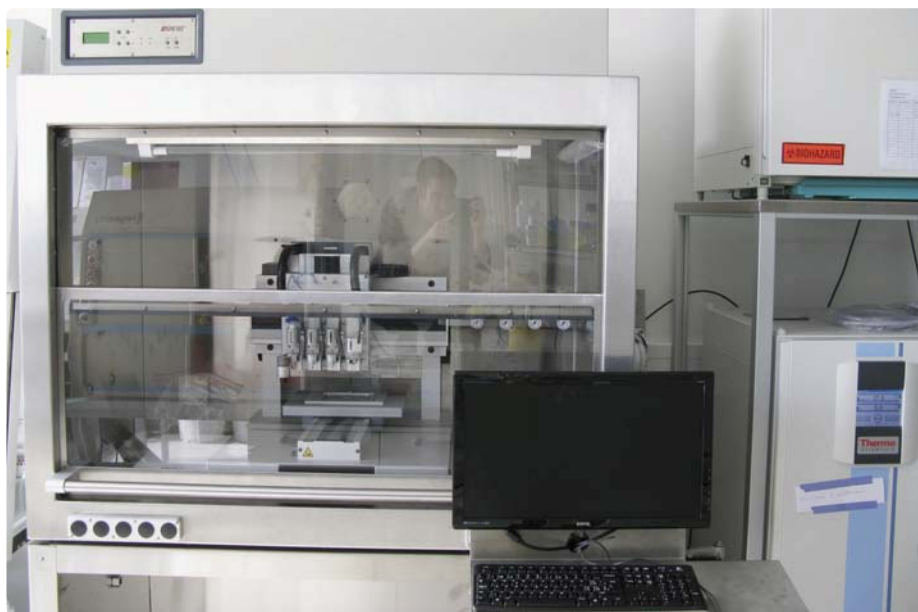
Rutishauser étudie l'interaction entre des nanoparticules obtenues artificiellement et des systèmes biologiques comme le poumon, en particulier. L'un des projets vise à optimiser les modèles de culture de cellules et de dépôt d'aérosols, à visualiser et mettre en évidence des nanoparticules avec une haute résolution par stéréologie. L'enjeu consiste à évaluer le risque des bio-nanomatériaux inhalés et de développer de nouveaux systèmes de diffusion de médicaments pour les problèmes pulmonaires. Dans ses études, Barbara Rothen-Rutishauser se penche sur la barrière air-sang, c'est-à-dire la zone où a lieu l'échange oxygène-dioxyde de carbone, entre l'air aspiré et le sang. Ainsi que le montrent les études, des nanoparticules peuvent franchir cette mince barrière et se répartir dans le corps et les organes par la circulation sanguine.

Comme aucun modèle de cette bar-

rière n'est disponible sur le marché, dans le cadre du réseau TEDD, la chercheuse s'est adressée à Marc Thurner, directeur général de la société regenHU Ltd. et développeur de la bio-imprimante BioFactory®, à l'aide de l'école supérieure ZHAW de Wädenswil (ZH). Cette bio-imprimante polyvalente et tridimensionnelle permet aux chercheurs de façonner des cellules, des biomolécules, ainsi que divers matériaux tendres et durs en structures composites 3D, afin d'imiter des modèles tissulaires biomimétiques. Les processus d'impression sont automatisés et standardisés; ils se déroulent avec un haut débit et produisent un tissu dont la structure correspond à un modèle in vivo, parfaitement adapté comme modèle de poumon artificiel.

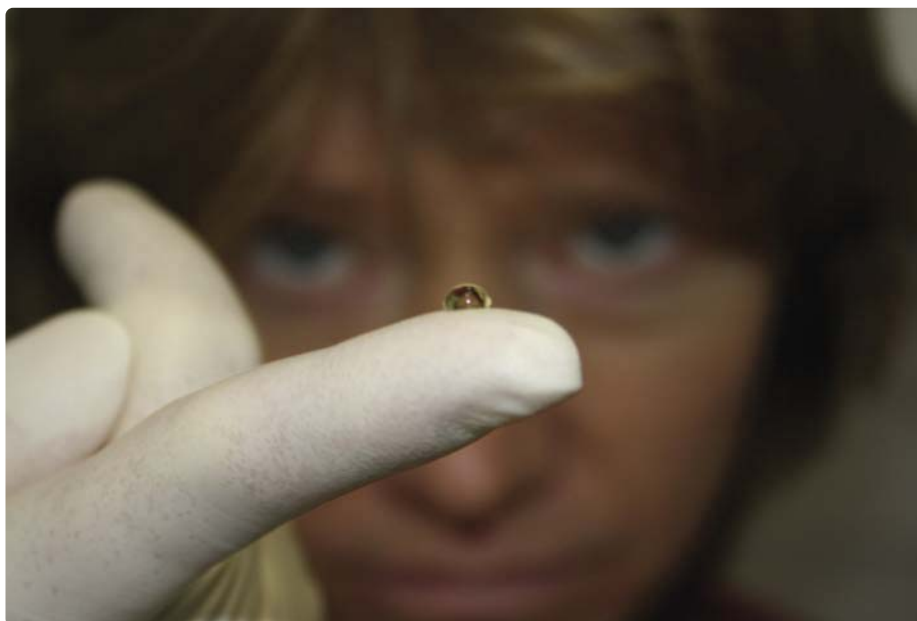
L'automatisation grâce à la coopération

Pour la culture de tissus en 3D, les substances de structure adaptées, capables d'être intégrées dans les cellules vivantes, constituent une condition majeure. A l'occasion de son exposé lors de la session CLINAM, le professeur Martin Ehrbar de l'Université de Zurich a fait le point sur l'état le plus récent de la technique. La fabrication de matériaux appropriés, comme des hydrogels mimétiques, constitue un défi. Si l'on veut les utiliser de manière routinière pour le contrôle de substances actives, il faut que la manipulation et l'automatisation de tout le système 3D soient simples. Un projet du réseau TEDD y est parvenu avec trois partenaires. La société Cellendes GmbH de Reutligen (D) a fourni le système hydrogel life 3D qui, avec l'adjonction de peptide RGD, assure une bonne adhérence des cellules. Le groupe de recherche d'Ursula Graf-Hausner à l'école supérieure ZHAW a pu automatiser entièrement la culture de cellules 3D à base d'hydrogel avec un système Freedom EVO® développé par Tecan. La



La bio-imprimante 3D Discovery de la société RegenHu imprime des tissus tridimensionnels formés de cellules vivantes, avec un support en biomatériaux semblable à de l'hydrogel et des facteurs jouant le rôle de signal.

*Journaliste science et technique



L'hydrogel 3D life de la société Cellendes.

société Tecan Group AG, un fabricant suisse de technique de laboratoire actif dans le monde entier, a fourni un précieux soutien technique, ainsi que l'appareillage. Les étapes de travail comprennent la préparation de tissus tumoraux en 3D, l'application d'agents chimio-thérapeutiques et l'analyse dans une plaque microtitre de 96 puits. Les courbes dépendant de la dose-réponse et les valeurs de l'IC50 sont en corrélation avec les données obtenues manuellement. Le *Journal of Laboratory Automation* a publié ces résultats.

Une innovation aux interfaces

L'école supérieure ZHAW se voit comme une plaque tournante pour tous les projets. Il en va de même pour sa collaboration avec la société InSphero, qui fournit des micro-tissus en 3D organotypiques, sans support, au format adapté pour les tests de médicaments. On a pu renforcer la standardisation et la reproductibilité des tissus en 3D grâce à un procédé de cryoconservation de micro-tissus à -80 °C. Un autre projet porte sur la caractérisation et l'emploi de tissu humain d'ostéosarcome en vue de tester des principes actifs. Outre la société InSphero et l'école supérieure ZHAW, ce projet inclut la clinique universitaire de Balgrist (ZH) avec son département dédié aux ostéosarcomes. La réunion de partenaires hautement compétents issus de la clinique, de la recherche appliquée et de l'industrie permet à la fois de mener une recherche transnationale et la mise en œuvre de tissus en 3D. C'est là que le réseau TEDD saisit sa chance. Un projet

subséquent, qui impliquera également le fabricant Tecan et la société Actelion, permettra de développer des produits actifs adaptés à la lutte contre le cancer des os et de les tester efficacement. On verra se former une équipe performante de cinq partenaires.

Le réseau TEDD s'étend au plan international

Le réseau TEDD commence à s'imposer au plan international. Ursula Graf-Hausner et Jens Kelm (InSphero), qui font partie des cinq membres du comité de direction du réseau TEDD, coopèrent

dans différentes organisations à l'échelon international. Ils apporteront leur expertise et leur réseau au comité scientifique de Dechema lors de la préparation de l'International Symposium on 3D Cell Culture qui aura lieu en juin 2014 à Fribourg. En janvier, Ils donneront pour la deuxième fois un cours sur les *3D cell based assays for drug de-risking* au congrès de la Society for Laboratory Automation and Screening (SLAS) à San Diego.

Alors que, lors de son apparition dans le milieu des années 90, le génie tissulaire s'adressait directement à la médecine régénérative en ciblant le traitement des blessures et les applications orthopédiques, le marché se tourne maintenant vers le développement des substances actives et du contrôle – un marché qui devrait atteindre 3,2 milliards de dollars en 2013. Le génie tissulaire a pour enjeu de résoudre les problèmes liés aux cellules vivantes, que ce soit en médecine régénérative ou pour le développement de médicaments. Comme les méthodes sont les mêmes, le Centre suisse de médecine régénérative de l'université de Zurich, sous la direction du professeur Simon Hoerstrup, s'est rallié au réseau TEDD. Ils forment ensemble la solide plate-forme Tissue Engineering du biotechnet Switzerland.

La réunion annuelle du réseau TEDD du 22 octobre 2013 à la ZHAW de Wädenswil (ZH) a montré avec quel savoir-faire la Suisse participe à cette dynamique de portée mondiale. Des informations complémentaires figurent sur le lien Internet www.icbc.zhaw.ch/tedd. ●



Remplissage automatique d'une plaque microtitre de 96 échantillons avec un milieu de culture cellulaire au moyen du système Freedom EVO®, muni d'un bras à huit canaux et de pointes fixées pour le transport de liquides. (Photo publiée avec l'autorisation de la société Tecan Trading AG)