

BIOLOGIE

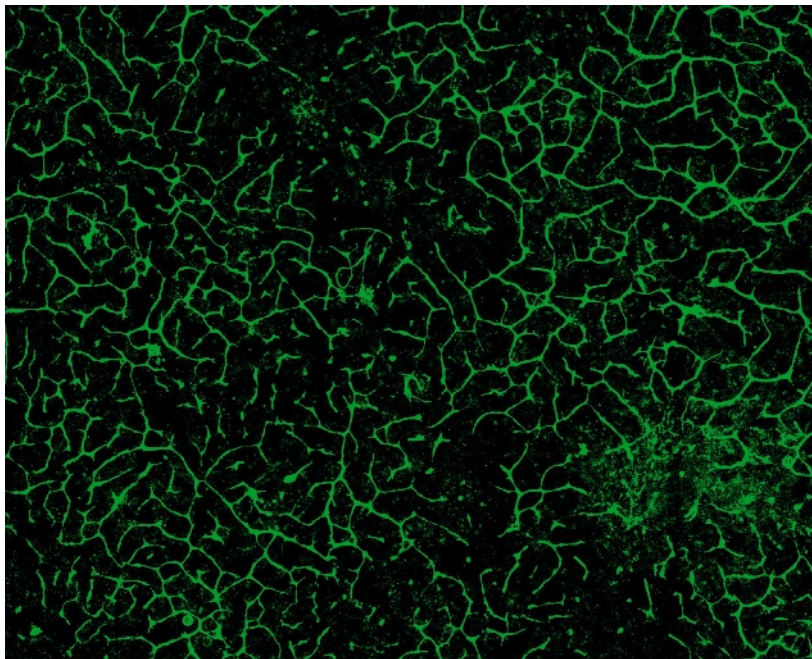
UN ORGANOÏDE DE FOIE DÉVELOPPÉ GRÂCE À L'IA

Un programme d'apprentissage automatique couplé à des manipulations génétiques a permis de recréer un organoïde fonctionnel se rapprochant d'un foie adulte.

Les organoïdes de foie, de cerveau, d'intestin, etc. représentent depuis quelques années un espoir pour l'étude des maladies et pour les transplantations. L'idée consiste à placer des cellules souches pluripotentes humaines dans des conditions spécifiques de façon à obtenir *in vitro* une structure reproduisant les tissus d'un organe donné. La technique a beaucoup progressé, mais la maturation des organoïdes est encore incomplète et aboutit à des tissus immatures, mal vascularisés ou aberrants. Jeremy Velazquez et ses collègues de l'université de Pittsburgh, aux États-Unis, viennent de lever partiellement cette difficulté en contrôlant cette différenciation des cellules souches non par des facteurs extérieurs, mais par une manipulation génétique déterminée à l'aide d'un programme d'intelligence artificielle.

Le programme d'apprentissage automatique utilisé par les chercheurs a analysé des données de l'expression des gènes dans 107 foies adultes. Il a ainsi établi une «identité tissulaire» de foie, puis a défini les cibles optimales pour moduler l'expression des gènes nécessaires à cette identité tissulaire. Les chercheurs ont ensuite mis en œuvre ces instructions en utilisant notamment la technique CRISPR-Cas9. Ils ont ainsi réalisé les manipulations génétiques sur des cellules fœtales de foie qu'ils avaient précédemment dérivées de cellules souches pluripotentes humaines.

En ciblant et en surexprimant juste trois gènes, Jeremy Velazquez et ses collègues ont obtenu un tissu qui contient, tout comme le foie adulte, plusieurs types cellulaires: des hépatocytes, mais aussi des cellules biliaires, des cellules endothéliales pour la vascularisation sanguine et d'autres cellules dites «stellaires» présentes dans le parenchyme du foie. Les biologistes ont vérifié que les signatures aberrantes d'expression génique, par exemple d'intestin, qui étaient jusqu'ici toujours présentes dans ce type de manipulation pour obtenir du foie, disparaissent. Très clairement, le tissu se spécialise en foie: il exprime *in vitro* des protéines spécifiques de cet organe, comme l'albumine, et remplit des fonctions hépatiques telles que le stockage de glycogène ou la



Dans les parties les plus matures de l'organoïde, des capillaires sanguins (en vert) irriguent les tissus caractéristiques du foie.

production biliaire, même si l'on ne peut assimiler totalement l'organoïde en question à un foie adulte.

Lors de la transplantation de ces organoïdes chez un modèle de souris souffrant de dommages au foie, les chercheurs ont constaté une connexion avec la vascularisation murine, la production d'albumine humaine et surtout une amélioration de la survie de ces souris. Ces travaux ouvrent ainsi de nombreuses perspectives. En effet, comme on pourrait prélever les cellules souches chez le patient, il serait à la fois possible de contourner les problèmes de rejet de greffe et d'accéder plus rapidement à des organes disponibles. Si l'obtention d'organes fonctionnels *in vitro* semble à portée de main, il reste encore, entre autres, à s'assurer que ces cellules ne présentent pas d'altérations génétiques dues à la manipulation qu'elles ont subie. ■

NOËLLE GUILLON

J. J. Velazquez *et al.*, *Cell Systems*, en ligne le 7 décembre 2020