

## RECONSTRUIRE UN REIN... «EN LABORATOIRE»

Ce n'est peut-être plus de la science-fiction. Face au manque de donneurs et malgré la complexité de cet organe indispensable, de vastes progrès ouvrent des perspectives sans précédent. Avec **Corinne Antignac**, visite guidée des dernières avancées.

**P**lus de 10 000 patients parviennent chaque année au stade terminal d'une insuffisance rénale chronique en France (11 543 en 2019, selon le registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique), nécessitant la mise en place de programmes d'épuration extrarénale (en particulier l'hémodialyse, ou « rein artificiel ») et de transplantation rénale. Cette dernière est de loin la meilleure option, mais il existe un manque chronique de donneurs de reins, ce qui a conduit à tenter de proposer des approches de (re)construction de reins « en laboratoire ».

### GÉNÉTIQUE ET PHYSIOLOGIE

Dans le cadre de notre partenariat avec l'Académie des sciences, les académiciens nouvellement élus fin 2019 présentent un éclairage sur leur discipline et ses enjeux scientifiques, éthiques, politiques et sociétaux, à travers leur expérience personnelle.

Ceci semble relever de la science-fiction du fait de la complexité du rein et de ses fonctions, mais les vastes progrès réalisés ces dernières années dans des domaines aussi variés que la régénération tissulaire, la biologie des cellules souches et le « génie biologique » rendent possible le développement de nouvelles stratégies pour tenter de restaurer la fonction rénale.

Le rein est un organe peu connu, mais tout à fait indispensable à notre survie et à notre bien-être, puisque c'est lui qui permet non seulement d'épurer les substances toxiques générées par le travail de nos cellules, mais aussi de maintenir l'équilibre du milieu intérieur, nous offrant ainsi beaucoup de libertés par rapport à notre environnement.

Chaque rein est constitué d'environ un million d'unités fonctionnelles travaillant en parallèle, les néphrons, qui d'abord permettent la filtration du plasma sanguin au niveau d'une structure sphérique, le glomérule, puis, au travers d'un système complexe de tubes, de réabsorber les très grandes quantités d'eau et de sels minéraux filtrés au niveau du glomérule (environ, pour l'anecdote, 180 litres par jour) (voir la figure p. 64). L'urine est ainsi collectée vers un conduit unique, l'uretère, qui permet de l'évacuer dans la vessie. Le rein joue également un rôle hormonal en sécrétant l'érythropoïétine, l'hormone qui permet la production des globules rouges, et la rénine, impliquée dans le contrôle de la pression artérielle, et en métabolisant la vitamine D. C'est donc un organe très complexe, comprenant de nombreux types cellulaires, dont certains ne peuvent se régénérer.

### DES CELLULES REPROGRAMMABLES

Le premier maillon de ces tentatives de reconstruction d'un rein a été le développement d'organoïdes rénaux. Un organoïde est une structure en trois dimensions (3D) formée de types cellulaires spécifiques d'un organe qui s'organisent en mimant les étapes du développement embryonnaire de celui-ci. Grâce aux travaux du Japonais Shinya Yamanaka, prix Nobel de physiologie et de médecine en 2012, on a pu observer le boom de ces mini-organes. En effet, il a montré que les cellules « matures » issues d'un organisme adulte pouvaient être reprogrammées « expérimentalement » en cellules souches immatures pluripotentes ayant les mêmes propriétés que les cellules souches



### PROFIL

Pédiatre, néphrologue et professeure de génétique à l'hôpital Necker-Enfants malades, **Corinne Antignac** est membre de l'Académie des sciences. Ses recherches portent sur les pathologies génétiques des enfants et particulièrement sur les maladies rénales héréditaires au sein du laboratoire qu'elle codirige à l'Institut des maladies génétiques Imagine.

embryonnaires. Ces cellules reprogrammées sont appelées « cellules souches pluripotentes induites » ou cellules « iPS ». Elles sont ainsi capables, en fonction de leurs conditions de culture, de se multiplier indéfiniment ou au contraire de se différencier (se transformer) en n'importe quel type cellulaire, par exemple en neurones ou en cellules sanguines.

Au cours des dernières années, de nombreux protocoles se sont développés pour créer des organoïdes rénaux, principalement en Australie, au Japon et aux États-Unis. Tous prennent appui sur une très bonne connaissance du développement rénal. L'idée est de cultiver les cellules « iPS » avec les différents facteurs qui, dans l'embryon, permettent aux cellules souches de devenir progressivement des cellules rénales. Il a fallu bien sûr tester différents dosages et temps d'exposition de ces facteurs pour parvenir aux combinaisons idéales permettant d'obtenir des cellules souches rénales qui elles-mêmes vont donner naissance à des structures ressemblant à des néphrons et contenant, dans le même ordre que dans le néphron, des cellules groupées en amas et entourées de cellules aplaties,

**Premier maillon, l'organoïde, une structure miniature formée de types cellulaires spécifiques d'un organe qui s'organisent en mimant les étapes du développement embryonnaire de celui-ci.**

ressemblant à une structure glomérulaire, puis des structures tubulaires ressemblant à des tubes proximaux, puis des tubes distaux et éventuellement des tubes collecteurs.

Il est en effet possible de caractériser les structures obtenues en les marquant avec des anticorps fluorescents reconnaissant des protéines spécifiques de chacune de ces structures (voir la figure p. 64). Les nouvelles technologies de séquençage haut débit de l'ADN et de l'ARN, en particulier au niveau de la cellule unique, ont également permis de caractériser ces différentes structures et de montrer qu'elles étaient très proches des structures correspondantes du rein humain, en sachant toutefois qu'elles sont encore très immatures (correspondant à un rein embryonnaire au troisième mois du développement du fœtus).

### TECHNIQUES D'IMPRESSION EN 3D

Si l'on est encore loin d'un rein, ces structures ont déjà de nombreuses applications pratiques, comme créer un modèle de maladie génétique (en utilisant des « iPS » de patients atteints de maladies génétiques ou en insérant des mutations de patients dans une lignée provenant de personnes contrôles en utilisant la technique du Crispr/Cas9, qui permet d'introduire des mutations à des endroits précis du génome) et de cette façon pouvoir étudier la physiopathologie d'une maladie génétique, ou réaliser des criblages de molécules pour rechercher de nouveaux traitements. Cette stratégie permet de diminuer le recours à des modèles animaux et de tester directement des tissus humains.

Ainsi, l'utilisation d'organoïdes rénaux a contribué à prouver que des mutations dans un gène exprimé dans le podocyte (la cellule principale du glomérule) étaient bien responsables de syndrome néphrotique héréditaire – atteinte du glomérule rénal entraînant une maladie grave caractérisée initialement par l'apparition de protéines dans les urines, puis évoluant souvent rapidement vers l'insuffisance rénale terminale. En effet, les glomérules des organoïdes présentant une mutation de ce gène avaient un aspect anormal et comportaient de nombreuses cellules mortes ou en train de mourir. Autre exemple, les organoïdes rénaux ont été utilisés pour étudier le pouvoir infectieux du virus du Covid-19 au niveau des tubes rénaux, en particulier dans les conditions simulant le diabète.

De nombreuses optimisations sont en cours pour tenter d'améliorer la technologie des organoïdes, diminuer leur variabilité – en particulier en utilisant des techniques d'impression en 3D avec une « encre biologique » constituée d'un amas de cellules souches (parfaitement quantifiées) diluées dans du milieu )))

## On est encore loin d'un rein, mais les organoïdes rénaux ont déjà de nombreuses applications. Exemple, ils ont été utilisés pour étudier le pouvoir infectieux du Covid-19 au niveau des tubes rénaux dans les conditions simulant le diabète.

» de culture et déposées sur des membranes de polyester. Les efforts se tournent en particulier vers l'augmentation des rendements et l'obtention d'organoïdes plus matures (pour qu'ils ressemblent plus à des reins adultes qu'à des reins fœtaux), ceci en s'appuyant toujours sur la connaissance précise des différentes étapes du développement chez l'humain.

### LE PROBLÈME DE L'ÉVACUATION DE L'URINE

Il est aussi très important d'arriver à vasculariser ces organoïdes pour qu'ils soient mieux oxygénés et surtout pour qu'ils puissent ainsi effectuer leur fonction de filtration du sang. Des approches d'implantation des organoïdes sous la capsule d'un rein de souris ont donné des résultats encourageants en permettant la maturation plus avancée des structures du néphron, en particulier du glomérule, et la présence de vaisseaux et de globules rouges. Ces approches toutefois ne règlent pas le problème fondamental de l'évacuation de l'urine formée, qui reste à ce jour une difficulté majeure. À

noter toutefois que l'intérêt principal de ces structures est qu'elles sont formées à partir des cellules du patient, supprimant ainsi les risques de rejet de greffe et la nécessité d'un traitement immunosuppresseur.

À côté de ces approches « cellulaires » se développent des approches cherchant à créer des tissus rénaux synthétiques (comme de la soie synthétique ou des polymères de synthèse sur lesquels seraient ensemencées les cellules souches rénales qui pourraient ainsi se différencier en néphrons, comme exposé ci-dessus pour les organoïdes) réimplantés ensuite chez les patients. Une autre possibilité serait d'utiliser des reins humains dans lesquels toutes les cellules ont été artificiellement détruites et dans lesquels il ne reste plus que les structures de soutien (ce que l'on appelle la matrice extracellulaire). Celles-ci pourraient être ensemencées ensuite par les cellules souches des patients (dont les mutations auraient été corrigées par la technique du Crispr/Cas9 en cas de maladies génétiques).

Ainsi, les avancées dans des domaines aussi différents que la biologie des cellules souches, l'impression en 3D et les tissus biologiques de synthèse ont permis d'obtenir des résultats impressionnants dans le domaine de la reconstruction d'un rein. Mais notre optimisme doit être tempéré par les nombreuses barrières qu'il reste encore à franchir, notamment la maturation des organoïdes, leur vascularisation et leur connexion au système urinaire avant qu'ils puissent être utilisés en médecine régénérative. ★

### EN SAVOIR PLUS

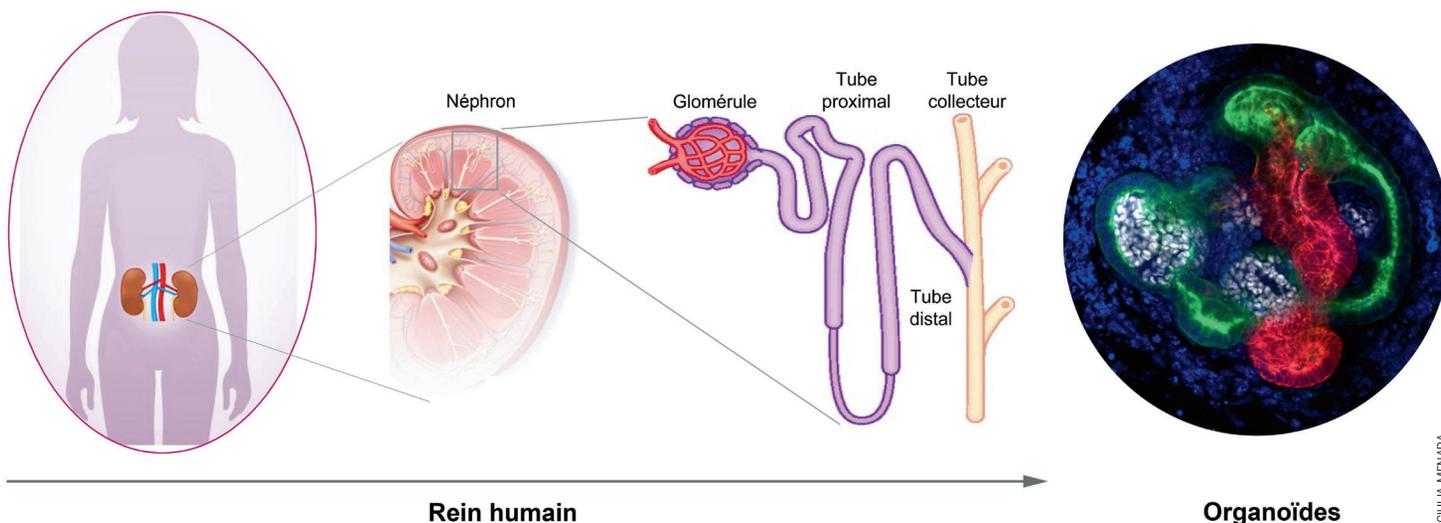
Le site de l'Académie des sciences : [WWW.ACADEMIE-SCIENCES.FR](http://WWW.ACADEMIE-SCIENCES.FR)

### L'INSTITUT IMAGINE

Premier pôle européen de recherche, de soins et d'enseignement sur les maladies génétiques, l'institut Imagine a pour mission de les comprendre et les guérir. Rassemblant dans une synergie inédite 1 000 médecins, chercheurs et personnels de santé autour des jeunes patients et de leurs familles, il vise à accélérer les découvertes et leurs applications. Corinne Antignac y codirige le laboratoire des maladies rénales héréditaires.

Site : [www.institutimagine.org](http://www.institutimagine.org)

À gauche, le système urinaire chez l'homme : les reins sont constitués de néphrons, dont les différents segments sont détaillés dans la partie encadrée. À droite, organoïde rénal : en blanc le glomérule, en vert le tube proximal et en rouge le tube distal.



GIULIA MENARÀ