

Développement d'un modèle de co-culture hépato-rénal dans une biopuce microfluidique

Porteur: Eric Leclerc

CNRS UMR 6600, laboratoire de biomécanique et bio ingénierie, Université de Technologie de Compiègne
 INSERM UMR 991, Foie, Métabolismes et Cancer, Université de Rennes
 CNRS UMR 8089, SATIE-BIOMIS, ENS de Cachan
 INERIS, METO, Modèle pour Ecotoxicologie et Toxicologie

Contexte et objectifs

L'objectif global du projet μ HepaReTox est de proposer une méthodologie combinant des approches de **micro technologies et d'ingénierie tissulaire pour reproduire des interactions pluri organes au sein d'un même bioréacteur microfluidique**. En ce sens, notre projet se place dans le cadre du développement d'approches alternatives aux expérimentations animales. Pour atteindre notre objectif, nous proposons de coupler des micros organes afin de proposer une modélisation physiologique des interactions entre plusieurs tissus. Nous avons travaillé sur un modèle foie-rein et tester son potentiel avec un anticancéreux: l'ifosfamide (métabolisé par le foie et dont les métabolites sont néphrotoxiques)

Biopuce microfluidique

La conception de la biopuce de co-culture permet le passage de fluide entre les deux zones de culture (Fig 1A). Les types cellulaires utilisés pour le compartiment hépatique sont soit les cellules humaines HepG2/C3a soit les cellules humaines HepaRG différenciées (Fig. 1B-C). Les cellules du compartiment rénal sont des cellules MDCK de chien (Fig. 1D).

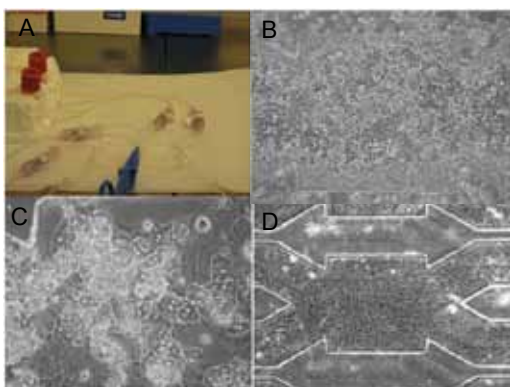


Figure 1: (A) biopuce microfluidique de co-culture; (B) Morphologies des cellules hépatiques HepG2/C3a; (c) cellules hépatiques HepaRG différenciées; (D) cellules rénales MDCK

Effet de l'ifosfamide en biopuces microfluidiques

L'expression et l'activité des cytochromes P450 impliqués dans le métabolisme hépatique de l'ifosfamide a été validé dans la biopuce. Alors que l'ifosfamide n'a aucun effet sur les cellules MDCK en mono-culture, il provoque une réduction du nombre de cellules MDCK lorsque celles-ci sont en co-culture avec les cellules hépatiques HepaRG (Fig 2A). Aucun effet est détecté sur le cycle cellulaire des MDCK (Fig 2B). La détection du métabolite 3-didechloroethyl-ifosfamide, un métabolite intermédiaire du composé néphrotoxique le chloroacétaldéhyde, laisse supposée une toxicité *via* ce composé actif.

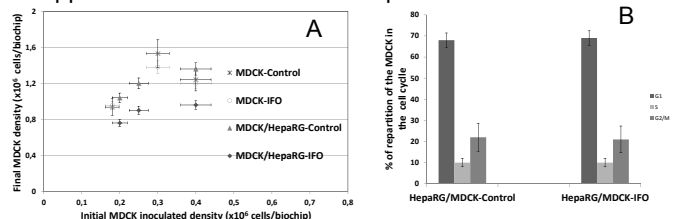


Figure 2: (A) Effet de la co-culture et du métabolisme hépatique de l'ifosfamide sur le nombre de cellules rénales collectées après 72h de traitement (B) Répartition dans le cycle cellulaire des MDCK

Conclusion et perspectives

Les résultats obtenus dans le projet sont les suivant :

- Des bioreacteurs hépatiques et rénaux indépendants
- Un bioréacteur de couplage foie-rein
- Un exemple d'interaction foie-rein
- Une modélisation pharmacocinétique des expositions

Actuellement, la modélisation pharmacocinétique doit être transposée à la biopuce et le modèle foie-rein testé avec d'autres molécules

Impact, valorisation, publications

Le projet a permis de publier **7 articles** dans des revues à comité de lecture et **10 présentations** dans des congrès internationaux. D'autres sont en rédaction. Des contacts avec 4 industriels ont été pris pendant le projet. Des suites *via* des projets nationaux et internationaux sont en discussion

CONTACT :

eric.leclerc@utc.fr

