

Biomédecine

Un intestin humain fonctionnel reconstitué

L'intestin comporte son propre système nerveux, dit entérique, qui contrôle de nombreuses fonctions du tube digestif. Avec l'aide d'une équipe de l'université de Nantes (Inserm U913), des biologistes de l'hôpital des enfants de Cincinnati ont construit un intestin fonctionnel à partir de cellules souches humaines. L'éclairage de Maxime Mahé, coauteur des travaux.

cela s'ajoute un faisceau laser qui interagit avec les atomes. Ces derniers s'organisent alors, mais deux symétries mathématiques du superfluide et de son réseau cristallin se voient perturbées par les cavités de façon bien précise. C'est exactement ce que cherchaient à produire les physiciens, car la théorie montre qu'un superfluide devient supersolide à condition que deux types de symétrie du système soient brisées (l'expérience de Wolfgang Ketterle conduit également à des brisures de symétrie).

Ces deux expériences ont-elles vraiment obtenu des supersolides ? Leurs auteurs ont vérifié que les symétries en question étaient bien brisées, ce qui permet, conformément à la théorie, de qualifier ces phases de supersolides.

Cependant, pour certains chercheurs, le véritable défi serait de créer un supersolide avec de l'hélium 4, où les atomes sont en interaction plus intense et où la structure cristalline régulière (l'espacement entre les atomes) n'est pas imposée par un élément externe (la longueur d'onde du laser). Dans l'hélium 4, les choses seraient plus « directes » tout en restant fondamentalement équivalentes.

Reste que, comme le souligne Anatoly Kuklov, de l'université de Staten Island, ces deux résultats expérimentaux sont fantastiques et donnent déjà à voir un état de la matière étonnant où coexistent des propriétés de superfluidité et de solide. Un monde bien étrange que celui de la physique quantique !

Sean Bailly

J. Léonard et al., en ligne le 28 sept. 2016, <https://arxiv.org/abs/1609.09053> ;
L. Li et al., en ligne le 26 octobre 2016, <https://arxiv.org/abs/1610.08194>

Qu'apporte cette reconstitution par rapport aux précédentes ?

Maxime Mahé : Il y a eu en effet d'autres productions de tissus intestinaux, elles aussi réalisées dans notre groupe. Depuis la fin des années 2000, l'équipe travaillait sur la différenciation de l'endoderme, le tissu primaire qui donne naissance aux tissus intestinaux. Or en 2010, nous avons découvert comment des cellules souches pluripotentes (capables de se différencier en divers types de cellules) deviennent intestinales. Au fil des ans, nous avons amélioré le système. Au début, le tissu obtenu n'était pas innervé, mais aujourd'hui, il s'agit d'un tissu intestinal comportant un tissu neuronal, qui correspond au système nerveux entérique.

Comment avez-vous procédé ?

M. M. : On savait que le système nerveux entérique provient d'un autre tissu primaire – l'ectoderme, qui, comme l'endoderme, apparaît au tout début de l'embryogenèse. Nous avons créé un endoderme dans une boîte de culture et un ectoderme dans une autre, puis nous les avons rassemblés. Chaque cellule s'est placée dans une organisation quasi similaire à celle trouvée dans un embryon. Bien sûr à une échelle simplifiée, car les tissus primaires créés ne sont que bidimensionnels. En les combinant, on obtient

une sorte de sphéroïde creux de 1 à 2 millimètres dont l'intérieur est nappé de villosités telles celles qui constituent la paroi intestinale. Et autour, un tissu dit mésenchymateux maintient cet épithélium et est traversé de neurones.

Comment avez-vous testé sa fonctionnalité ?

M. M. : D'abord, *in vitro*, après avoir étudié sa morphologie et le type de cellules qui le composent, nous avons testé certaines fonctions du sphéroïde :



M. Mahé, Cincinnati Children's Hospital Medical Center.

ses capacités d'absorption et de digestion, l'activité neuronale... On s'est ainsi aperçu qu'il assimilait certains sucres et peptides, mais qu'il lui manquait des enzymes digestives essentielles. Peut-être n'était-il pas assez mature ? Mais le cultiver plus longtemps n'a rien changé. En revanche, transplanté dans une souris sans défenses immunitaires, il s'est développé et a acquis les enzymes manquantes. La prochaine étape sera de rattacher l'intestin de la souris à ce greffon, pour voir comment les microbes

et autres éléments intestinaux interagiront avec lui.

Quelles utilisations envisagez-vous ?

M. M. : Dès maintenant, ce mini-intestin peut servir de modèle pour tester comment des molécules passent cette barrière et ce qu'elles deviennent. En utilisant des cellules souches pluripotentes induites à partir de cellules de patients, on pourrait aussi produire des mini-intestins portant des mutations liées à une maladie digestive, voire étudier sa genèse en suivant le développement du tissu transplanté chez l'animal. *In vitro*, nous avons ainsi recréé des intestins qui présentent une mutation liée à la maladie de Hirschsprung, un trouble congénital de la motilité intestinale dû à un défaut de mise en place du système nerveux entérique. Les intestins produits avaient le même défaut.

Une transplantation serait-elle envisageable chez l'homme ?

M. M. : C'est en théorie envisageable : on pourrait créer un mini-intestin à partir des cellules du patient, utiliser ce dernier comme incubateur, c'est-à-dire transplanter le mini-intestin dans son corps pour qu'il se développe, et le greffer ensuite à son système digestif. Mais on en est encore très loin.

Marie-Neige Cordonnier

M. J. Workman et al., *Nature Medicine*, 21 novembre 2016