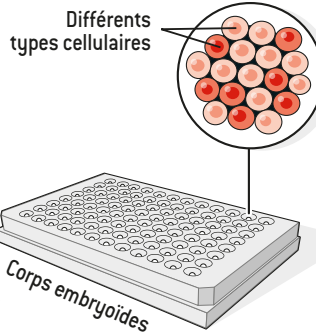
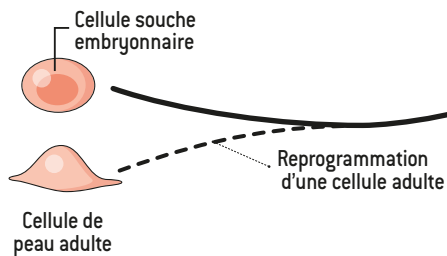


COMMENT CRÉER UN CERVEAU EN LABORATOIRE ?

Pour créer un organoïde cérébral, ou minicerveau, les chercheurs déposent une minuscule boule de cellules souches sur un lit baigné de nutriments, où elle peut se développer. Les cellules reproduisent ensuite en grande partie le processus de développement qui se déroule chez le jeune embryon.

1 Le processus démarre avec

des cellules souches embryonnaires ou avec des cellules souches pluripotentes obtenues par reprogrammation génétique de cellules adultes (de peau, de sang, etc.). Elles sont capables de se transformer en tout type de cellule du corps.



2 Jours 0 à 5

Les cellules se divisent et s'agrègent en boules appelées corps embryoides. En l'espace de trois jours, ces cellules commencent à former trois couches distinctes nommées ectoderme, mésoderme et endoderme.

3 Jours 6 à 10

Les corps embryoides reçoivent des nutriments qui les transforment en neuroectoderme, la partie du fœtus à l'origine du cerveau humain.

Neuroectoderme

4 Jours 11 à 15

De petites boules de neuroectoderme sont incluses dans un gel qui favorise la croissance d'appendices en forme de bourgeons, d'où se développeront des structures cérébrales matures.

Gouttelette de gel

Tissu neuroectodermique

5 Jours 16 à 30

Dans un bioréacteur rotatif, les corps embryoides se développent en organoïdes cérébraux, des boules blanches de tissu cérébral qui ressemblent au prosencéphale d'un fœtus humain en développement.

Appendice en forme de bourgeon

Cellules en phase de maturation

Bioréacteur rotatif

Organoïde cérébral

RÉSULTAT : après un mois d'incubation, les cultures présentent l'apparence du prosencéphale d'un embryon âgé de 10 semaines. Cette région du cerveau comprend le cortex (la grande structure plissée externe) et le plexus choroïde (la région qui produit le liquide céphalorachidien).

Prosencéphale d'embryon de 10 semaines

Analogie

Cerveau entièrement formé

De nombreuses équipes travaillant sur ce thème, d'abord au Brésil puis aux États-Unis, ont désormais établi que le virus provoque parfois une microcéphalie, lien qui serait resté hypothétique si la technique des minicerveaux n'avait pas existé. Quand des organoïdes sont infectés par le virus Zika, leurs neurones grandissent beaucoup moins que ceux d'organoïdes non infectés. Et une partie de ces neurones meurent. Les organoïdes infectés sont alors bien plus petits que les organoïdes non infectés, et leur taille similaire à celle d'organoïdes obtenus à partir de cellules de notre patient atteint de microcéphalie.

Les organoïdes seront très probablement utiles pour d'autres recherches sur le virus Zika. En cultivant un grand nombre de ces minicerveaux et en infectant chacun d'eux avec une souche virale différente, on pourrait comprendre pourquoi le virus provoque une microcéphalie dans certaines zones géographiques et non dans d'autres. Grâce aux minicerveaux, on pourrait également tenter de savoir pourquoi certaines personnes développent une microcéphalie après une exposition au virus Zika, et non d'autres. Les organoïdes serviront aussi, espère-t-on, à identifier le site d'arrimage – le « récepteur » – utilisé par le virus pour accéder à l'intérieur des cellules et ils seront peut-être d'une importance capitale pour tester de potentiels médicaments contre le virus Zika, avant de les utiliser dans des études cliniques menées sur des patients.

D'autres applications sont envisageables: en introduisant dans les cellules des organoïdes des mutations suspectées de causer une maladie, on pourra vérifier directement si les défauts génétiques entraînent effectivement l'apparition de certains signes cellulaires de la maladie. À terme, les chercheurs pourront évaluer si, en réparant ces mutations, on obtiendrait des organoïdes sains – auquel cas ces travaux pourraient aboutir à de nouveaux traitements.

Les neurobiologistes sont impatients d'explorer encore d'autres applications de la technique des minicerveaux, par exemple la mise au point de médicaments. En testant l'action d'une nouvelle molécule sur le tissu cérébral, il ne sera plus nécessaire de pratiquer des tests sur des animaux, ce qui réduira les coûts de développement de médicaments.

Autre avantage: en identifiant des effets indésirables sur le développement

Un minicerveau de 4 millimètres

C'est l'équivalent d'un cerveau de fœtus âgé de 9 semaines. La durée de vie de ces organoïdes cérébraux peut atteindre 10 à 15 mois et des chercheurs ont réussi à y reproduire en accéléré des symptômes de la maladie d'Alzheimer.



Shinya Yamanaka

Ce biologiste japonais a reçu le prix Nobel en 2012 pour ses travaux sur les cellules souches. Il a réussi à transformer des cellules matures du corps (peau ou sang) en cellules souches pluripotentes, c'est-à-dire aptes à donner naissance à divers types cellulaires différenciés, dont les neurones. Ces principes servent aujourd'hui à créer des minicerveaux en laboratoire.

du cerveau humain, on contribuera à ce que des composés thérapeutiques potentiellement nocifs pendant la grossesse ne soient jamais délivrés à une femme enceinte. Si l'on avait testé de cette façon le thalidomide, médicament qui perturbe le développement du cerveau au début de la grossesse et provoque des malformations congénitales, ce composé n'aurait probablement pas été prescrit comme antinauséeux à la fin des années 1950 et pendant les années 1960, ni provoqué des séquelles lourdes sur des milliers de fœtus. Et probablement en aurait-il été de même de la dépakine, l'antiépileptique au cœur de l'actualité qui, pris au cours de la grossesse, entraînerait des malformations et retards mentaux chez le nouveau-né.

Des minicerveaux mi-homme, mi-singe...

Signalons enfin que les organoïdes sont en passe de devenir un précieux outil pour les biologistes de l'évolution. Grâce à eux, on pourrait identifier les gènes responsables de la taille du cerveau humain, très supérieure à celle du cerveau d'autres primates. La comparaison du génome humain avec celui des simiens a d'ores et déjà permis d'identifier des gènes susceptibles d'être impliqués dans des fonctions cognitives telles que le langage. Le fonctionnement de ces gènes reste en grande partie incompris, mais aujourd'hui les scientifiques arrivent à introduire des gènes de singe dans des organoïdes humains pour déterminer leur impact sur le développement du cerveau. Ou inversement: insérer des gènes, voire des régions entières d'un génome humain, dans un organoïde de singe pour le faire fonctionner d'une façon plus semblable à un minicerveau humain...

L'idée de cultiver un cerveau humain dans une boîte de Pétri peut en inquiéter certains, et cela se comprend. Comment ne pas songer au film *Matrix*, où des cerveaux cultivés en laboratoire développent des pensées, voire des personnalités? Il faut revenir à la science pour faire la part du réel et du fantasme. La probabilité qu'un cerveau produit en laboratoire développe un esprit est nulle. Un organoïde n'est pas un « humanoïde » dans un pot et n'en sera pas un dans un futur proche. En effet, tout être conscient doit être capable de traiter des informations provenant