

de ses sens pour être à même de forger un modèle mental, interne, de la réalité. Les minicerveaux ne sont capables ni de voir ni d'entendre, et sont dépourvus de toute entrée sensorielle. Même si nous parvenions à les connecter à un appareil photographique et à un microphone, il faudrait que les informations visuelles et auditives entrantes soient traduites en une forme que ces cellules cérébrales en boîte de Pétri puissent comprendre – et, en l'état actuel des connaissances, la réalisation de cette traduction représente un défi technique insurmontable.

Autrement dit, ces craintes, quoique légitimes, sont scientifiquement infondées. Les organoïdes ne sont pas des cerveaux fonctionnels, ce sont seulement des morceaux de tissu vivant qui imitent le fonctionnement moléculaire et cellulaire du cerveau à des niveaux de détail impressionnants. Ils ressemblent à des pièces de tissu retirées lors d'un acte de chirurgie du cerveau, et non à des êtres conscients.

Pour autant, la culture d'organoïdes pose indéniablement certains problèmes éthiques et juridiques. Tous les minicerveaux sont issus de cellules prélevées chez des personnes qui ont certains droits. En tant que tels, ces travaux réalisés en laboratoire doivent être conformes aux mêmes règles légales et éthiques applicables par exemple aux échantillons prélevés chez des patients dans tout pays industriel. Les patients doivent naturellement donner leur autorisation avant que leurs cellules puissent être utilisées en laboratoire. Les mêmes règles s'appliquent aux organoïdes. Cependant, même lorsque les bénéfices sont clairement expliqués, au début les donneurs peuvent ne pas être à l'aise avec l'idée que leurs cellules sont mises en culture pour former des structures de type cérébral.

Compte tenu de ces différents arguments, il semble tout de même que les bénéfices de cette technologie cellulaire priment sur tout éventuel inconvénient. Les organoïdes cérébraux ont conduit à des expériences médicales et toxicologiques réalistes et performantes menées sur du tissu humain, sans avoir besoin de recourir à l'expérimentation animale. D'autres chercheurs et moi-même souhaitons néanmoins les améliorer.

Par exemple, la génération actuelle de minicerveaux est dépourvue de vaisseaux sanguins. Cela ne pose pas de problème

durant les premiers stades du développement de ces organes, mais au bout d'un certain temps les cellules commencent à mourir par manque d'oxygène et de nutriments. En théorie, il devrait être possible de produire des vaisseaux sanguins, que ce soit à l'aide de nouvelles techniques d'impression 3D, ou en les cultivant à partir de cellules souches. Les chercheurs savent que les vaisseaux sanguins se développent vers l'intérieur du cerveau, un processus qu'il devrait être possible de reproduire en culture tridimensionnelle.

À quand des cerveaux grandeur nature ?

Un autre défi consiste à créer des organoïdes qui, comme le cerveau réel, présentent des axes de symétrie antéropostérieure, supéro-inférieure et latérale. Autrement dit, deux hémisphères en miroir l'un de l'autre, et un aspect différencié entre l'avant et l'arrière, et entre le dessus et le dessous.

Pour l'instant, contrairement à ce que l'on observe chez un embryon réel, les organoïdes sont dépourvus d'axes de symétrie antéropostérieure et supéro-inférieure. De ce fait, ils se développent de façon aléatoire, de sorte que leurs diverses parties individuelles présentent différentes orientations. Dans le cerveau en développement, des systèmes complexes de signalisation impriment au cerveau son sens du haut et du bas, et ces mêmes composés chimiques peuvent finalement en faire autant pour les organoïdes. Des méthodes biotechnologiques modernes permettent d'obtenir des cultures de tissus qui contiennent les composés chimiques nécessaires pour stimuler la croissance cellulaire pendant le développement. Ces techniques pourraient conduire à la formation d'organoïdes présentant un cerveau antérieur à l'une des extrémités et un cerveau postérieur à l'autre.

Nous recherchons actuellement les moyens de repousser ces frontières. D'ores et déjà, la capacité de produire certaines parties d'un cerveau et de travailler sur un échantillon vivant a ouvert un chapitre nouveau de la recherche biologique : nous disposons désormais de systèmes *in vitro* beaucoup plus réalistes qu'auparavant, et parfois même d'une alternative raisonnable à l'utilisation d'animaux. ■

BIBLIOGRAPHIE

I. Kelava et M. A. Lancaster, Dishing out mini-brains : Current progress and future prospects in brain organoid research, *Developmental Biology*, vol. 420(2), pp. 199-209, 2016.

M. A. Lancaster et J. A. Knoblich, Organogenesis in a dish : Modeling development and disease using organoid technologies, *Science*, vol. 345, p. 283, 2014.

M. A. Lancaster et J. A. Knoblich, Generation of cerebral organoids from human pluripotent stem cells, *Nature Protocols*, vol. 9, pp. 2329-2340, 2014.