

Développement d'organoïdes de glandes salivaires pour l'étude de la maladie de Sjögren

Loïc Meudec^{1,2}, Negaar Goudarzi³, Juliette Pascaud², Fanny Jaulin³, Xavier Mariette^{1,2}, Gaetane Nocturne^{1,2}.

¹Center for Immunology of Viral Infections and Autoimmune Diseases, INSERM UMR 1184, FHU CARE, Université Paris-Saclay

²AP-HP, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, Paris, France

³INSERM UMR 981, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France

Introduction

La maladie de Sjögren (Sjo) est une maladie auto-immune caractérisée par une infiltration des glandes exocrines par des cellules immunitaires. Les cellules épithéliales des glandes salivaires (SGEC) sont particulièrement impliquées dans la physiopathologie du Sjo par leur interaction avec les cellules immunitaires, rendant leur étude nécessaire pour la compréhension de la maladie. La culture cellulaire en 3D est une méthode de culture *in vitro* innovante permettant de générer des organoïdes, structure complexe permettant de reproduire la complexité du tissu initial et l'étude de sa fonctionnalité. Ainsi, notre objectif est de développer un modèle d'organoïdes à partir de biopsies de glandes salivaires accessoires (BGSA) pour l'étude du Sjo.

Méthodes

Nous avons inclus des patients Sjo remplissant les critères ACR/EULAR 2016 et des contrôles présentant un syndrome sec. Les BGSA étaient initialement dissociées, encapsulées dans une matrice extracellulaire (Matrigel) puis cultivées dans du milieu d'expansion (GEM) riche en facteurs de croissance pour former des organoïdes et permettre leur culture à long terme. Les organoïdes étaient différenciés en utilisant un milieu de différenciation (DM) comprenant un inhibiteur de NOTCH.

Résultats

16 patients ont été inclus : 5 Sjo et 11 contrôles. Les organoïdes, d'une taille moyenne de 100-200 µm, se formaient et se différenciaient chez les Sjo et les contrôles (Figure 1A). La durée moyenne de culture était de 2.8 ± 1.3 mois. La prolifération des organoïdes était comparable dans les deux groupes, avec des courbes de croissance comparables (Figure 1B). Les organoïdes différenciés exprimaient fortement les marqueurs ductaux CK7/CK18 et, dans une moindre mesure, les marqueurs acinaires AQP5 et α-amylase dans les deux groupes (Figure 1C). Ces résultats ont été confirmés en RT-qPCR avec une induction de ces marqueurs dans les organoïdes différenciés comparé aux organoïdes en expansion (Figure 1D). Les organoïdes différenciés étaient sensibles à la stimulation par polyIC et IFNα avec une induction de BAFF, CXCL10 et IL-7 (Figure 1E).

Conclusion

Nous avons établi un modèle d'organoïdes à partir de BGSA de patients Sjo, avec une expansion à long terme et expression de marqueurs de maturation épithéliale. Une caractérisation plus approfondie de ces organoïdes et de leur fonctionnalité, ainsi que l'ajout de cellules immunitaires dans l'objectif de développer un immuno-organoïde, sont encore en cours. Ce modèle permettrait à terme de disposer d'une nouvelle plateforme de test de thérapeutiques chez les patients.

Figure

