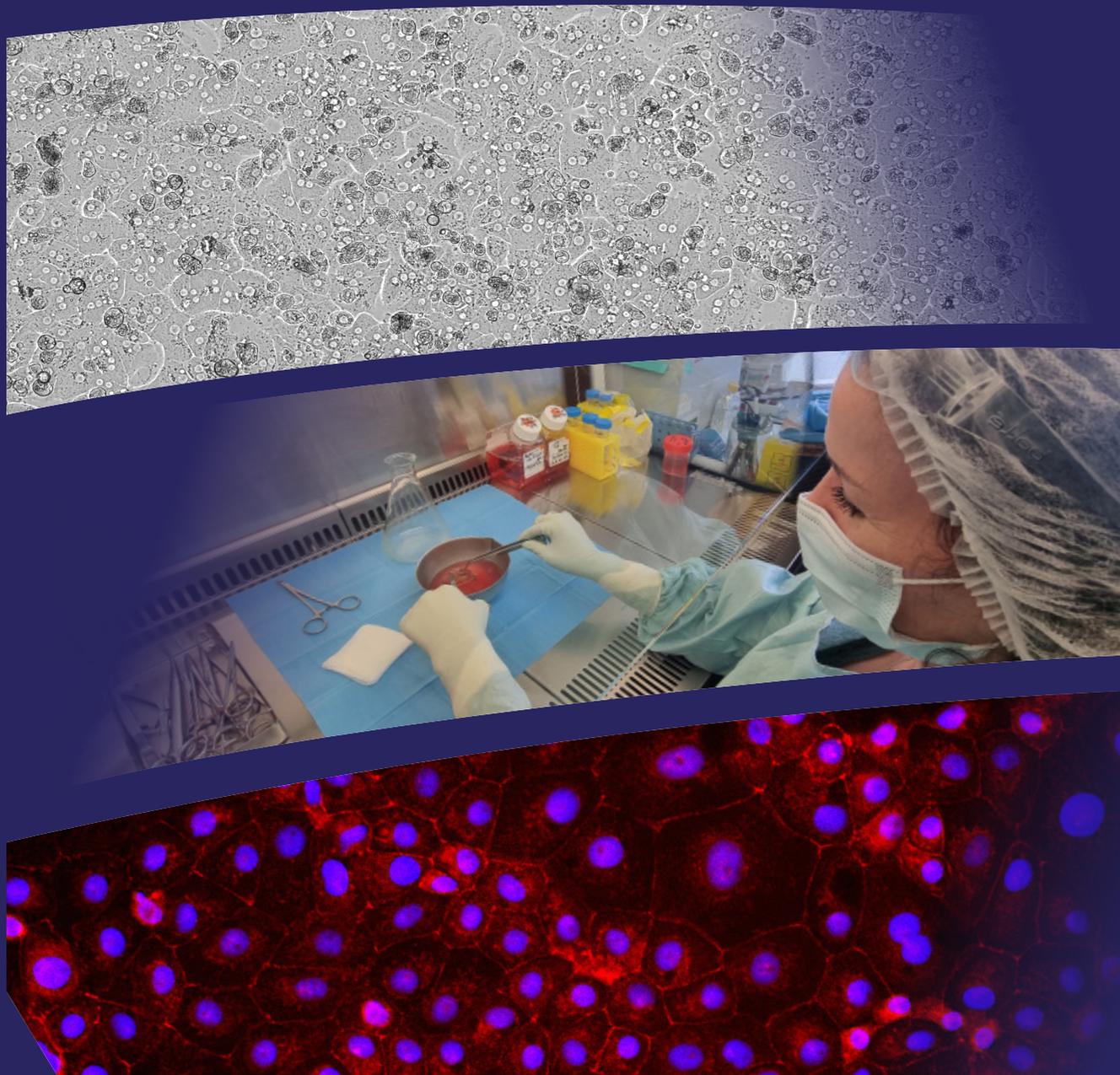


ICAN BioCell - Human Liver Biology

Modèles humains hépatiques d'étude cellulaire en culture primaire
2D/3D pour évaluer l'efficacité de vos molécules





Des atouts essentiels

INNOVATION

Modèles 2D & 3D cellulaires et tissulaires *in vitro/ex vivo* pour étudier les maladies chroniques du foie

EXPERTISE

Une équipe scientifique et technique experte à votre service

COLLABORATION

La plateforme est dimensionnée pour accompagner les projets académiques ou industriels de grandes ampleurs

ENVIRONNEMENT

Située au coeur d'un milieu hospitalo-universitaire, ICAN BioCell Human Liver Biology collabore depuis 10 ans avec l'AP-HP

ICAN BioCell - Human Liver Biology

Notre plateforme ICAN BioCell - Human Liver Biology est une plateforme scientifique entièrement dédiée à la production de cellules hépatiques humaines primaires et au développement des modèles hépatiques en culture. Elle a pour objectif d'étudier les mécanismes moléculaires des maladies chroniques du foie (stéatose, NASH, fibrose, cirrhose, cancer du foie...) et de tester l'efficacité et la toxicité des molécules phares et des candidats médicamenteux.

ICAN BioCell - Human Liver Biology propose des prestations innovantes pour les projets de recherche académiques ou industriels dans les maladies chroniques du foie.

ICAN BioCell - Human Liver Biology dans la chaîne de valeur de l'industrie

R&D développement de nouveaux médicaments thérapeutiques contre les maladies chroniques

Molécules d'intérêt

Candidats Médicaments

Identification de la cible

Criblage primaire sur cible

Modèles (2D & 3D) cellulaires et tissulaires

Modèle animal

Études cliniques

Nombreuses cibles thérapeutiques

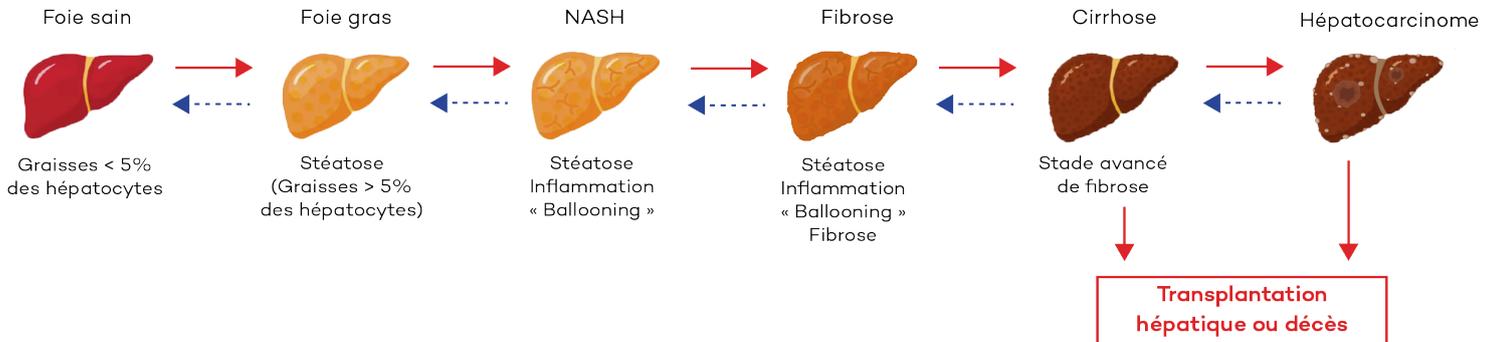
Nombreuses molécules d'intérêt

IHU **ican**
BioCell
Human Liver Biology

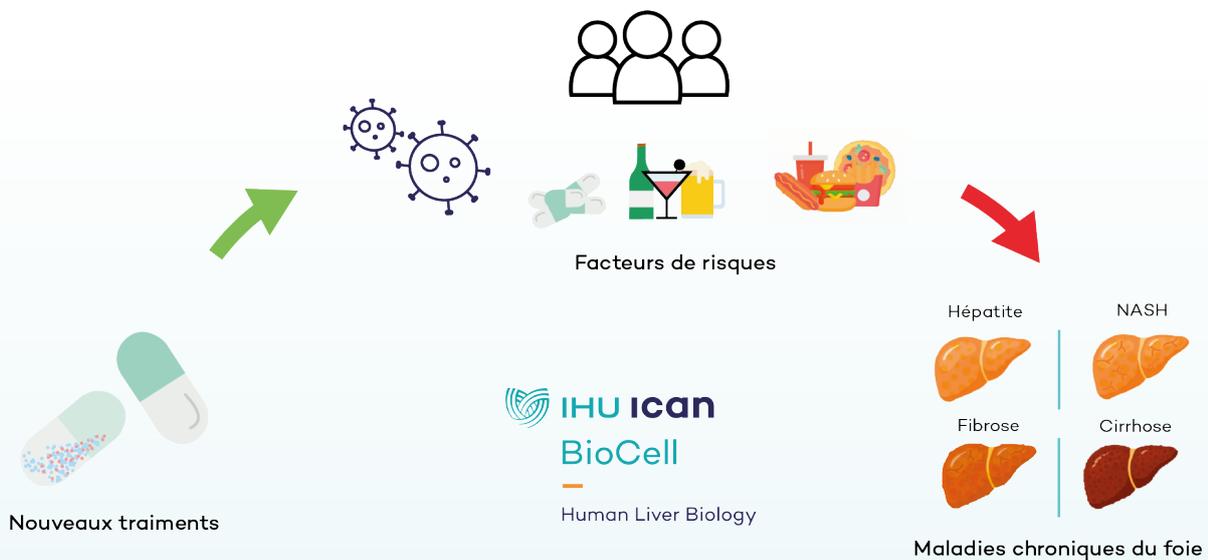
Histologie, biomarqueurs, analyse de protéines et de lipides

Les pathologies cibles

Les maladies chroniques du foie représentent un réel problème de santé publique. Le contrôle du facteur étiologique (consommation excessive d'alcool, infection virale, syndrome métabolique, hépatite auto-immune) constitue actuellement la principale stratégie pour limiter la progression de la maladie vers une cirrhose, constituant une fibrose irréversible du parenchyme hépatique. À ce stade, la transplantation hépatique reste souvent la seule alternative thérapeutique.



ICAN BIOCELL - HUMAN LIVER BIOLOGY



- Toxicité
- Infection HBV / HCV
- Induction de la stéatose
- Induction de la fibrose / NASH
- Évaluation de l'effet des molécules (antivirales, anti-fibrosantes, anti-NASH)

Modèles humains 2D/3D en culture primaire *in vitro* / *ex vivo*

* Precision Cut Liver Slices

Les expertises

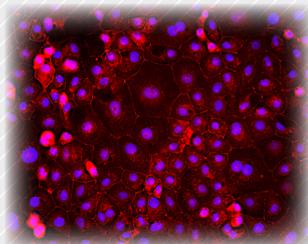
1. Un circuit d'isolement des cellules hépatiques humaines

- Hépatocytes humains (HH) frais aplatis ou en suspension
- Cellules non parenchymateuses hépatiques
- Cellules biliaires
- Myofibroblastes hépatiques humains (HLMF) de foie normal, de fibrose et de cirrhose.
- La plateforme dispose d'une biobanque de 72 lots d'HLMFs caractérisés congelés.

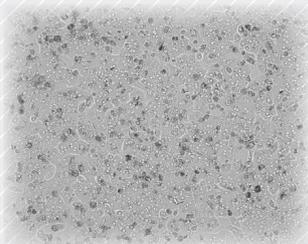
Hépatocytes humains (HH)

Cellules non parenchymateuses

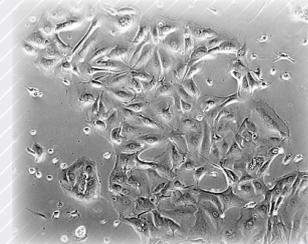
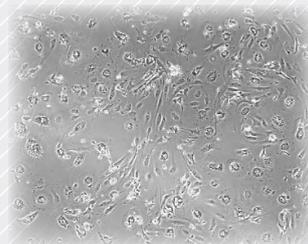
Cellules épithéliales biliaires isolées à partir d'une vésicule biliaire



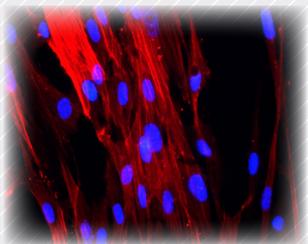
HH en immunofluorescence



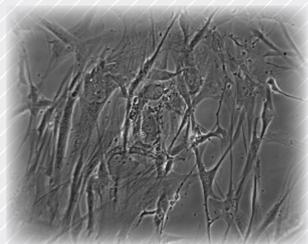
HH en culture primaire



Myofibroblastes hépatiques humains (HLMF) provenant soit d'un foie normal, fibrotique ou cirrhotique.



HLMF en immunofluorescence



HLMF en culture primaire

2. Les modèles 3D

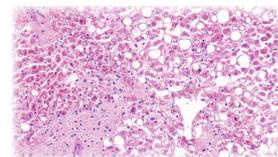
La plateforme propose des modèles 3D qui présentent plusieurs types de cellules du foie dans un contexte physiologique. Ces modèles précliniques sont pertinents sur la NASH et la fibrose hépatique.

Modèle PCLS (tranches fines hépatiques 250-300 µm)

L'équipe a développé un modèle 3D *ex vivo* *Precision Cut Liver Slices* (PCLS) préparé à partir des foies stéatosiques et a montré l'efficacité d'un « cocktail » dégraissant innovant appelé D-FAT sur ce modèle (L. Aoudjehane et al, DMM, 2020).



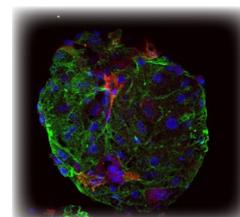
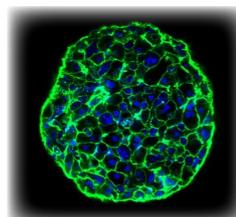
Modèle PCLS (precision cut liver slices) en culture



PCLS stéatosique en coupe avec le marquage H&E

Modèle sphéroïde hépatique HH+NPC

Afin de mieux comprendre la progression de la NASH et évaluer des cibles thérapeutiques, l'équipe a mis au point un modèle 3D sphéroïde hépatique élaboré à partir de cellules primaires humaines pour imiter l'architecture du foie humain et l'environnement de la NASH.

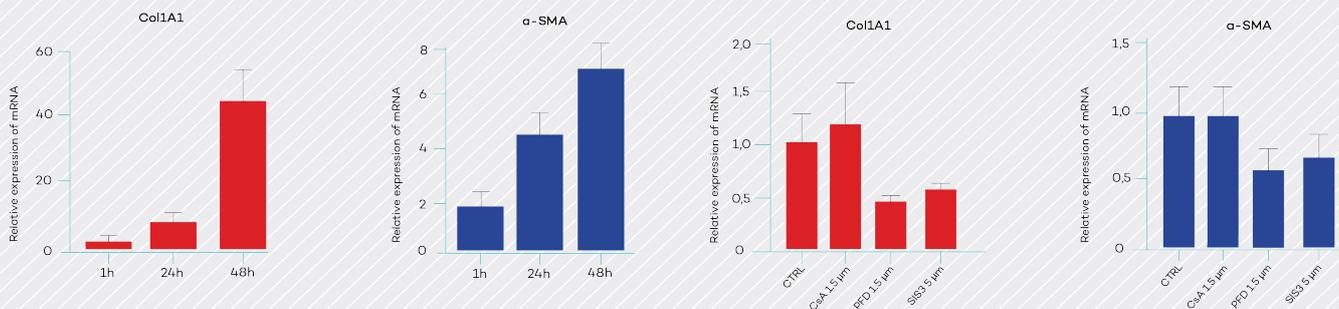


Modèle 3D sphéroïde hépatique *in vitro*

3. Des prestations spécialisées pour l'étude de la fibrose et NASH

La fibrose

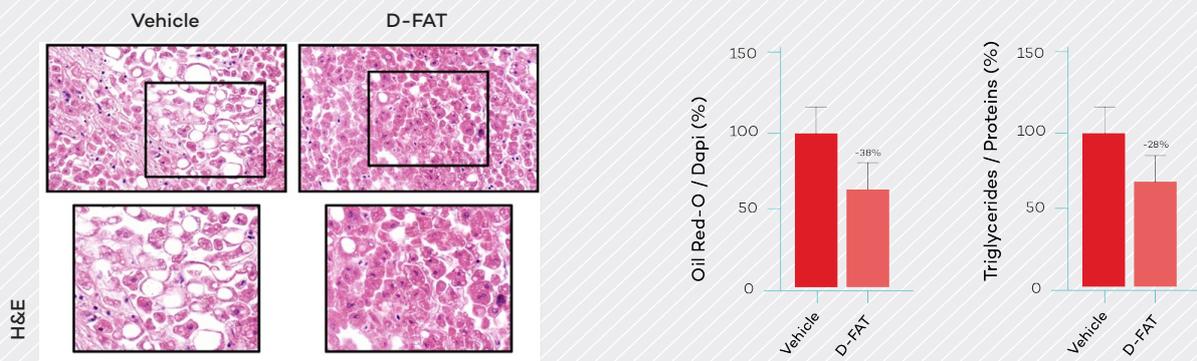
- Quantifibrose pour évaluer l'activité des molécules anti-fibrotiques dans un modèle :
2D : Myofibroblastes hépatiques primaires (HLMF)
3D : PCLS et/ou les sphéroïdes
- Marqueurs fibrotiques : analyse de l'expression d' α -SMA, le collagène de type I et d'autres marqueurs par QPCR, ELISA, WB...



Étude de la fibrose hépatique dans un modèle 3D PCLS, L. Aoudjehane et al ; Communication AASLD (2015)-EASL (2016)

La NASH

- Étudier le mécanisme de la NASH et évaluer l'efficacité des molécules thérapeutiques sur des modèles :
2D : Hépatocytes (HH) stéatosiques ou des HH normaux avec une stéatose induite (+FFA)
3D : • PCLS stéatosiques
• Sphéroïdes hépatiques multicellulaires (HH+NPC)
- Métabolisme lipidique (dosage des triglycérides, coloration RedOil, gènes impliqués dans le métabolisme des lipides : CPT1, PGC- α 1, MTTP, APOB100...)
- Métabolisme fonctionnel hépatique (albumine, activité CYP3A4, transporteurs ABC...)
- Viabilité et toxicité (MTT, ATP et HDL) et stress oxydatif (détection de ROS)
- Cytokines inflammatoires (QPCR et ELISA)



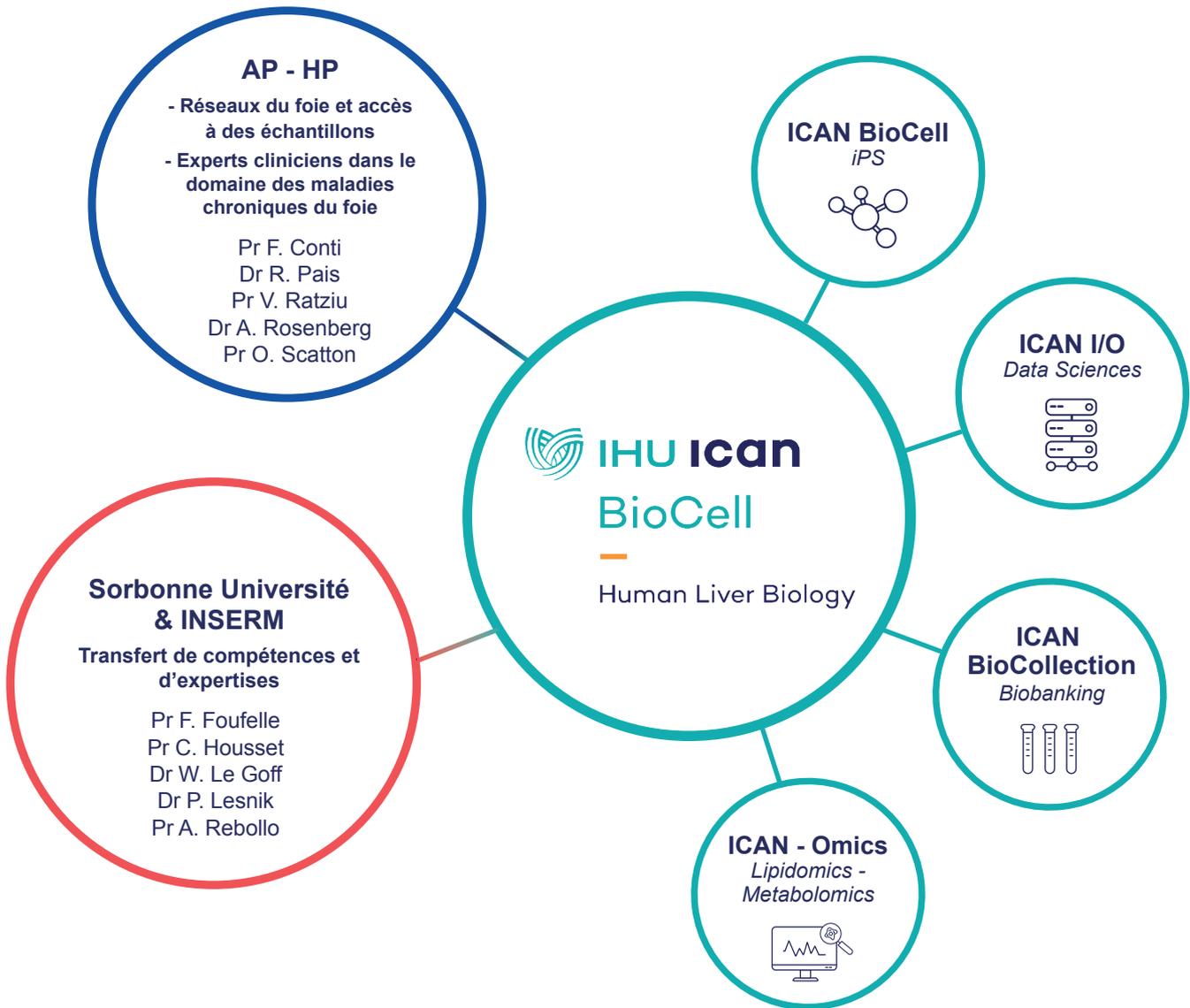
Étude de la stéatose hépatique dans un modèle 3D PCL, L. Aoudjehane et al ; Disease Models & Mechanisms (2020)

ASPECTS RÉGLEMENTAIRES

CODECOH, DC-2020-3900 et AC2020-3861

- Préparation de cellules humaines à des fins de recherche et de collaboration scientifique
- Autorisation de stocker, traiter et céder des cellules humaines

Rayonnement et partenariats



L'ÉQUIPE

Responsable de la plateforme et Cheffe de projet
Lynda Aoudjehane

Conseil scientifique
Pr Filomena Conti
Dr Wilfried Le Goff
Pr Olivier Scatton
Pr Vlad Ratziu

VOTRE CONTACT PRIVILÉGIÉ



Responsable de la plateforme

Lynda Aoudjehane

✉ l.aoudjehane@ihuican.org

☎ Bureau 01 40 01 14 01