

La bioimpression 3D et l'innovation thérapeutique



Date de création : 2009

Implantation : Lyon

Technologies : ingénierie tissulaire, biobanque et bioimpression 3D

Fondateurs : Colin McGuckin et Nico Forraz

Produits : Multiskin (peaux reconstruites par bioimpression 3D), Babyskin (modèles de peaux pédiatriques), CTISebogland (modèles de glandes sébacées), CTIBiotumeur (microtumeurs produites par bioimpression 3D), modèles de peaux ex vivo, collections de cellules humaines in vitro (peau, cancer, cellules immunitaires), lignées cancéreuses non transformées (sein, ovaire, poumon, foie, pancréas, prostate, lymphome, leucémies, etc.)

Brevets : savoir-faire secrets

Effectifs : 16 personnes

Chiffre d'affaires : > 1,5 million d'euros

• www.ctibiotech.com

Grâce à l'ingénierie cellulaire et tissulaire, CTIBiotech produit et développe des modèles prédictifs de tissus et cellules humains pour des applications biomédicales, pharmaceutiques et dermatoc cosmétiques. Les modèles sont des tests biologiques permettant la détermination de la force relative d'une substance (telle qu'un médicament) en comparant son effet sur un organisme d'essai à celui d'une préparation étalon (contrôle).

Modéliser la réponse du corps humain en 3D

Dans le développement pharmaceutique, 2 % des molécules testées en phase préclinique parviennent à valider la phase clinique (figure 1) ; 98 % des molécules candidates échouent, ceci étant dû à un fort manque de capacité de prédiction des technologies actuelles !

Le coût de développement d'un nouveau médicament est aujourd'hui estimé à 2,6 milliards d'euros sur dix à quinze ans, dont un peu plus d'un milliard sont dus à la R & D et la sélection préclinique des candidats-médicaments. Le fort taux

d'attrition (plus de 40 %) confirme un manque de modèles in vitro humains prédictifs de l'efficacité du candidat-médicament et des interactions médicament/patient.

L'importance des modèles prédictifs dans le processus de développement préclinique de candidats-médicaments a considérablement augmenté ces dernières années. Dans la phase préclinique, des modèles cellulaires humains prédictifs adaptés et sophistiqués peuvent accélérer le temps de développement de manière significative. Ils permettent d'étendre les connaissances sur les voies de signalisation cellulaires activées lors de maladies, offrant des cibles nouvelles pour le développement de médicaments. Par ailleurs, les innovations dans la modélisation trois dimensions (3D) in vitro améliorent les possibilités d'analyses à exécuter non seulement sur une cellule unique, comme par le passé, mais aussi sur des systèmes cellulaires entiers et complexes pour une objectivation plus nuancée et efficace des candidats-médicaments.

CTIBiotech utilise trois types de production de modèles cellulaires prédictifs :

- **La culture « classique » en 2D :** ce procédé long et très « opérateur-dépendant » consiste à cultiver des cellules humaines en laboratoire et à soumettre ces modèles cellulaires à différents tests biochimiques.
- **L'ingénierie tissulaire en 3D :** trente ans d'expertise auront été nécessaires pour combiner différents types cellulaires sur des éponges ou biocharpentes et assembler les cellules en « organoïdes » 3D. Ces méthodes restent toutefois peu adaptées au criblage moyen et haut débit car très opérateurs-dépendantes également.
- **La bioimpression 3D :** cette nouvelle méthode, qui a nécessité quatre années de travaux de R & D réalisés par CTIBiotech, permet l'industrialisation de la production de modèles par un procédé plus rapide, plus précis et fortement automatisé (figure 2).

Pour imprimer des tissus humains en trois dimensions, nous utilisons des techniques de « bio-plotting » ou bio-extrusion d'une bio-encre (mélange de cellules en suspension dans un gel biocompatible) avec des imprimantes par bio-extrusion pneumatique développées et commercialisées par Cellink (Suède).

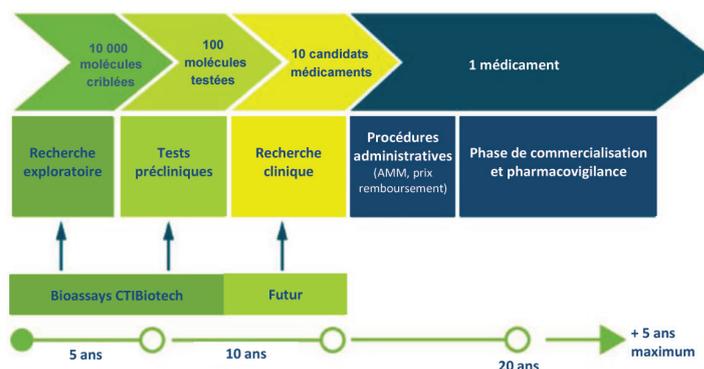


Figure 1 - Chaîne de développement d'un candidat-médicament : de l'idée au produit.

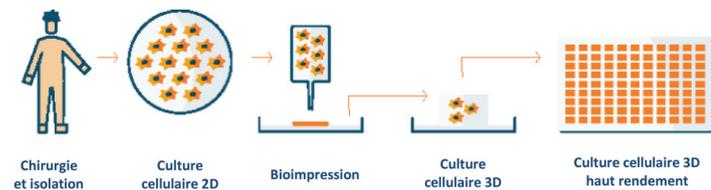


Figure 2 - Principe du développement de « bioassays » par bioimpression 3D.

Pour une médecine à la fois prédictive et personnalisée contre le cancer

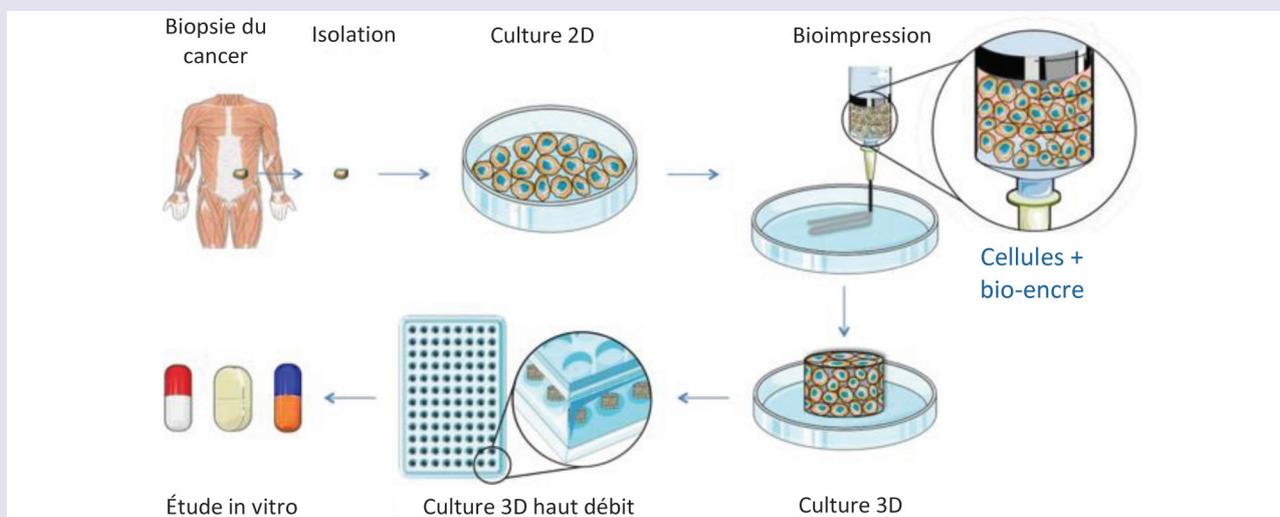
En combinant l'excellence en recherche sur le cancer, en ingénierie tissulaire et en impression 3D, la société a développé les briques technologiques de base pour produire à grande échelle des modèles biologiques de tumeurs humaines en 3D fiables, robustes, reproductibles, prédictifs, personnalisés et en quantité suffisante pour accélérer le développement de candidats-médicaments pour la chimiothérapie et l'immunothérapie contre le cancer.

Ces modèles bioimprimés sont représentatifs des tumeurs retrouvées chez les patients et sont donc des outils puissants pour l'obtention de résultats robustes et transférables à l'homme dans le cadre du test de candidats-médicaments.

Notre ambition est de réduire à la fois les coûts et le temps de développement de médicaments grâce à l'innovation dans l'automatisation du processus de développement et de production de modèles cellulaires. L'exemple des modèles de cancers humains bioimprimés en 3D appelés « CTIBiotumeurs » illustre nos objectifs (voir encadré 1).

Encadré 1

Modèles de cancers humains bioimprimés

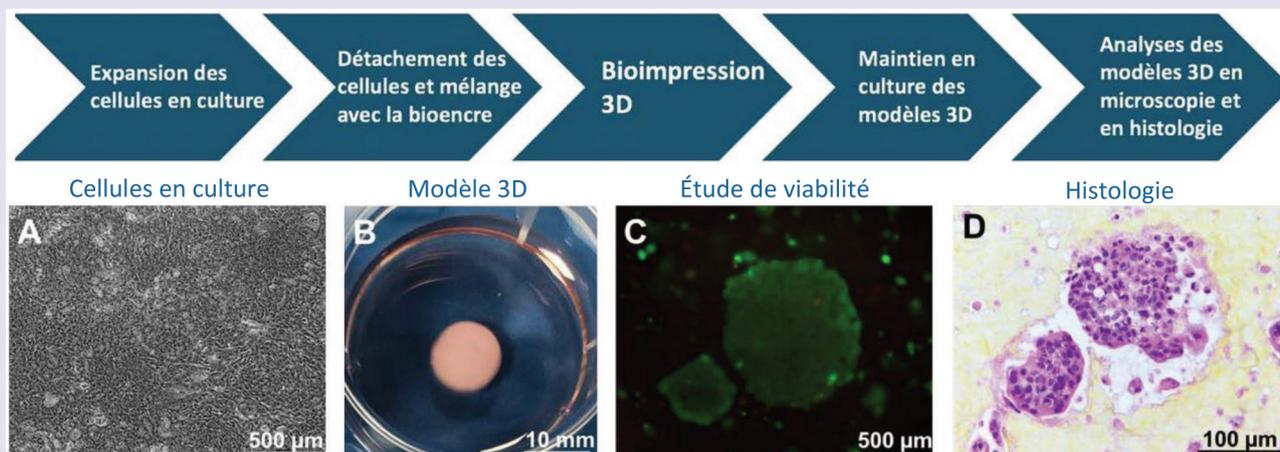


Représentation schématique du développement et de production des modèles CTIBiotumeur.

Une tumeur est composée à la fois de cellules cancéreuses et d'autres cellules qui forment l'« environnement tumoral » et sont essentielles pour le développement de médicaments innovants.

Les tumeurs sont recueillies auprès de patients consentants après un diagnostic et dissociées pour isoler chaque type de cellules : les cellules cancéreuses et aussi les fibroblastes associés au cancer qui donnent une structure et envoient des signaux bénéfiques aux cellules cancéreuses, les cellules vasculaires qui forment des vaisseaux et fournissent des nutriments et de l'oxygène à la tumeur, ou les cellules immunitaires qui ne reconnaissent pas les cellules cancéreuses comme des cellules malades mais qui pourraient être réactivées dans une approche thérapeutique.

Après le tri cellulaire, chaque type de cellules est amplifié avant la construction d'un modèle de tissu en 3D qui imite la tumeur physiologiquement et morphologiquement, offrant un environnement réaliste pour le criblage de nouvelles solutions thérapeutiques.



Principe de production et réalisation de modèles 3D de tumeurs humaines.

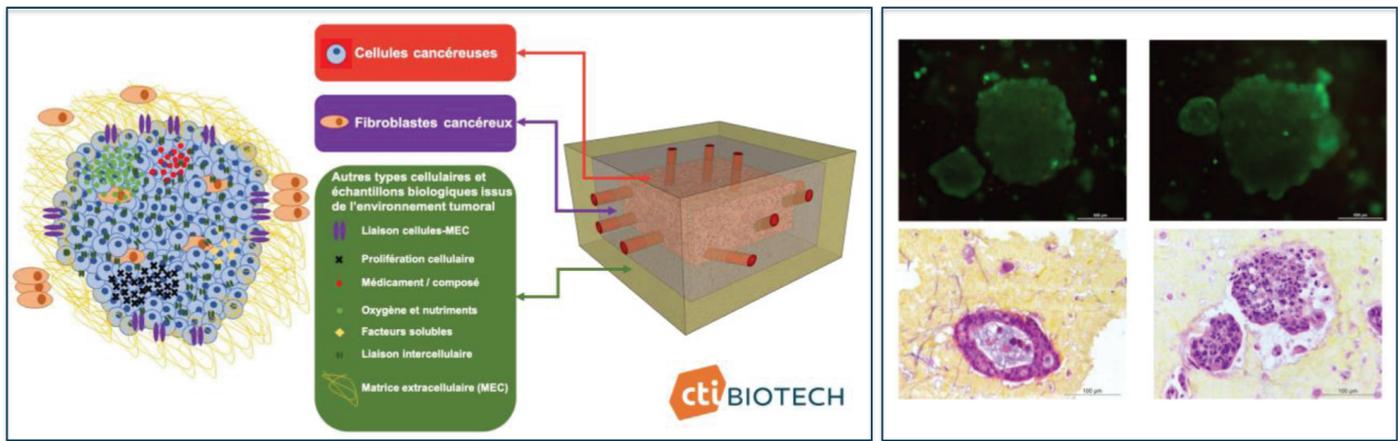


Figure 3 - CTIBiotumour du cancer du pancréas ; analogie du modèle de tumeur bioimprimée avec une tumeur (à gauche) et des tumeurs bioimprimées (à droite).

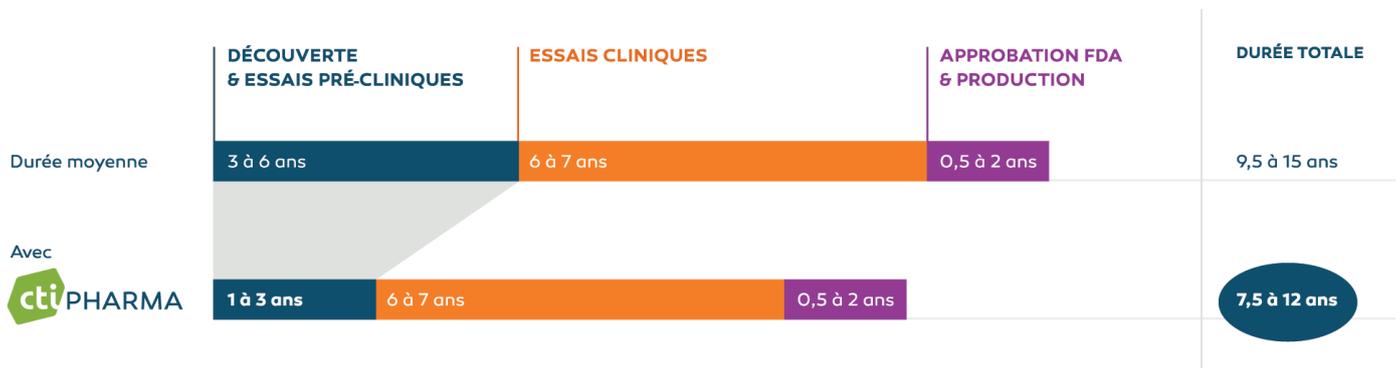


Figure 4 - Durée moyenne du développement de nouveaux médicaments avec et sans la technologie CTIBiotech.

De plus, à terme, ces modèles pourront être utilisés afin de déterminer la thérapie la plus efficace pour chaque patient, dans une démarche de médecine personnalisée.

CTIBiotech commercialise des modèles de tumeurs en 3D, produits et bioimprimés de façon automatisée, selon trois niveaux de complexité permettant d'évaluer l'efficacité d'un nouveau médicament contre le cancer :

- **CTIBioTumour standard** : ce modèle contient un type de cellule (cellules cancéreuses) et la bio-encre associée ; il permet le développement de nouvelles thérapies contre les cellules cancéreuses dans un environnement 3D.

- **CTIBioTumour complexe** : ce modèle utilise deux cartouches, l'une contenant un type de cellules cancéreuses et l'autre des fibroblastes tumoraux ; il permet le développement de nouveaux traitements contre les cellules cancéreuses et d'autres cellules formant la tumeur.

- **CTIBioTumour avancé** : imprimé avec trois cartouches contenant des cellules cancéreuses, des fibroblastes tumoraux et des cellules endothéliales/de vaisseaux sanguins et/ou de cellules immunitaires, ce modèle permet le développement de nouvelles thérapies combinées contre tous les aspects de la tumeur.

La bioimpression 3D est une technologie révolutionnaire offrant un changement de paradigme dans la production de modèles de tumeurs en 3D, de par ses capacités de précision, de reproductibilité et de montée en échelle. La bioimpression 3D permet en effet la production rapide de systèmes multicellulaires complexes dans des réseaux de biomatériaux. Les cellules sont réparties de manière homogène et précise dans le modèle de tumeur et le rendement de production est extrêmement efficace (cinq à dix minutes par bioimpression

3D pour produire 48 modèles identiques de biotumeurs 3D contre quatre à huit heures avec des processus manuels) (figure 3).

Et demain ?

Notre objectif est de révolutionner le processus de production par l'automatisation de la bioimpression 3D permettant notamment :

- de créer une structure biologique en 3D constituée de cellules humaines donnant accès à des tests plus fiables et moins coûteux ;
- de réduire de trois ans le temps nécessaire à la phase d'évaluation préclinique en passant de trois à six ans à un à trois ans (figure 4) ;
- de réduire de 20 % les coûts sur la chaîne de développement de médicaments, ce qui représente jusqu'à 520 millions d'euros d'économie par médicament développé ;
- d'aboutir à une meilleure évaluation de l'innocuité et de l'efficacité des candidats médicaments.

Notre valeur ajoutée est de produire des modèles prédictifs avec un haut degré de personnalisation lors de la phase préclinique, permettant de réduire considérablement les coûts, les temps de développement et le nombre d'animaux nécessaires aux essais précliniques. Ces modèles bioimprimés sont représentatifs des tumeurs retrouvées chez les patients et participent à l'obtention de résultats robustes et transférables à l'homme dans le cadre du test de candidats-médicaments en limitant l'expérimentation animale (figure 5).



	MODÈLES PRÉCLINIQUES	POINTS FORTS	POINTS FAIBLES
ctiBIOTECH	3D BioTumour Futur modèle de référence	Modèle humain : copies identiques de la tumeur originale, adaptables à 3 niveaux de complexité, évolutives (faible débit moyen et haut débit). Outil de médecine prédictive personnalisée.	Une nouvelle technologie qui doit être adoptée à l'échelle mondiale pour devenir le modèle de référence.
	Lignées cellulaires 2D in vitro	Approvisionnement illimité car ils sont extensibles indéfiniment, facilement normalisables pour les tests	Non représentatif pour : i) des interactions entre les cellules tumorales ii) de la variabilité du patient. Des mutations spontanées se produisent.
	Outils prédictifs in silico	Données et résultats générés avant la R&D pour guider la sélection des meilleurs candidats médicaments en développement	Confirmation expérimentale obligatoire sur les modèles cellulaires humains.
	Modèle animal in vivo	Modèle physiologique global vivant avec génération de données systémiques, haut débit	Questions éthiques, coûts élevés, traduction limitée des données aux patients humains

Figure 5 - Positionnement de la technologie 3D CTIBioTumour dans la phase préclinique.

Encadré 2

CTIMultiskin, des peaux humaines bioimprimées

CTIBiotech répond à un besoin récurrent de tests visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité des ingrédients contenus dans les produits en dermatocosmétique, mais aussi pour des dispositifs médicaux et esthétiques, ou encore la préparation d'essais cliniques (régénération cutanée, brûlés, etc.).

Trois types de solutions technologiques ont été développées :

- des biopsies ex vivo (peau, scalp, cheveux).
- des modèles in vitro avec différents types cellulaires humains (fibroblastes, mélanocytes, sébocytes, kératinocytes, etc.) obtenus à partir d'une biopsie suivie d'une phase de séparation cellulaire et d'amplification par culture cellulaire. Ces tests donnent des informations intéressantes sur les mécanismes biochimiques entre une substance et des cellules d'intérêt, mais ne reflètent pas l'organisation en 3D de la peau.
- des modèles de peaux reconstruites par bioimpression 3D afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de nouveaux cosmétiques. Notre technologie Multiskin permet de modéliser les interactions entre trois voire quatre types cellulaires.



Tests UV sur biopsies Fibroblastes (cellules de la peau) Peau reconstruite

De gauche à droite : modèles « ex vivo » sur biopsie de peau ; modèles complexes « in vitro » pluricellulaires ; modèle « full skin » : peau reconstruite par bioimpression 3D ou ingénierie tissulaire.

En combinant des compétences d'ingénierie tissulaire et de bioimpression 3D, à partir d'une petite biopsie de peau issue d'un donneur, on peut isoler les différents types cellulaires d'intérêt

(fibroblastes, kératinocytes, mélanocytes, sébocytes, etc.), multiplier leur nombre, puis créer des biocartouches spécifiques contenant chaque type cellulaire et sa bio-encre associée, afin de recréer des peaux reconstruites en 3D par bioimpression. Il est ainsi possible d'en produire une centaine (chacune de 1 cm²) à partir d'un donneur unique, et de démultiplier les tests d'efficacité et d'innocuité lors d'une campagne de criblage par exemple. Elles sont utilisées en recherche pour élucider l'implication des voies du système immunitaire (par exemple macrophages M1 et M2) dans les différents stades de l'inflammation.

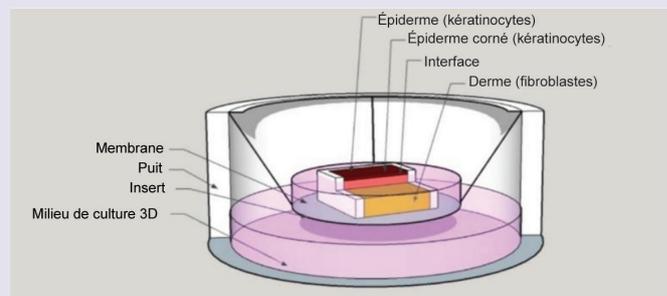


Schéma du nouveau modèle de peau bioimprimée en 3D.

Comparée à l'ingénierie tissulaire manuelle, la bioimpression 3D permet de gagner en précision, reproductibilité (série de 6, 12, 24, 48 ou 96 modèles identiques les uns aux autres) et productivité (une cinquantaine de modèles 3D en quelques dizaines de minutes suivant leur complexité, alors que manuellement, cela prendrait une grosse journée de travail).

Ces modèles Multiskin produits en plusieurs copies et biologiquement identiques au tissu du patient seront des accélérateurs puissants pour la recherche et le développement par exemple de nouveaux médicaments anticancéreux ou de soins de la peau plus efficaces.

Nico FORRAZ*, directeur général, Clément MILET, 3D Bioprinting manager, Maxime LÈGUES, chercheur, et Colin MCGUCKIN, président et directeur scientifique de CTIBiotech.

* nico.forraz@ctibiotech.com