



APPEL A PROJETS
RECHERCHE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE EN
SANTÉ – VAGUE2
RHU / 2ND CALL FOR PROPOSALS RHU
2015

DOCUMENT SCIENTIFIQUE
SCIENTIFIC SUBMISSION FORM
Acronym
iLite

RÉSUMÉ DU PROJET PROPOSÉ/EXECUTIVE SUMMARY OF THE PROPOSED PROJECT

[Vous pouvez utiliser le même résumé \(copier-coller\) sur le site de soumission.](#)

Résumé non confidentiel français: (max. 2500 caractères -environ 400 mots)

Ce projet vise trois objectifs principaux : construire un foie bio-artificiel externe, un foie-sur-puce et enfin un foie transplantable. La technique proposée repose sur l'assemblage de briques élémentaires -organoïdes hépatiques, réseaux vasculaires et réseaux biliaires- construits séparément et intégrés au sein d'un scaffold support. Les réseaux vasculaires et biliaires seront construits par des techniques associant culture organotypique, micropatterning et stéréolithographie, et les organoïdes hépatiques seront produits sous forme de feuilles ou de sphéroïdes incluant hépatocytes, cellules endothéliales et cholangiocytes, ou de bourgeons hépatiques provenant de cultures 2D de cellules souches pluripotentes. Une attention particulière sera portée à la construction d'un arbre biliaire qui n'a pu être obtenu jusqu'à présent par bio-construction. L'étape d'intégration doit aboutir à un organe fonctionnel vascularisé et d'un canal biliaire permettant de le greffer. Les étapes de la construction des différentes briques et leur intégration sera guidée par une modélisation *in silico*. La fonctionnalité des construits sera étudiée par des tests *in vitro* et après implantation dans des modèles animaux pour favoriser la maturation finale. La difficulté de disposer de cellules hépatiques humaines matures en nombre suffisant conduira à utiliser pour les différentes étapes de la construction des cellules différenciées en culture à partir de cellules souches pluripotentes embryonnaires ou induites, techniques actuellement bien maîtrisées par nos équipes. L'évaluation finale se fera dans des modèles expérimentaux murins d'insuffisance hépatique aigüe. Les progrès dans la production d'organoïdes hépatiques seront appliqués à deux projets intermédiaires : la construction d'un foie bio-artificiel externe pour le traitement d'attente des malades ayant une insuffisance hépatique et un modèle de foie-sur-puce pour l'étude du métabolisme des médicaments et la toxicologie *in vitro* dans des systèmes microfluidiques dont des prototypes devraient être disponibles dans les 5 ans pour des essais cliniques de phase I-II et pour industrialisation. En vue des applications cliniques, les étapes finales seront réalisées en GMP. Ces objectifs pourront être atteints grâce à la réunion de médecins, biologistes cellulaires, physiciens et ingénieurs de plusieurs Universités, Instituts de recherche et Entreprises maîtrisant les techniques innovantes nécessaires à cette bio-construction.



APPEL A PROJETS
RECHERCHE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE EN
SANTÉ - VAGUE2
RHU / 2ND CALL FOR PROPOSALS RHU
2015

DOCUMENT SCIENTIFIQUE
SCIENTIFIC SUBMISSION FORM
Acronym
iLite

Non-confidential abstract English version (max. 2500 characters –about 400 words)

The goals of this project are to build an external bioartificial liver, a liver-on-chip as well as a bioengineered liver. In the present project, bioconstruction of the liver will be performed by the assembly of building blocks –liver organoids, vascular networks and biliary networks- built separately and then integrated into a scaffold. Vascular and biliary networks will be produced by a mix of technologies comprising organotypic culture, micropatterning and stereolithography. Liver organoids will be produced by bioprinting as sheets or spheroids, involving–hepatocytes, endothelial cells and cholangiocytes-, or as liver buds obtained from stem cells. We will focus particularly on producing a functional biliary network which has been a missing element in all previous studies. The integration step should lead to a functional complete vascularized transplantable liver with a bile duct. The different steps of bioconstruction will be modeled *in silico*. Function of the different constructs will be assessed *in vitro* by functional assays and *in vivo* after implantation in animal models, which will also favor a complete maturation of the construct. Taking into account the poor yield of mature human liver cells, most cells will be obtained from differentiation of pluripotent stem cells, either embryonic or induced, which are now well mastered by our teams. Final assessment of the liver will be performed in an immunodeficient rat model of acute liver insufficiency. Progress in the construction of functional liver organoids will be transposed to the construction of an external bioartificial liver for the temporary treatment of acute liver failure and in liver-on-chip microfluidic devices for the study of drug metabolism and predictive toxicology. Studies in microfluidic devices should also allow us to improve maturation of the liver bioconstruction thanks to fluid pressure and flow. By the end of the 5-year project, we aim to provide a prototype of an external bioartificial liver to be used for phase I and II clinical studies as well as a prototype liver-on-chip device ready for use by pharmaceutical companies producing new drugs. All steps in the project will take into consideration GMP procedures. These goals can be reached by an interdisciplinary approach bringing together researcher from several Universities, Research Institute and small companies who master innovative technologies of bio-construction.