

BrainSpheres : tester la neurotoxicité dans les cellules humaines

David Pamies, Dr, Université de Lausanne, Lausanne

Les enseignements tirés de la recherche sur le cancer, qui ont fait apparaître un taux d'échec extrêmement élevé (plus de 90 %) ^{1,2} dans le développement des médicaments, et aussi tirés des études sur les maladies humaines, nous ont montré que les modèles actuellement utilisés ne sont pas optimaux pour prédire la toxicité chez l'homme ³⁻⁵. Le coût par médicament est estimé à 1,2-1,3 milliard de dollars ⁶, et il faut environ 8 ans pour mener à bien l'ensemble du processus ⁷. En outre, avec la mise en œuvre de REACH et la nécessité de tester la grande quantité de substances produites et utilisées dans l'Union Européenne, les scientifiques et les régulateurs se sont accordés sur le fait que les lignes directrices actuelles en matière de tests sont trop coûteuses et trop longues pour permettre l'évaluation et la classification de tous les composés. En particulier dans le domaine de la neurotoxicité développementale (NTD), où de plus en plus de preuves indiquent que les substances chimiques environnementales contribuent à la toxicité neurodéveloppementale subclinique ⁸, les lignes directrices actuelles de l'OCDE pour les tests de NTD sont si coûteuses et si longues qu'elles ne sont pas réalisées de manière systématique ^{9,10}. Il en résulte un manque d'informations sur la NTD pour la plupart des substances chimiques présentes sur le marché ^{11,12}, y compris les substances chimiques produites en grandes quantités, et cela devient un grave problème de santé publique.

Une stratégie globale de NTD *in vitro* a été suggérée, consistant en une batterie de tests qui récapitule les événements clés ayant lieu au cours du développement du cerveau, tels que la migration, la prolifération, la différenciation, la synaptogénèse, la myélinisation, l'apoptose et la formation de réseaux neuronaux ¹¹. Le modèle de cerveau humain 3D décrit précédemment, dérivé de l'iPSC (BrainSpheres), récapitule certains des événements clés du neurodéveloppement ¹². Les BrainSpheres sont très reproductibles en termes de taille et de composition cellulaire, sans centre de nécrose. Elles contiennent non seulement des neurones et des astrocytes, mais aussi des oligodendrocytes fonctionnels avec une myélinisation axonale entre 40 et 50 %, ce qui est rarement observé *in vitro* ¹³. Ainsi, nous pensons que BrainSpheres est un système très complet qui pourrait aider à développer de nouvelles stratégies de test NTD. Ces dernières années, nous avons utilisé le modèle BrainSpheres pour étudier les effets des neurotoxiques sur différents processus de développement du cerveau. Nous avons évalué la toxicité des pesticides pour le développement ¹⁴ et la neurotoxicité des nanomatériaux ¹⁵. Nous avons également mis au point plusieurs essais pour l'évaluation du NTD ¹⁶ et pour l'estimation de l'efficacité des médicaments sur les glioblastomes (tumeurs cérébrales) ¹⁷. Nous résumons ici les principales avancées de ce modèle et ses applications.

Sources :

- 1 Waring, M. J. *et al.* An analysis of the attrition of drug candidates from four major pharmaceutical companies. *Nat Rev Drug Discov* **14**, 475-486, doi:10.1038/nrd4609 (2015).
- 2 Lenz, H. J. & Stintzing, S. So much effort, so little progress? *J Natl Cancer Inst* **106**, doi:10.1093/jnci/dju282 (2014).
- 3 Akhtar, A. The Flaws and Human Harms of Animal Experimentation. *Camb Q Healthc Ethic* **24**, 407-419, doi:10.1017/S0963180115000079 (2015).
- 4 van der Worp, H. B. *et al.* Can Animal Models of Disease Reliably Inform Human Studies? *Plos Med* **7**, doi:ARTN e100024510.1371/journal.pmed.1000245 (2010).
- 5 Hartung, T. Look Back in Anger - What Clinical Studies Tell Us About Preclinical Work. *Altex-Altern Anim Ex* **30**, 275-291, doi:DOI 10.14573/altex.2013.3.275 (2013).
- 6 DiMasi, J. A., Grabowski, H. G. & Hansen, R. W. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J Health Econ* **47**, 20-33, doi:10.1016/j.jhealeco.2016.01.012 (2016).
- 7 DiMasi, J. A., Feldman, L., Seckler, A. & Wilson, A. Trends in Risks Associated With New Drug Development: Success Rates for Investigational Drugs. *Clin Pharmacol Ther* **87**, 272-277, doi:10.1038/clpt.2009.295 (2010).
- 8 Grandjean, P. & Landrigan, P. J. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *Lancet Neurol* **13**, 330-338, doi:10.1016/S1474-4422(13)70278-3 (2014).

- 9 Kadereit, S., Zimmer, B., van Thriel, C., Hengstler, J. G. & Leist, M. Compound selection for in vitro modeling of developmental neurotoxicity. *Front Biosci-Landmrk* **17**, 2442-2460, doi:10.2741/4064 (2012).
- 10 Makris, S. L. *et al.* A Retrospective Performance Assessment of the Developmental Neurotoxicity Study in Support of OECD Test Guideline 426. *Environ Health Persp* **117**, 17-25, doi:10.1289/ehp.11447 (2009).
- 11 Bal-Price, A. *et al.* International STakeholder NETwork (ISTNET): creating a developmental neurotoxicity (NTD) testing road map for regulatory purposes. *Arch Toxicol* **89**, 269-287, doi:10.1007/s00204-015-1464-2 (2015).
- 12 Crofton, K. M., Mundy, W. R. & Shafer, T. J. Developmental neurotoxicity testing: A path forward. *Congenit Anom* **52**, 140-146, doi:10.1111/j.1741-4520.2012.00377.x (2012).
- 13 Pamies, D. *et al.* A Human Brain Microphysiological System Derived from Induced Pluripotent Stem Cells to Study Neurological Diseases and Toxicity. *Altex-Altern Anim Ex* **34**, 362-376, doi:10.14573/altex.1609122 (2017).
- 14 Pamies, D. *et al.* Rotenone exerts developmental neurotoxicity in a human brain spheroid model. *Toxicol Appl Pharmacol* **354**, 101-114, doi:10.1016/j.taap.2018.02.003 (2018).
- 15 Leist, M. *et al.* Consensus Report on the Future of Animal-Free Systemic Toxicity Testing. *Altex-Altern Anim Ex* **31**, 341-356, doi:DOI 10.14573/altex.1406091 (2014).
- 16 Zhong, X. *et al.* Antidepressant Paroxetine Exerts Developmental Neurotoxicity in an iPSC-Derived 3D Human Brain Model. *Front Cell Neurosci* **14**, 25, doi:10.3389/fncel.2020.00025 (2020).
- 17 Plummer, S. *et al.* A Human iPSC-derived 3D platform using primary brain cancer cells to study drug development and personalized medicine. *Sci Rep-Uk* **9**, doi: ARTN 1407 10.1038/s41598-018-38130-0 (2019).