

► L'adénocarcinome canalaire pancréatique (PDAC) est une maladie à évolution rapide le plus souvent mortelle. Malgré les énormes progrès dans la compréhension des mécanismes reliés à la pathogenèse du PDAC, l'impact de ces avancées sur la prise en charge des patients se fait encore attendre. L'une des applications les plus prometteuses des organoïdes est qu'ils peuvent servir de plate-forme pour la sélection de drogues mieux adaptées à chaque patient. Les organoïdes pancréatiques peuvent être générés à partir de petites quantités de tissu. Cette approche a ainsi le potentiel d'identifier les vulnérabilités thérapeutiques individuelles en permettant de personnaliser les traitements. Ces analyses nécessitent néanmoins plusieurs semaines avant d'obtenir suffisamment d'organoïdes d'un même individu, de pouvoir réaliser les tests de plusieurs drogues et d'analyser les résultats, ce qui limite l'utilisation de cette méthodologie en pratique clinique courante pour les patients, dont il faut se rappeler que la moitié décède dans les 6 mois qui suivent le diagnostic. Pour surmonter cet obstacle, nous avons évalué la capacité d'identification de patients présentant un profil particulier de sensibilité à un traitement donné, de signatures moléculaires transcriptomiques. Les approches fondées sur ce type de profilage transcriptomique ont l'énorme avantage d'utiliser très peu de matériel biologique. Elles permettent également de réduire sensiblement le temps pour la sélection des drogues qui se révèlent plus efficaces pour un patient défini. ◀

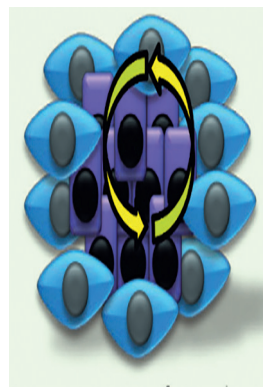
Le pancréas

Le pancréas est un organe glandulaire à la fois endocrine et exocrine. Sa fonction générale est de maintenir l'ho-

Vignette (Photo © Juan Iovanna).

Organoïdes (3) Organoïdes dérivés des adénocarcinomes pancréatiques

Nelson Dusetti, Juan Iovanna



Centre de Recherche
en Cancérologie de Marseille
(CRCM), Inserm U1068, CNRS UMR
7258, Institut Paoli-Calmettes,
Aix Marseille Université,
Marseille, France.
juan.iovanna@inserm.fr

méostasie métabolique en produisant des hormones régulant la glycémie ainsi que des enzymes permettant la digestion. Le pancréas dérive de la couche endodermique de l'intestin embryonnaire. Au cours du développement embryonnaire, deux bourgeons, qui donnent finalement naissance au pancréas dorsal et ventral, émergent de l'intestin antérieur. Au fur et à mesure que ces bourgeons se développent, ils se repositionnent progressivement jusqu'à ce qu'ils entrent en contact et fusionnent, formant ainsi le pancréas mature. Sous le contrôle de divers signaux de développement, les cellules progénitrices pancréatiques deviennent acineuses, endocriniennes ou canalaire. Les cellules endocrines (α , β et δ) sécrètent des hormones telles que l'insuline, le glucagon et la somatostatine dans le système circulatoire afin de moduler la glycémie. Cette fonction homéostatique garantit que les demandes métaboliques de divers tissus et organes soient satisfaites. Les cellules exocrines sont de deux types. Les cellules acineuses sécrètent des enzymes telles que le trypsinogène, le chymotrypsinogène, la lipase et l'amylase dans le canal pancréatique. Ces enzymes se versent ensuite dans l'intestin grêle où elles facilitent la digestion de diverses macromolécules alimentaires telles que les protéines, les glucides et les lipides. Les cellules ductales du pancréas, le deuxième type de cellules exocrines, sont organisées en tubes ramifiés qui délivrent les enzymes produites par les cellules acineuses dans le duodénum. Ces cellules sécrètent également du bicarbonate qui neutralise l'acidité de l'estomac.

L'adénocarcinome canalaire pancréatique

Bien qu'encore discuté par plusieurs auteurs, il semblerait que les adénocarcinomes canaux pancréatiques (PDAC) aient pour origine

les cellules qui forment les canaux du pancréas et ceci bien qu'elles représentent moins de 10 % du pancréas exocrine.

L'adénocarcinome canalaire pancréatique, développé à partir de l'épithélium canalaire du pancréas exocrine, est une maladie à évolution rapide et le plus souvent mortelle. Il s'agit, actuellement, de la quatrième cause de mortalité liée au cancer dans le monde et il est estimé qu'elle en deviendra la deuxième cause dans les années 2030 [1], juste après le cancer du poumon. Bien que les traitements se soient légèrement améliorés, en particulier dans les domaines de la chimiothérapie adjuvante, le taux moyen de survie à 5 ans du PDAC n'est que de 7 % à 8 %. La raison de cet échec est multifactorielle : diagnostic tardif, progression rapide des métastases et résistance aux modalités thérapeutiques conventionnelles [2]. Plus de la moitié des patients reçoivent leur diagnostic au stade métastatique de la maladie et ils succombent dans les 6 à 12 mois qui suivent le diagnostic [3]. La compréhension des mécanismes sous-jacents au développement et à la progression de la maladie est donc essentielle pour une détection plus précoce, la stratification du risque et le développement de stratégies thérapeutiques mieux adaptées et personnalisées.

Les lésions précurseur les plus fréquentes du PDAC sont les néoplasies intraépithéliales pancréatiques (PanIN). Ces néoplasies sont des lésions microscopiques (moins de 5 mm) à l'origine d'un carcinome invasif. Les adénocarcinomes pancréatiques présentent une réaction stromale intense dont on suppose qu'elle fonctionne comme une barrière physique à la délivrance de la chimiothérapie [4]. Le PDAC est associé à plusieurs altérations géniques. L'utilisation d'approches « gènes candidats » a en effet permis dans un premier temps, d'identifier l'activation d'oncogènes (*KRAS* se trouve muté dans > 90 % des PDAC) et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs (*TP53*, *p16/CDKN2A* [cyclin-dependent kinase inhibitor 2A], *SMAD4* [*SMAD family member 4*] et *BRCA2* [breast cancer 2]) [5]. Les approches portant sur l'ensemble du génome ont, par la suite, abouti à l'identification de nouvelles mutations somatiques, de variations du nombre de copies de certains gènes, de variations structurelles et d'altérations épigénétiques [6-9] (→).

(→) Voir la Nouvelle de R. Nicolle et al., m/s n° 5, mai 2018, page 379

Malgré ces énormes progrès dans la compréhension des mécanismes reliés à la pathogenèse du PDAC, l'impact sur la prise en charge des patients est resté limité. De nouveaux modèles de la maladie sont en cours de développement et utilisés afin de combler cette lacune, dans l'espoir de les traduire en améliorations diagnostique et thérapeutique. Cette revue retrace brièvement l'évolution des modèles passés et actuels de la maladie, puis se concentre sur les organoïdes comme modèle pertinent le plus récent.

Les organoïdes pancréatiques

La technique de culture en 3 dimensions (3D) empêche les cellules de se fixer au bas de la plaque de culture dans laquelle elles sont déposées en les maintenant en suspension ou en les noyant dans une matrice [10]. Les premières tentatives d'établissement de cultures 3D à partir de cellules normales et de cellules tumorales ont été infruc-

tueuses, en raison du manque de viabilité des cellules et de leur longévité limitée [11, 12]. Cependant, ces dernières années, plusieurs laboratoires [13-16] ont développé des cultures 3D de tissus murins et humains, en optimisant les conditions de culture avec la présence de matrices sophistiquées permettant le maintien des interactions cellule-cellule et cellule-matrice et la polarisation des structures. Sur la base de ces premières découvertes réussies de culture 3D, un nouveau modèle *ex vivo*, appelé « organoïdes », a été développé (Figure 1). Ce terme désigne un groupe de cellules se développant en une structure 3D générée directement à partir de tissus primaires, de cellules souches embryonnaires ou de cellules souches pluripotentes, avec une capacité d'auto-renouvellement et d'auto-organisation, en maintenant une apparence et une fonctionnalité similaires à celles du tissu d'origine. Les organoïdes peuvent également être maintenus en culture et amplifiés par des passages (repiquages) en préservant leur stabilité génétique [17, 18].

Le laboratoire de Hans Clevers, aux Pays-Bas, a été un pionnier dans ce domaine en développant un système 3D dans lequel les organoïdes épithéliaux sont issus de tissus adultes et préservent leur identité. Les premiers organoïdes ont été dérivés de l'intestin grêle de souris [19]. Ils se sont progressivement étendus à d'autres tissus épithéliaux gastro-intestinaux murins et humains [20-24].

C'est en 2013 que Huch et ses collaborateurs [25] ont décrit un système de culture 3D pour les tissus pancréatiques. Plus tard, en 2015, Boj et al. [26] ont rapporté les premiers organoïdes de PDAC murins et humains réalisés par inclusion des cellules pancréatiques dans une matrice de Matrigel enrichie en de nombreux facteurs. Le modèle ainsi obtenu présente toutes les caractéristiques des tissus normaux et tumoraux des souris et humains et, chose encore plus intéressante, ces organoïdes sont physiologiquement similaires aux tissus originaux. En outre, la transplantation orthotopique des organoïdes tumoraux chez des souris immunodéficientes génère des lésions préinvasives similaires aux néoplasies intraépithéliales pancréatiques qui peuvent évoluer en adénocarcinome, ce qui représente un modèle attrayant pour l'étude de la progression du cancer *in vivo* [27].

Applications des organoïdes

Les organoïdes peuvent être dérivés des cellules pancréatiques exocrines saines ou cancéreuses. Le développement préférentiel d'un type ou de l'autre dépend des conditions de culture auxquelles les cellules sont soumises. Les progrès technologiques de ces dernières

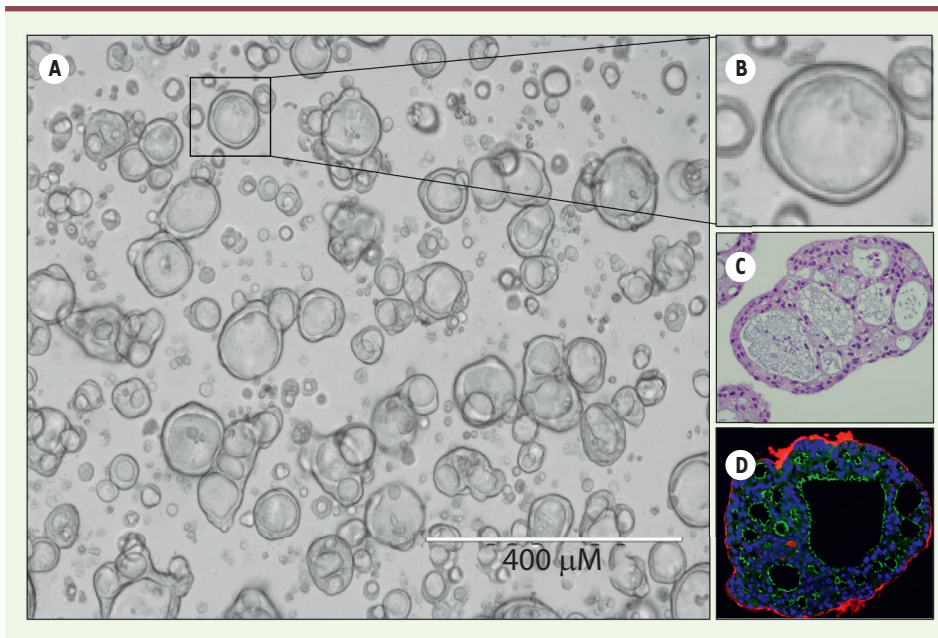


Figure 1. Exemple d'une culture d'organoïdes provenant d'une biopsie à l'aiguille fine d'un cancer pancréatique. **A.** Culture montrant plusieurs organoïdes en forme de micro-tumeurs. **B.** Magnification de l'un des organoïdes présentant une forme sphéroïdale avec des produits de sécrétion à l'intérieur. **C.** Coupe histologique colorée à l'hématoxyline et éosine montrant les cellules en rose et les noyaux cellulaires en violet. **D.** Immunofluorescence montrant le pôle apical des cellules en vert (marquage des mucines) et le pôle basal en rouge (marquage du collagène). Les noyaux cellulaires sont colorés en bleu avec du DAPI (di-aminido phényl indol).

années ont été très significatifs dans ce sens et il est possible d'obtenir désormais des organoïdes très purs. Sans doute, le développement des organoïdes pancréatiques bénéficiera à plusieurs domaines de la pancréatologie, mais, certainement, les progrès les plus significatifs sont espérés dans le domaine de la cancérologie.

Les organoïdes représentent un puissant outil de recherche qui peut s'appliquer à de nombreux aspects essentiels de la pathologie cancéreuse pancréatique. Les organoïdes pancréatiques peuvent être générés à partir de petites quantités de tissu, et cela, en un court laps de temps, ce qui permet le test de médicaments et l'évaluation de biomarqueurs de diagnostic potentiels. Un avantage majeur de ces organoïdes est qu'ils peuvent être générés non seulement à partir d'échantillons de pièces chirurgicales, mais également à partir d'échantillons de tissus prélevés par voie endoscopique, par aspiration à l'aiguille, comme nous l'avons récemment rapporté [28, 29]. Cette technique permet d'obtenir un modèle qui présente ainsi la totalité des états pathologiques et des conditions cliniques. Il est en effet essentiel de comprendre que la plupart des études génomiques, transcriptomiques et épigénétiques à grande échelle sur les cancers du pancréas humain se sont, jusqu'à présent, focalisées sur des échantillons de tumeurs prélevés par résection chirurgicale, ce qui, en fait, ne correspond qu'à 15 % des cas de PDAC. Nous avons ainsi été le premier laboratoire à analyser, par des approches multi-omiques et fonctionnelles, les PDAC provenant de biopsies obtenues par aspiration à l'aiguille [30-33] et la combinaison de ce type de biopsie par aspiration à l'aiguille au développement des organoïdes permet une étude détaillée de toutes les formes de PDAC, sans qu'il soit nécessaire de se limiter aux tissus de patients qui sont opérables (Figure 2).

Les organoïdes ainsi produits représentent un nouvel outil spécifique pour l'analyse de l'expression de gènes par les cellules épithéliales des tissus pancréatiques prélevés sans contamination par les cellules hématopoïétiques, mésenchymateuses ou immunitaires. Ce modèle

représente donc une nouvelle approche qui permet de valider les altérations génétiques associées à la progression du cancer et d'identifier et d'élucider les gènes qui sont liés aux stades précoces ou avancés de la progression du cancer et ceux associés à une réponse adéquate aux traitements. Les organoïdes, d'une façon générale, ont une capacité de passage (réplication) quasiment infinie et ils présentent une grande stabilité génétique. Ils sont donc des candidats attrayants à manipuler génétiquement pour étudier le rôle de gènes particuliers. Le système CRISPR-Cas9, en particulier, se prête parfaitement aux études fonctionnelles des organoïdes, pour en modifier la génétique et en étudier les conséquences. Un dernier avantage des organoïdes obtenus à partir de tissus de patients, est leur capacité à se développer *in vitro*, à la différence des cultures en 2D. Dans notre expérience, plus de 90 % des biopsies obtenues par aspiration à l'aiguille se développent en conditions « organoïdes » alors que seulement 60 % des cellules prélevées prolifèrent en conditions de culture 2D, ce qui n'est pas anodin pour une utilisation en clinique.

Vers une médecine de précision pour les patients atteints d'un PDAC

L'une des applications les plus prometteuses des organoïdes est leur utilisation comme plate-forme pour la sélection des drogues les plus adaptées à chaque patient. Cette approche a le potentiel d'identifier les vulnérabilités thérapeutiques individuelles en permettant de personnaliser les traitements. Cette stratégie est

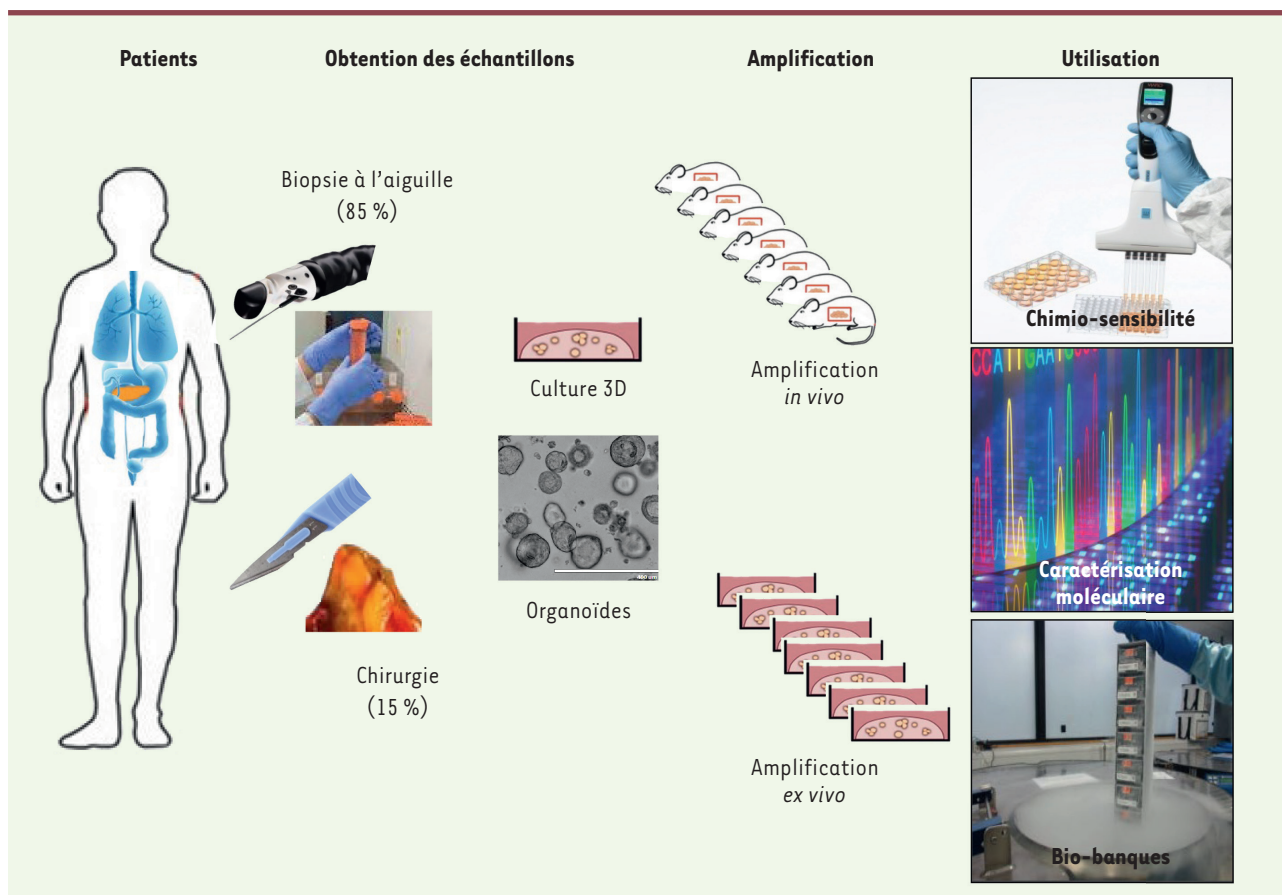


Figure 2. Stratégie d'obtention, de culture, d'amplification, de caractérisation et de stockage des organoïdes pancréatiques. Suite au prélèvement chirurgical (15 % des cas) ou biopsique (85 % des cas), les organoïdes sont cultivés et amplifiés pendant quelques semaines en conditions 3D (*ex vivo*) ou par des xénogreffes chez la souris (*in vivo*). Ils peuvent ensuite être caractérisés par des chimiogrammes pour déterminer leur sensibilité aux drogues chimio-thérapeutiques, par analyses moléculaires pour identifier des signatures de sensibilité aux drogues, ou cryo-préserver indéfiniment dans des bio-banques.

fondée sur la confrontation des organoïdes issus de chaque patient à plusieurs drogues afin d'en établir un profil de sensibilité. Ces analyses nécessitent cependant plusieurs semaines afin d'obtenir suffisamment d'organoïdes d'un même individu, de réaliser les tests de sensibilité sur plusieurs drogues, et d'en analyser les résultats. Cette notion de temps limite donc l'utilisation de ce type d'approches en pratique clinique courante pour les patients avec un PDAC, dont il faut se rappeler que la moitié décède dans les 6 mois qui suivent le diagnostic. Les analyses moléculaires qui peuvent être réalisées sur un nombre limité de cellules à partir des organoïdes, semblent donc être plus adaptées à ces patients. L'identification des altérations génétiques touchant les cellules des PDAC est clairement inefficace pour guider une approche thérapeutique, à l'exception probablement des mutations inactivatrices dans le gène *BRCA2* [34]. Pour surmonter cet obstacle, nous avons recherché des signatures moléculaires non plus génomiques mais transcriptomiques afin d'identifier les patients présentant un profil particulier de sensibilité à un traitement donné. Dans ce but, nous avons déterminé un certain nombre de signatures transcriptomiques, sur la base de l'expression de gènes par les organoïdes en culture, qui permettent de

définir les tumeurs les plus sensibles à différentes drogues : la gemcitabine, l'oxaliplatine, le 5-fluoro-uracile (5-FU), l'irinotecan et le docétaxel [33], les inhibiteurs de Myc [28, 30], de facteurs de transcription E2F [35], de nicotinamide phosphoribosyltransférase (NAMPT) [36], et d'ADN méthyltransférase [37]. Ces approches fondées sur le profilage transcriptomique ont l'énorme avantage d'utiliser très peu de matériel biologique. Elles permettent, nécessitant peu de cellules, de réduire le temps pour la sélection des drogues qui seront efficaces pour chaque patient.

L'analyse transcriptomique totale ou partielle du PDAC semble être une stratégie prometteuse pour révéler le phénotype moléculaire de la maladie ; ces études de signatures d'ARN sont aisées, rapides et peu coûteuses. Actuellement, une biopsie est systématiquement effectuée sur les patients inopérables dans le but de confirmer le diagnostic. Ces biopsies représentent une source précieuse de cellules cancéreuses, et donc



de macromolécules tumorales, telles que l'ARN, qui permettent d'en définir le phénotype. Malheureusement, l'une des principales limites à l'utilisation de ces biopsies pancréatiques provenant directement des patients réside dans leur contamination par du sang, du stroma et, dans certains cas, par des cellules pancréatiques ou gastro-intestinales normales, ce qui rend difficiles les analyses moléculaires spécifiques. Une alternative, que nous proposons, est donc de préparer des organoïdes directement à partir de ces biopsies dans un laps de temps aussi court que 2-3 semaines. Après quelques jours de croissance, la culture devient presque exempte de contaminants stromaux, fibrotiques ou autres, une fraction étant utilisée pour l'obtention des ARN, une autre sera conservée en culture indéfiniment. Cette amplification spécifique du tissu pancréatique tumoral par réplication cellulaire augmentera ainsi la pureté, car seules les cellules cancéreuses épithéliales se développeront. Il est alors aisé de purifier l'ARN à partir des organoïdes et d'évaluer l'expression de plusieurs transcrits informatifs, soit à l'aide d'une plate-forme d'expression d'ARN, comme celle développée par *NanoString Technologies* (pour un groupe limité de gènes), soit par séquençage de l'ARN (RNA-seq) (pour la globalité du transcriptome). À noter que toutes ces manipulations ne demandent que 3 ou 4 jours supplémentaires, ce qui n'a qu'une faible incidence sur le temps nécessaire aux analyses.

Il est très probable que, dans un proche avenir, le traitement du cancer pancréatique sera précédé d'une caractérisation moléculaire précise et étendue des cellules cancéreuses afin de sélectionner les traitements les plus appropriés, créant ainsi une approche de médecine individualisée longtemps attendue pour le traitement des patients atteints de PDAC. Le PDAC est sans aucun doute l'une des maladies malignes pour lesquelles ce type d'approche est le plus urgent car le traitement par les médicaments standards reste largement inefficace.

Directions futures

L'utilisation d'organoïdes comme outil dans la recherche sur le cancer du pancréas et les possibilités qu'ils offrent pour l'amélioration de la prise en charge des patients n'en sont qu'à leur début. Les organoïdes ont en commun des caractéristiques qui les rendent attrayants pour les études de cancers comme le PDAC : stabilité, valeur prédictive et facilité des tests de dépistage et de sensibilité par l'analyse des profils d'expression complets. D'un point de vue pratique, la standardisation des protocoles de génération d'organoïdes reste néanmoins nécessaire pour atteindre de hauts degrés de reproductibilité et de traçabilité. Une optimisation de ces approches devrait idéalement conduire à l'utilisation de la technologie des organoïdes à d'autres types de lésions pancréatiques, telles que les lésions kystiques pancréatiques, les lésions cystiques, et les tumeurs neuroendocrines. Voyons donc ce que sera l'avenir de cette technologie pleine de promesses. ♦

SUMMARY

Organoids from pancreatic ductal adenocarcinoma

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is a rapidly evolving and most frequently fatal disease. Despite the enormous progress in unders-

tanding the mechanisms related to PDAC pathogenesis, the impact on patient management has not yet been possible. Pancreatic organoids can be generated from small amounts of tissue. One of the most promising applications of organoids is that they can serve as a platform for selecting the right drugs for each patient. This approach has the potential to identify individual therapeutic vulnerabilities by allowing the personalization of treatments. However, these analyzes require several weeks before obtaining enough organoids from the same individual, to carry out the tests with several drugs, and to analyze the results, which limits its use in current clinical practice for the patients with a PDAC, whose it must be remembered that half die within 6 months of diagnosis. To overcome this obstacle, we assessed the ability of transcriptomic molecular signatures to identify patients with a particular sensitivity profile to a given treatment. The approaches based on transcriptomic profiling have the enormous advantage of using very little biological material and thus significantly reducing the time to arrive at the selection of more effective drugs to each patient. ♦

REMERCIEMENTS

Ce travail a été soutenu par La Ligue Contre le Cancer, la Fondation Amidev, l'INCa, la Cancéropole PACA et l'Inserm.

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res* 2014 ; 74 : 2913-21.
2. Ma J, Jemal A. The rise and fall of cancer mortality in the USA: why does pancreatic cancer not follow the trend? *Future Oncol* 2013 ; 9 : 917-9.
3. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 1605-17.
4. Olive KP, Jacobetz MA, Davidson CJ, et al. Inhibition of Hedgehog signaling enhances delivery of chemotherapy in a mouse model of pancreatic cancer. *Science* 2009 ; 324 : 1457-61.
5. Maitra A, Hruban RH. Pancreatic cancer. *Annu Rev Pathol* 2008 ; 3 : 157-88.
6. Bailey P, Chang DK, Nones K, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature* 2016 ; 531 : 47-52.
7. Waddell N, Pajic M, Patch AM, et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature* 2015 ; 518 : 495-501.
8. Lomber G, Dusetti N, Iovanna J, Urrutia R. Emerging epigenomic landscapes of pancreatic cancer in the era of precision medicine. *Nat Commun* 2019 ; 10 : 3875.
9. Nicolle R, Blum Y, Marisa L, et al. Des approches multi-omiques dévoilent de nouvelles cibles thérapeutiques pour le traitement du cancer du pancréas. *Med Sci (Paris)* 2018 ; 34 : 379-82.
10. Baker LA, Tiriack H, Clevers H, Tuveson DA. Modeling pancreatic cancer with organoids. *Trends Cancer* 2016 ; 2 : 176-90.
11. Githens S, 3rd, Holmquist DR, Whelan JF, Ruby JR. Ducts of the rat pancreas in an agarose matrix culture. *In vitro* 1980 ; 16 : 797-808.
12. van Geer MA, Kuhlmann KF, Bakker CT, et al. Ex-vivo evaluation of gene therapy vectors in human pancreatic (cancer) tissue slices. *World J Gastroenterol* 2009 ; 15 : 1359-66.

RÉFÉRENCES

13. Agbunag C, Lee KE, Buontempo S, Bar-Sagi D. Pancreatic duct epithelial cell isolation and cultivation in two-dimensional and three-dimensional culture systems. *Meth Enzymol* 2006 ; 407 : 703-10.
14. Schreiber FS, Deramandt TB, Brunner TB, et al. Successful growth and characterization of mouse pancreatic ductal cells: functional properties of the Ki-RAS(G12V) oncogene. *Gastroenterology* 2004 ; 127 : 250-60.
15. Matsuda Y, Ishiwata T, Kawamoto Y, et al. Morphological and cytoskeletal changes of pancreatic cancer cells in three-dimensional spheroidal culture. *Med Mol Morphol* 2010 ; 43 : 211-7.
16. Longati P, Jia X, Eimer J, et al. 3D pancreatic carcinoma spheroids induce a matrix-rich, chemoresistant phenotype offering a better model for drug testing. *BMC Cancer* 2013 ; 13 : 95.
17. Blokzijl F, de Ligjt J, Jager M, et al. Tissue-specific mutation accumulation in human adult stem cells during life. *Nature* 2016 ; 538 : 260-4.
18. Huch M, Gehart H, van Boxtel R, et al. Long-term culture of genome-stable bipotent stem cells from adult human liver. *Cell* 2015 ; 160 : 299-312.
19. Sato T, Vries RG, Snippert HJ, et al. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche. *Nature* 2009 ; 459 : 262-5.
20. Sato T, Clevers H. Growing self-organizing mini-guts from a single intestinal stem cell: mechanism and applications. *Science* 2013 ; 340 : 1190-4.
21. Sato T, Stange DE, Ferrante M, et al. Long-term expansion of epithelial organoids from human colon, adenoma, adenocarcinoma, and Barrett's epithelium. *Gastroenterology* 2011 ; 141 : 1762-72.
22. Huch M, Boj SF, Clevers H. Lgr5⁺ liver stem cells, hepatic organoids and regenerative medicine. *Regen Med* 2013 ; 8 : 385-7.
23. Barker N, Huch M, Kujala P, et al. Lgr5⁺(ve) stem cells drive self-renewal in the stomach and build long-lived gastric units in vitro. *Cell Stem Cell* 2010 ; 6 : 25-36.
24. Gao D, Vela I, Sboner A, et al. Organoid cultures derived from patients with advanced prostate cancer. *Cell* 2014 ; 159 : 176-87.
25. Huch M, Bonfanti P, Boj SF, et al. Unlimited in vitro expansion of adult bi-potent pancreas progenitors through the Lgr5/R-spondin axis. *EMBO J* 2013 ; 32 : 2708-21.
26. Boj SF, Hwang CI, Baker LA, et al. Organoid models of human and mouse ductal pancreatic cancer. *Cell* 2015 ; 160 : 324-38.
27. Lee J, Snyder ER, Liu Y, et al. Reconstituting development of pancreatic intraepithelial neoplasia from primary human pancreas duct cells. *Nat Commun* 2017 ; 8 : 14686.
28. Bian B, Juiz NA, Gayet O, et al. Pancreatic cancer organoids for determining sensitivity to bromodomain and extra-terminal inhibitors (BETi). *Front Oncol* 2019 ; 9 : 475.
29. Iovanna J, Dusetti N. Speeding towards individualized treatment for pancreatic cancer by taking an alternative road. *Cancer Lett* 2017 ; 410 : 63-7.
30. Bian B, Bigonnet M, Gayet O, et al. Gene expression profiling of patient-derived pancreatic cancer xenografts predicts sensitivity to the BET bromodomain inhibitor JQ1: implications for individualized medicine efforts. *EMBO Mol Med* 2017 ; 9 : 482-97.
31. Nicolle R, Blum Y, Marisa L, et al. Pancreatic adenocarcinoma therapeutic targets revealed by tumor-stroma cross-talk analyses in patient-derived xenografts. *Cell Rep* 2017 ; 21 : 2458-70.
32. Lomber G, Blum Y, Nicolle R, et al. Distinct epigenetic landscapes underlie the pathobiology of pancreatic cancer subtypes. *Nat Commun* 2018 ; 9 : 1978.
33. Duconseil P, Gilbert M, Gayet O, et al. Transcriptomic analysis predicts survival and sensitivity to anticancer drugs of patients with a pancreatic adenocarcinoma. *Am J Pathol* 2015 ; 185 : 1022-32.
34. Lowery MA, Kelsen DP, Capanu M, et al. Phase II trial of veliparib in patients with previously treated BRCA-mutated pancreas ductal adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 2018 ; 89 : 19-26.
35. Lan W, Bian B, Xia Y, et al. E2F signature is predictive for the pancreatic adenocarcinoma clinical outcome and sensitivity to E2F inhibitors, but not for the response to cytotoxic-based treatments. *Sci Rep* 2018 ; 8 : 8330.
36. Barraud M, Garnier J, Loncle C, et al. A pancreatic ductal adenocarcinoma subpopulation is sensitive to FK866, an inhibitor of NAMPT. *Oncotarget* 2016 ; 7 : 53783-96.
37. Gayet O, Loncle C, Duconseil P, et al. A subgroup of pancreatic adenocarcinoma is sensitive to the 5-aza-dC DNA methyltransferase inhibitor. *Oncotarget* 2015 ; 6 : 746-54.

TIRÉS À PART

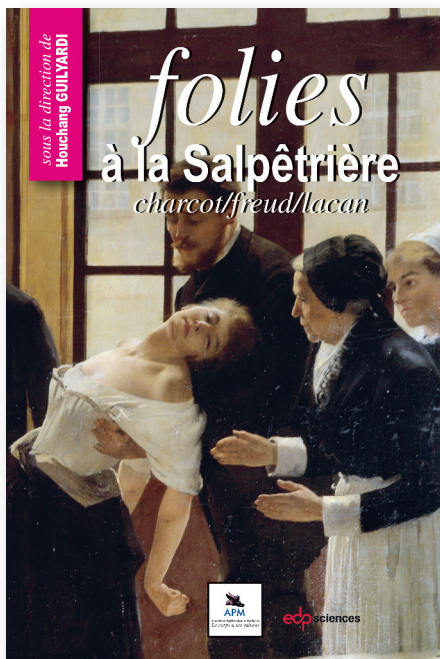
J. Iovanna

Possédées du Malin au Moyen-Âge, les sorcières hystériques sont vouées au bûcher. Enfermées au XVII^e siècle, maltraitées, elles rejoignent la Cour des Miracles de l'Hospice de la Vieillesse-Femmes à la Salpêtrière... Jusqu'à ce que le Dr Jean-Martin Charcot (1825-1893) mène le combat qui transforme l'ancien hospice en hôpital : l'École de la Salpêtrière de

Paris est née, qui devient lieu de recherche, d'enseignement et de soins, de renommée internationale.

Jean Martin Charcot n'a pas bonne presse, et pourtant... Hystérie et folie traversent les siècles, prenant les formes de « l'air du temps ».

De l'utérus migrateur d'Hippocrate aux recherches neurologiques de Charcot. Du désir inconscient avec Freud à la jouissance du parlêtre chez Lacan... C'est à cette traversée historique et conceptuelle que nous convie cet ouvrage.



ISBN : 978-2-7598-1268-4

240 pages

20 €

BON DE COMMANDE

À retourner à EDP Sciences, 17 avenue du Hoggar, 91944 Les Ulis Cedex, France
Tél. : 01 49 85 60 69 - Fax : 01 49 85 03 45 - E-mail : francois.flori@edpsciences.org

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir

Folies à la Salpêtrière : 20 € + 3 € de port = 23 € TTC

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de EDP Sciences

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration : | | | | | | N° de contrôle au dos de la carte : | | | | | | Signature :