



## Exemples d'utilisations non conventionnelles de tissus reconstruits

Les intestins reconstruits : une avancée majeure en biopharmaceutique et nutraceutique ?

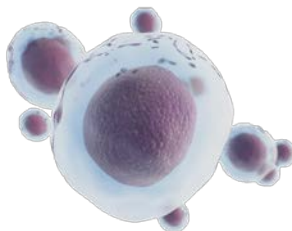


### **Ingénierie tissulaire pour l'industrie**

Applications en Cosmétique, Pharmacologie, Chimie, Nutrition

**Mardi 30 Mars 2021**

**10h00 – 12h30**



# Oroxcell : présentation



- Fondé en 2004
- Localisé en région Parisienne (Romainville) – France

## 300 m<sup>2</sup> Plateforme technologique

- Equipe scientifique et AQ
- Equipement pour les études in-vitro
- Equipement pour la Bioanalyse
- LC-MS/MS
- Spectrophotométrie: UV/Fluorescence/Luminescence
- ELISA, qPCR, Cytométrie en flux



### Localisation



102, avenue Gaston Roussel  
Biocitech Park  
93230 Romainville  
France



Paris Metro line # 5

## 5 industries

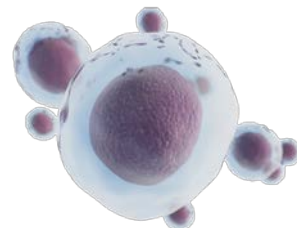
### Expertise sur 5 principales industries

Biotech-Pharma, Dermo-Cosmetique, Dispositif  
médical, Nutrition et Chimie

## Réseau de d'entreprise complémentaires

## Grade A

- Certifié conforme aux BPL par l'ANSM

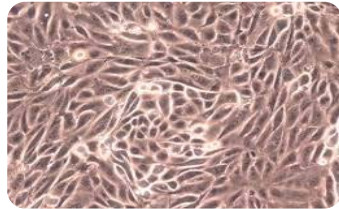


# Les modèles d'essais

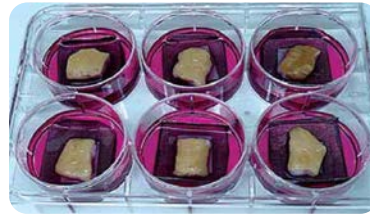
- Les modèles d'essai possibles sont divers
- Chaque type a ses propres limites et avantages



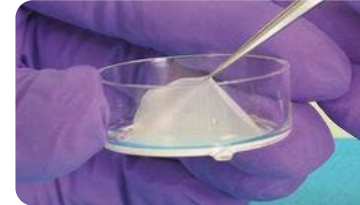
- Essais "In Chemico"
- BioAnalyse



Culture cellulaire

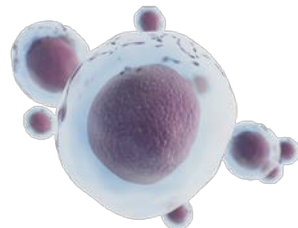


Tissus ou organes



Modèles de tissu reconstruits en 3D

- Peau
- Cornée
- Buccal
- Gingival
- Intestinal
- Pulmonaire
- Hépatique
- Vaginal
- ...

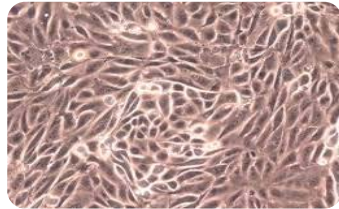


# Les modèles d'essais

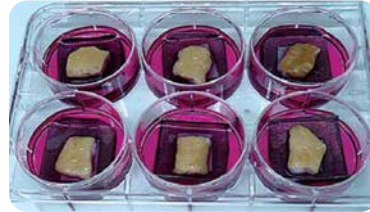
- Les modèles d'essai possibles sont divers
- Chaque type a ses propres limites et avantages



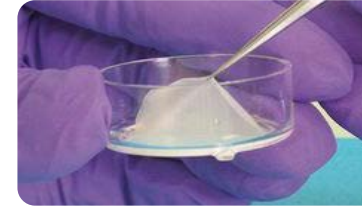
- Essais "In Chemico"
- BioAnalyse



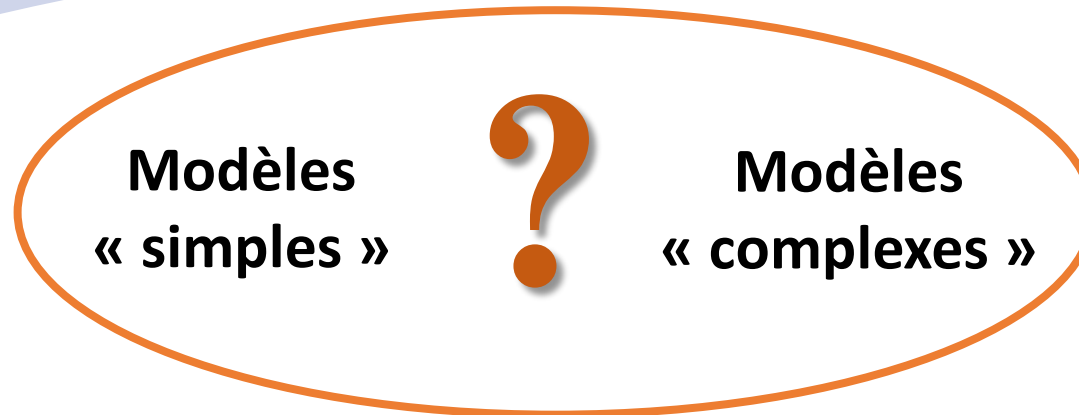
Culture cellulaire



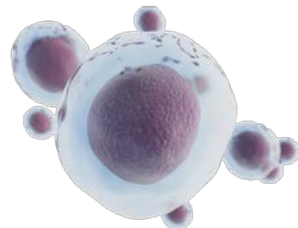
Tissus ou organes



Modèles de tissu  
reconstruits en 3D



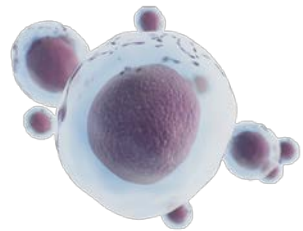
- Peau
- Cornée
- Buccal
- Gingival
- Intestinal
- Pulmonaire
- Hépatique
- Vaginal
- ...



# Limites des systèmes d'essai



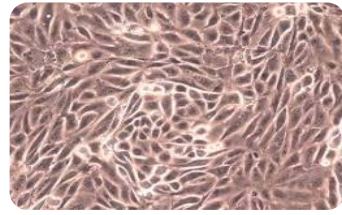
- Essais "In Chemico"
- BioAnalyse
  
- Peu physiologique ?
- Signification limitée ?



# Limites des systèmes d'essai

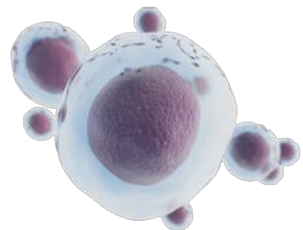


- Essais "In Chemico"
- BioAnalyse



Culture cellulaire

- Peu physiologique ?
- Signification limitée ?
- Lignée ?
- Humain ou non ?
- Sensibilité à la cytotoxicité ?
- Métaboliquement actif ?
- Dérive génétique (lignées) ...

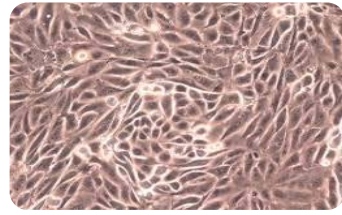




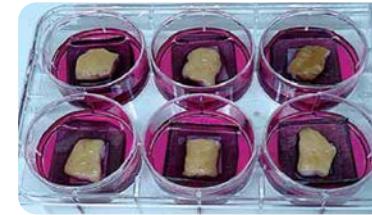
# Limites des systèmes d'essai



- Essais "In Chemico"
- BioAnalyse



Culture cellulaire

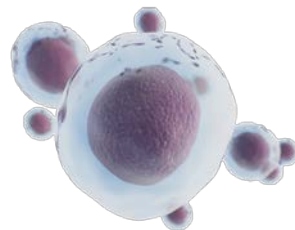


Tissus ou organes

- Peu physiologique ?
- Signification limitée ?

- Lignée ?
- Humain ou non ?
- Sensibilité à la cytotoxicité ?
- Métaboliquement actif ?
- Dérive génétique (lignées) ...

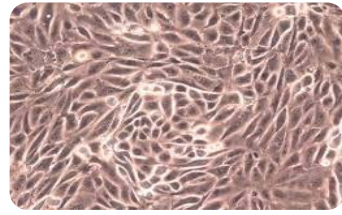
- Reproductibilité ?
- Fenêtre d'utilisation ?
- Origine ?
- Disponibilité ?



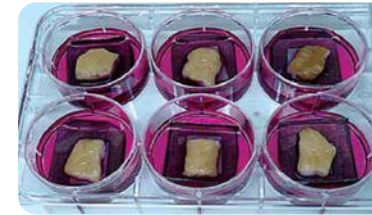
# Limites des systèmes d'essai



- Essais "In Chemico"
- BioAnalyse



Culture cellulaire

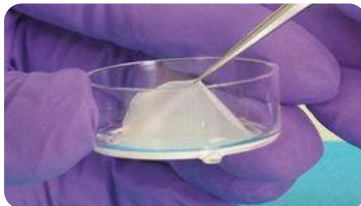


Tissus ou organes

- Peu physiologique ?
- Signification limitée ?

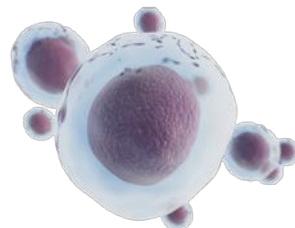
- Lignée ?
- Humain ou non ?
- Sensibilité à la cytotoxicité ?
- Métaboliquement actif ?
- Dérive génétique (lignées) ...

- Reproductibilité ?
- Fenêtre d'utilisation ?
- Origine ?
- Disponibilité ?



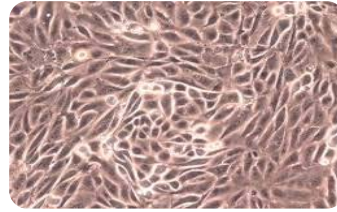
Modèles de tissu  
reconstruits en 3D

- Lignée ?
- Origine des cellules ?
- Caractérisation ?
- Métaboliquement actif ?
- Proliférant ?
- Inflammé ?





# Limites des systèmes d'essai

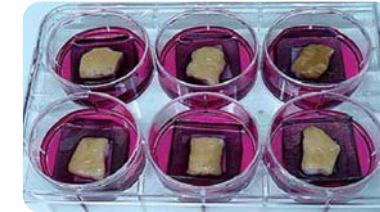


Culture cellulaire

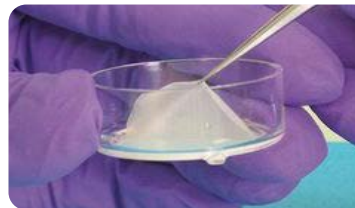


- Essais "In Chemico"
- BioAnalyse

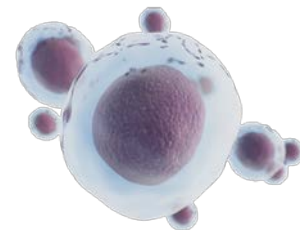
**Finalemment,  
les mêmes types de limites...**



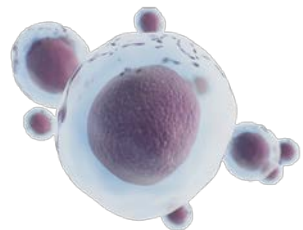
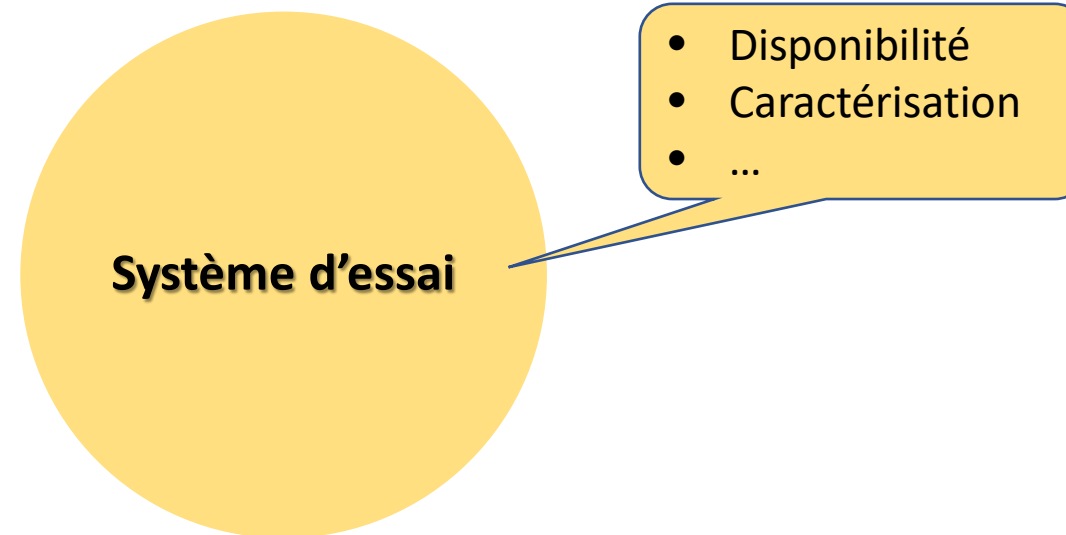
Tissus ou organes



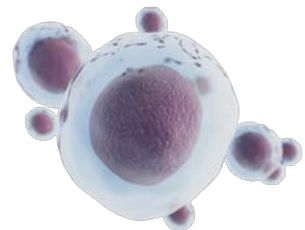
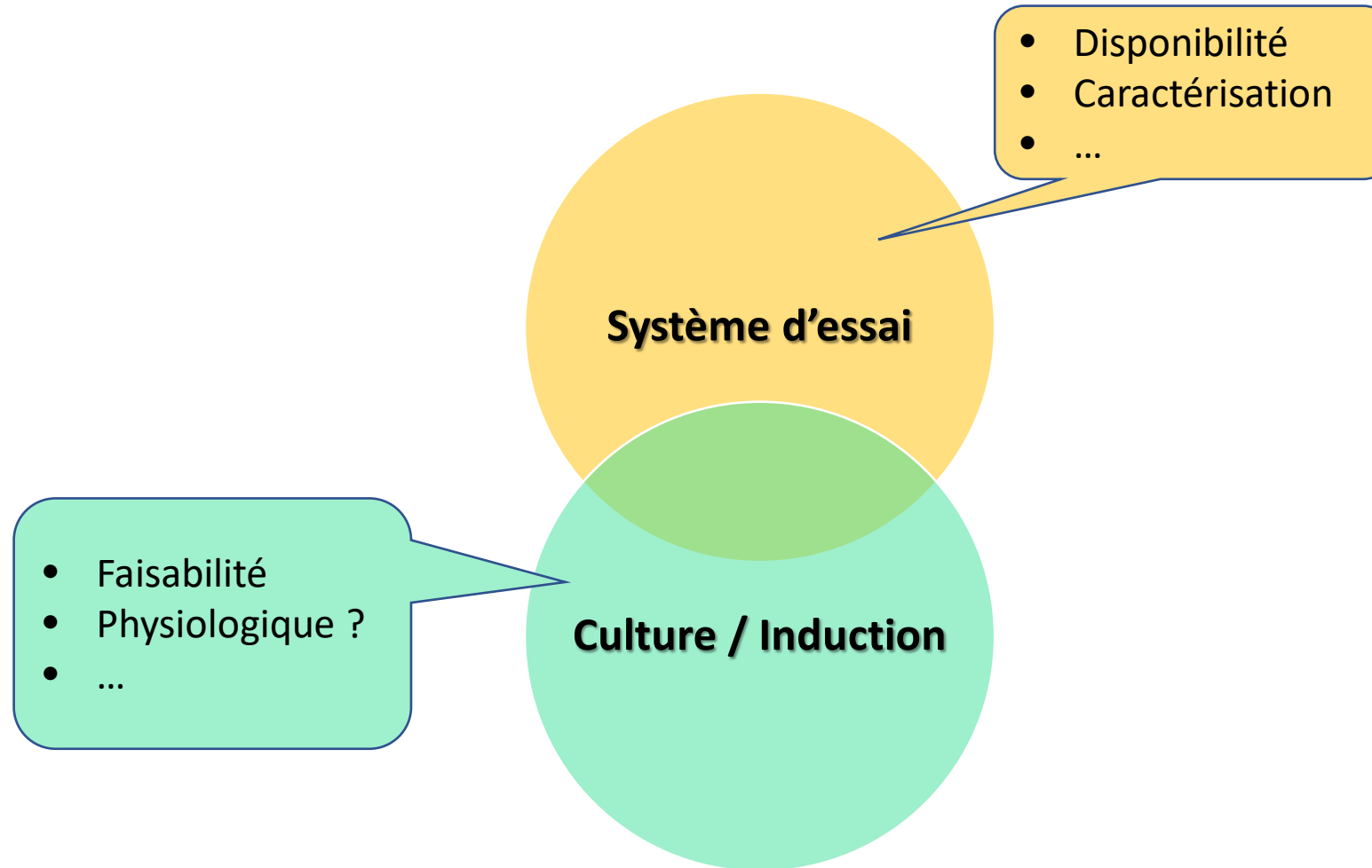
Modèles de tissu  
reconstruits en 3D



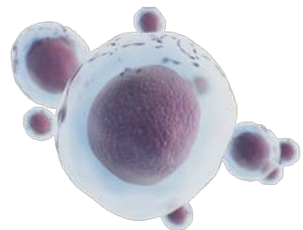
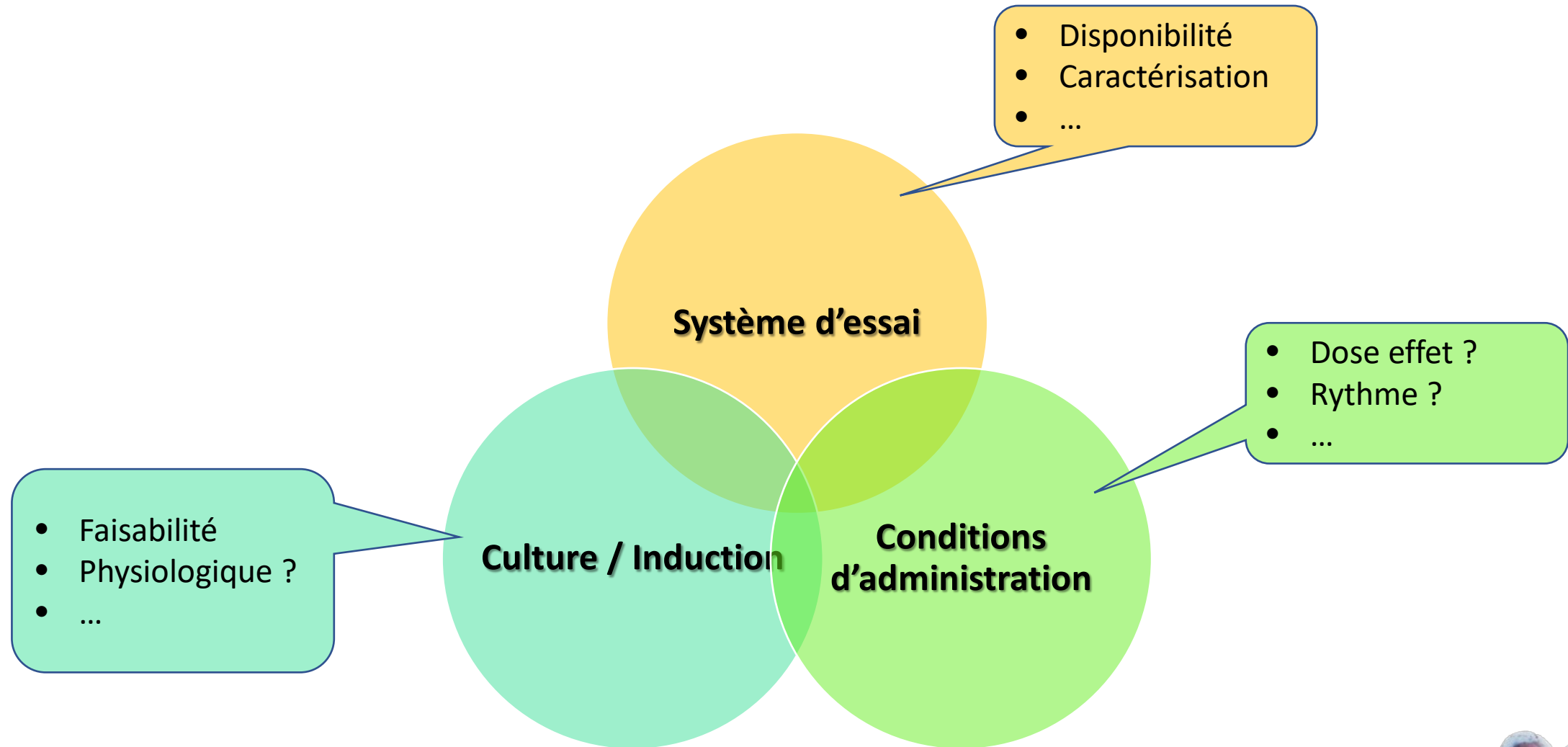
# Du système d'essai, à l'essai



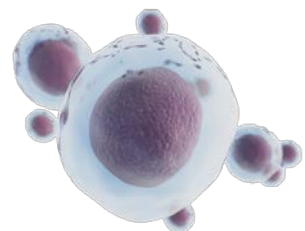
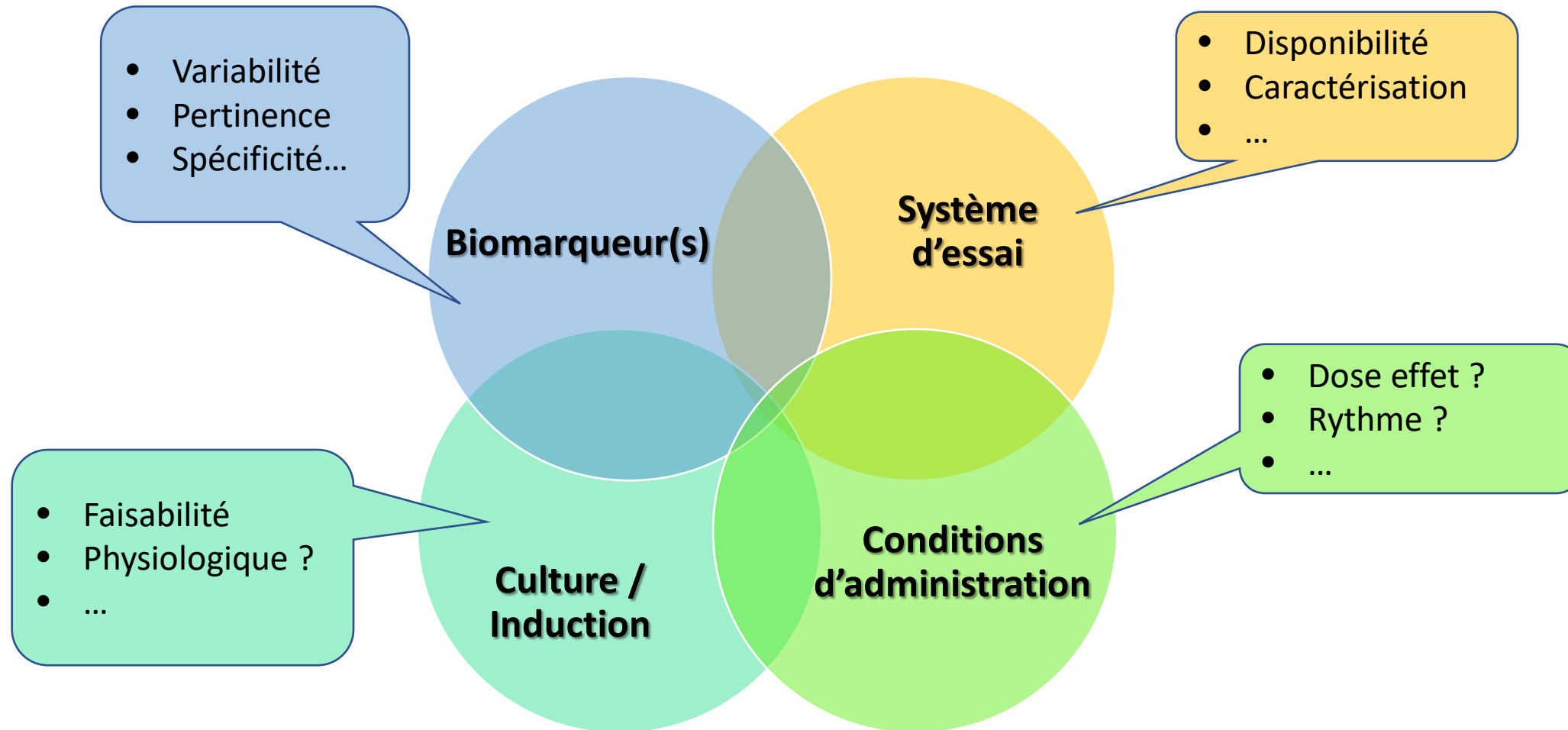
# Du système d'essai, à l'essai



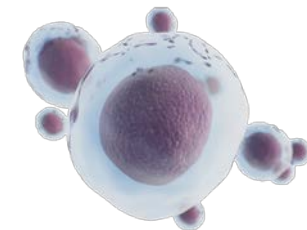
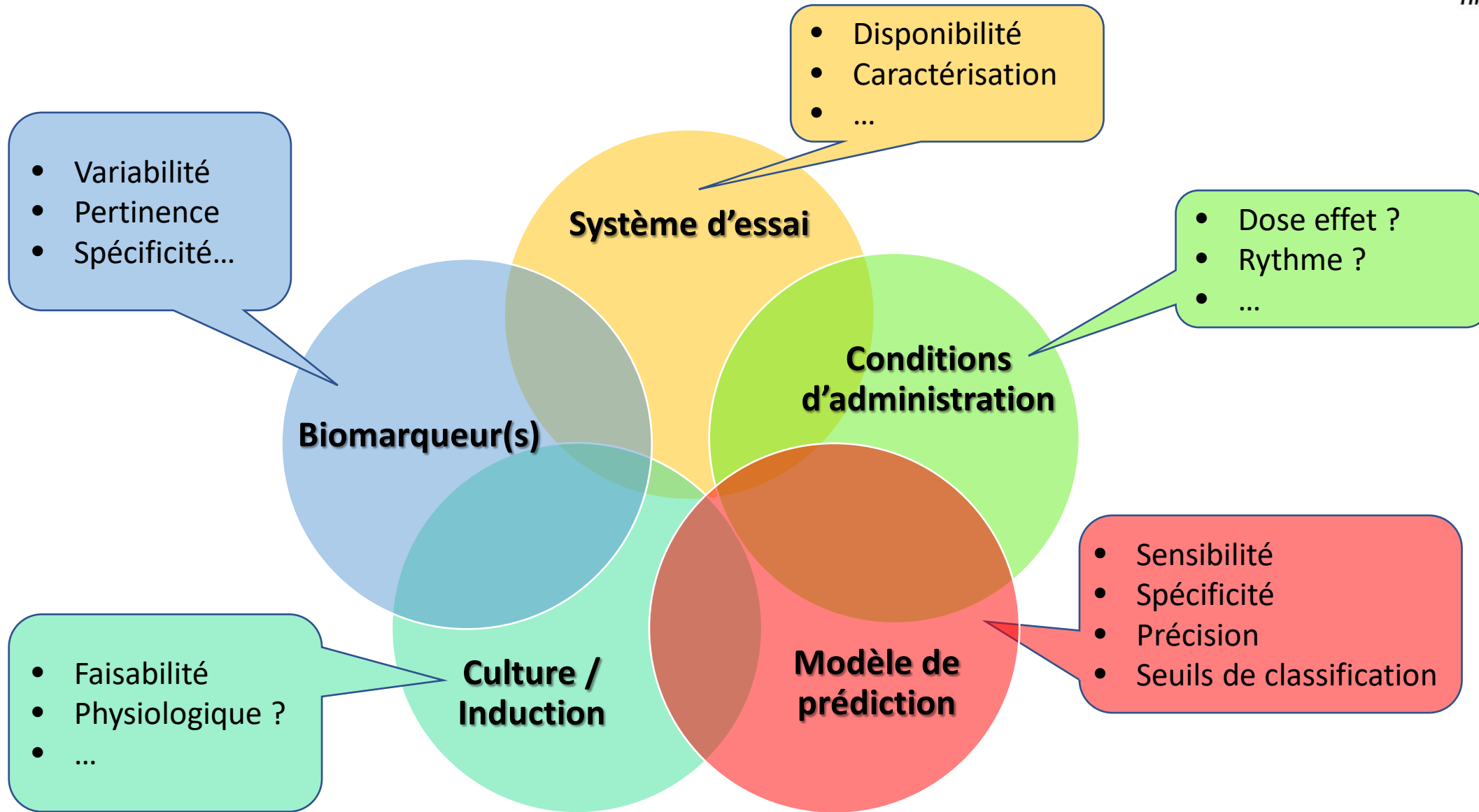
# Du système d'essai, à l'essai



# Du système d'essai, à l'essai

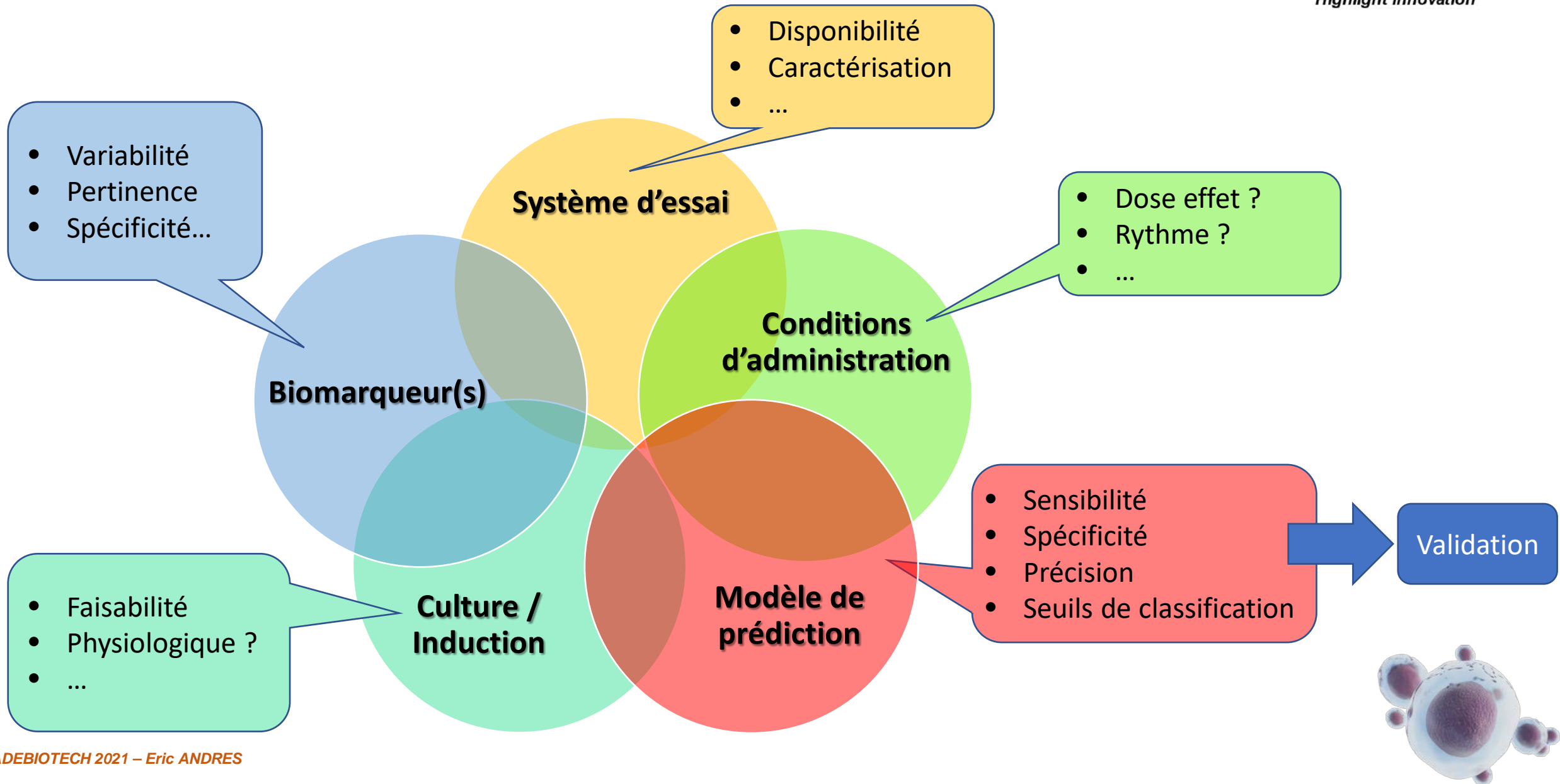


# Du système d'essai, à l'essai





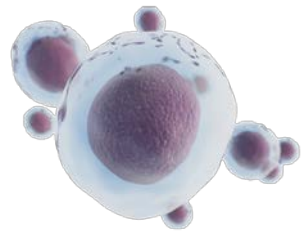
# Du système d'essai, à l'essai



# La place du système d'essai dans le test

- Un essai est la somme de nombreuses mises au point

**Le système d'essai est  
important...**

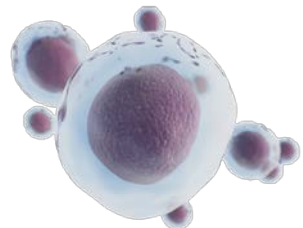


# La place du système d'essai dans le test

- **Un essai est la somme de nombreuses mises au point**

**Le système d'essai est  
important...**

**...mais l'usage que l'on en  
fait tout autant !**

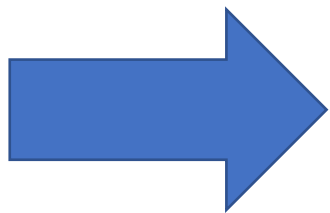


# La place du système d'essai dans le test

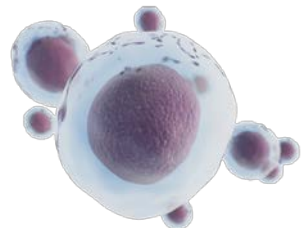
- **Un essai est la somme de nombreuses mises au point**

**Le système d'essai est  
important...**

**...mais l'usage que l'on en  
fait tout autant !**



**L'innovation se cache  
donc à tous les niveaux**

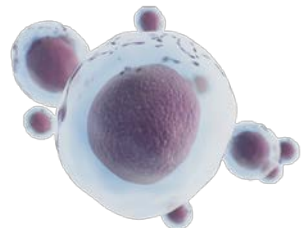


# L'épiderme reconstruit : un modèle versatile

- Réponse à un besoin de l'industrie cosmétique
- Mise au point
- Caractérisation
- Industrialisation
- Développement de test d'irritation / corrosion

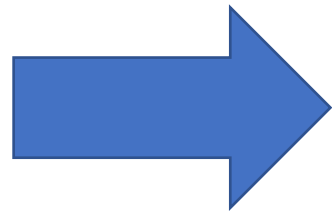
Suite ?

- Pharmacologie / Efficacité : Tests très variables selon le besoin
- Génotoxicité (test des micronoyaux) : Validation en cours ?
- Phototoxicité : Validation en cours ?
- Sensibilisation : Test SENSIL-18

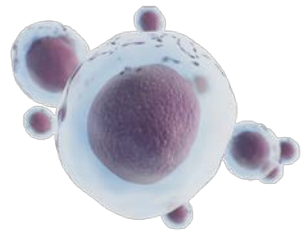


# Le modèle d'intestin reconstruit EpilIntestinal

- Mise au point
- Caractérisation
- Industrialisation
- ...

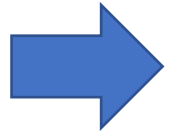


**Pour quel usage ?**





# EpilIntestinal : Bioéquivalence

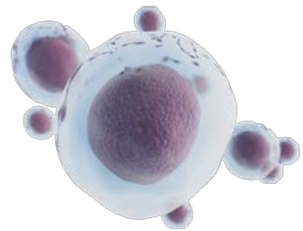


Pour quel  
usage ?



Absorption intestinale

\* Biopharmaceutics Classification System



# EpilIntestinal : Bioéquivalence

 Pour quel usage ?

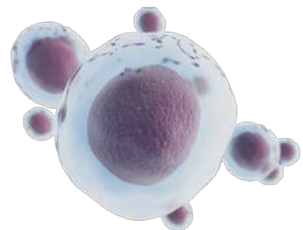


Absorption intestinal



BCS\* : promotion  
d'absorption et  
(bio)équivalence

\* Biopharmaceutics Classification System



# Epilntestinal : Bioéquivalence

➔ Pour quel usage ?



Absorption intestinal



BCS\* : promotion d'absorption et (bio)équivalence

*“The BCS-based biowaiver approach is intended to reduce the need for in vivo bioequivalence studies i.e., it can provide a surrogate for in vivo bioequivalence.”*

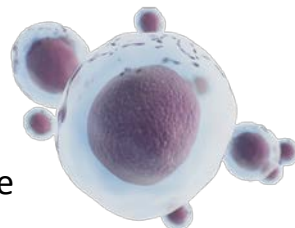
*ICH\*\* Harmonised guideline, BCS- Based Biowaivers M9 (Endorsed on 7 June 2018)*

- Supporté par l’OMS, la FDA, l’EMA et d’autres
  - Diminution des coûts de developement
  - Acilite l’accès au marché pour le génériques
  - Evite l’exposition inutile de volontaires sains

➔ Etude de toxicologie non-Clinique (BPL) qui remplace les étude cliniques pour les produit oraux à absorption immédiate

\* Biopharmaceutics Classification System

\*\* International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

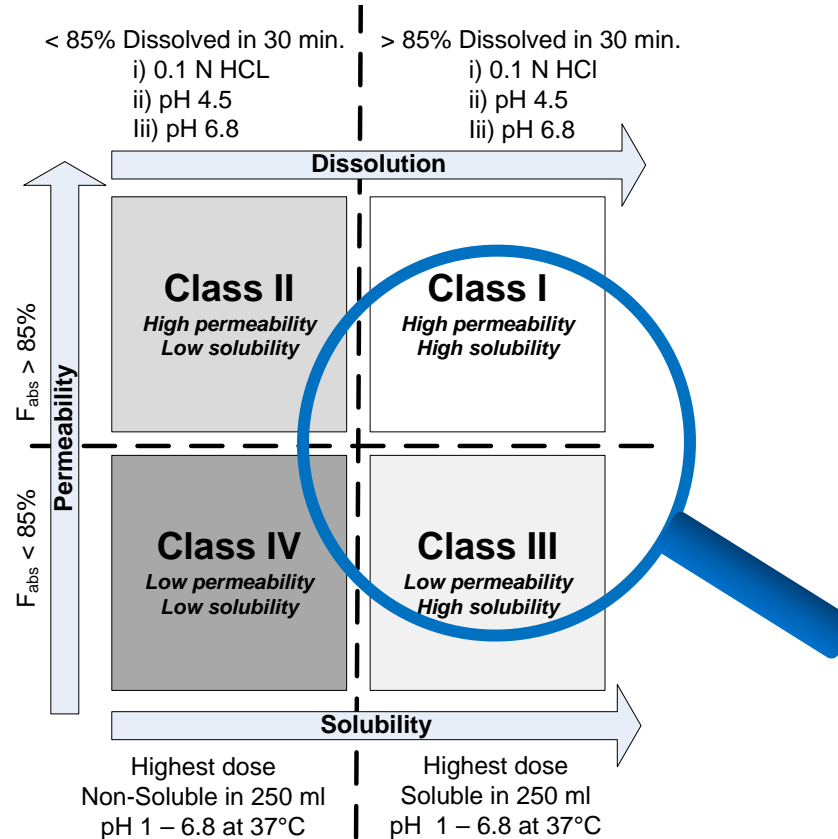


# EpIntestinal : Bioéquivalence

➔ Pour quel usage ?

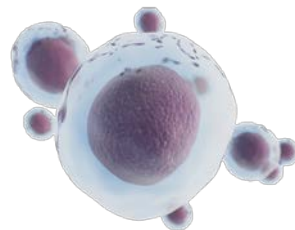
↓  
Absorption intestinal

↓  
BCS : promotion d'absorption et (bio)équivalence



- La bioéquivalence : uniquement pour les substances
- Class I : Haute perméation
- Class III : Faible perméation

➔ Qu'en est-il des formulations ?



# Epilntestinal : étude de bioéquivalence

## Objectif:

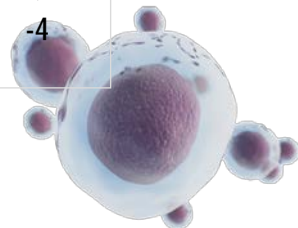
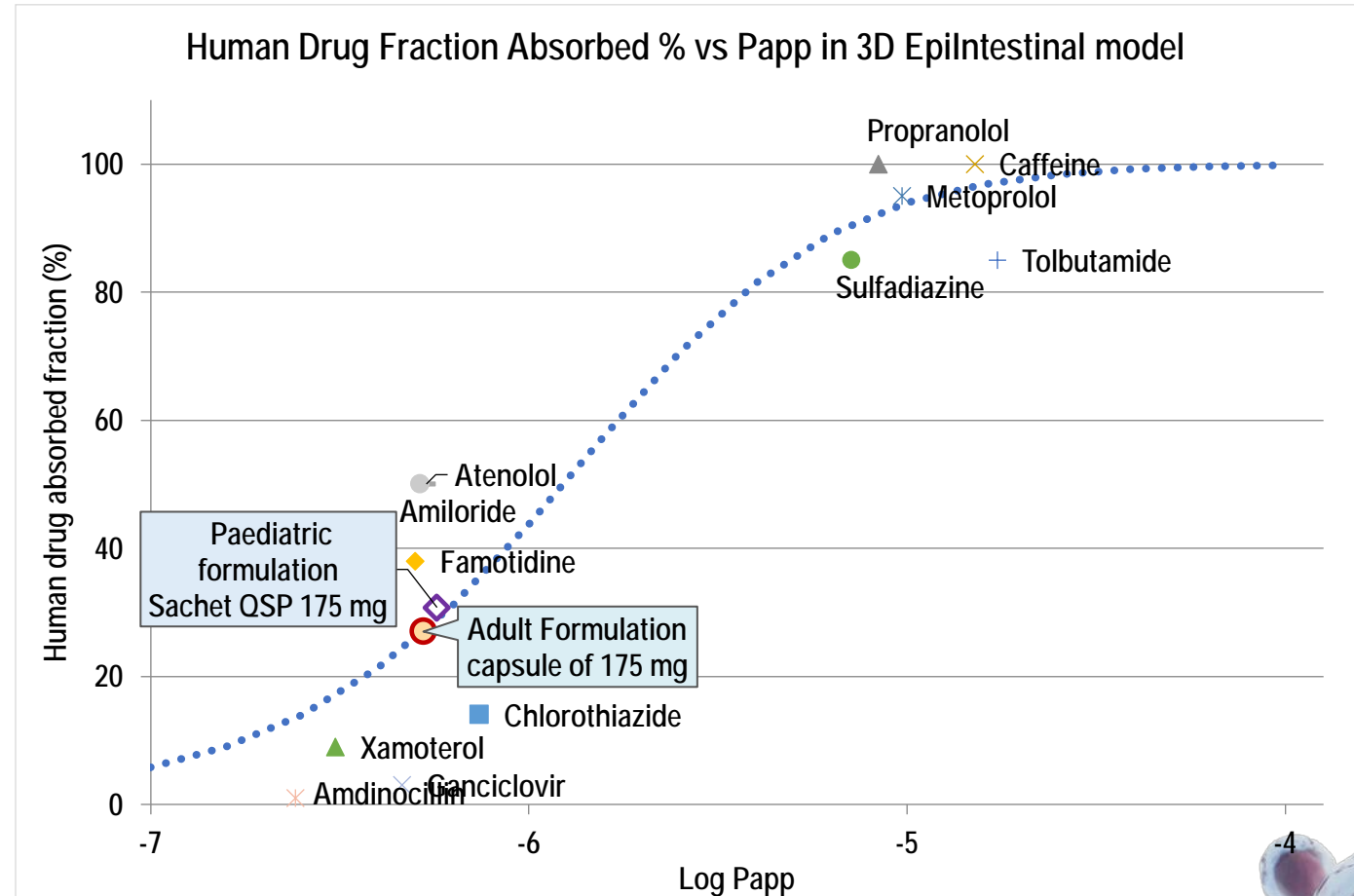
- Comparaison d'une formulation Adulte vs pédiatrique

## Synopsis:

- 3 essais indépendants
- Courbe de corrélation: 12 substances de référence

## Résultat:

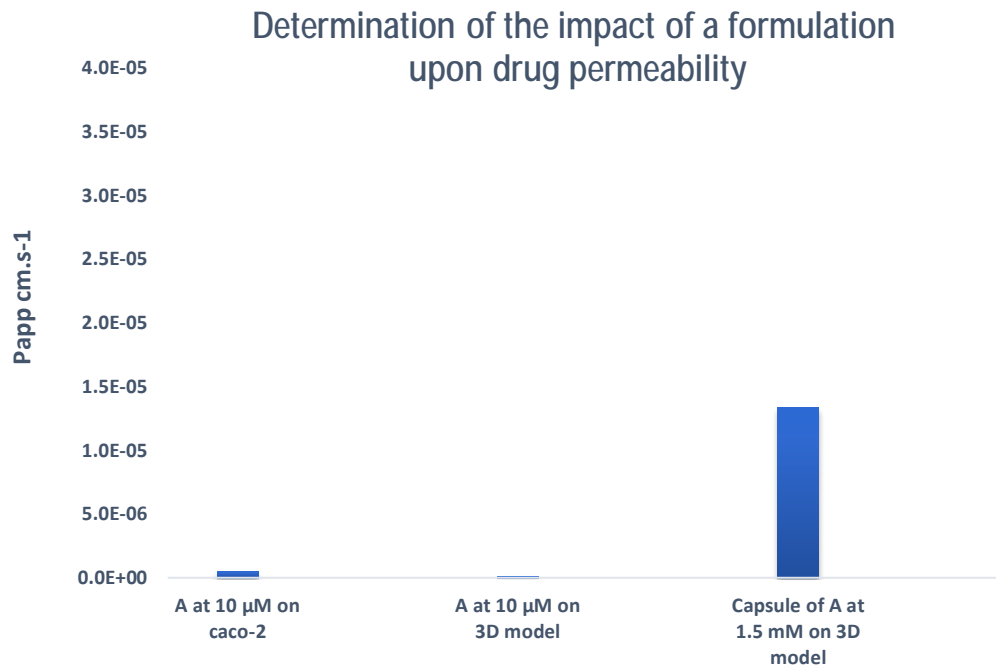
- Prédiction de la Fraction absorbée des 2 formes et comparaison sur la courbe de corrélation



# EpIntestinal : promotion d'absorption

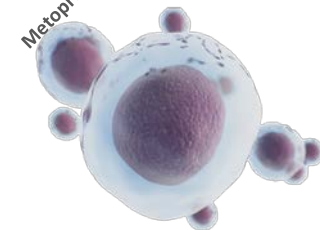
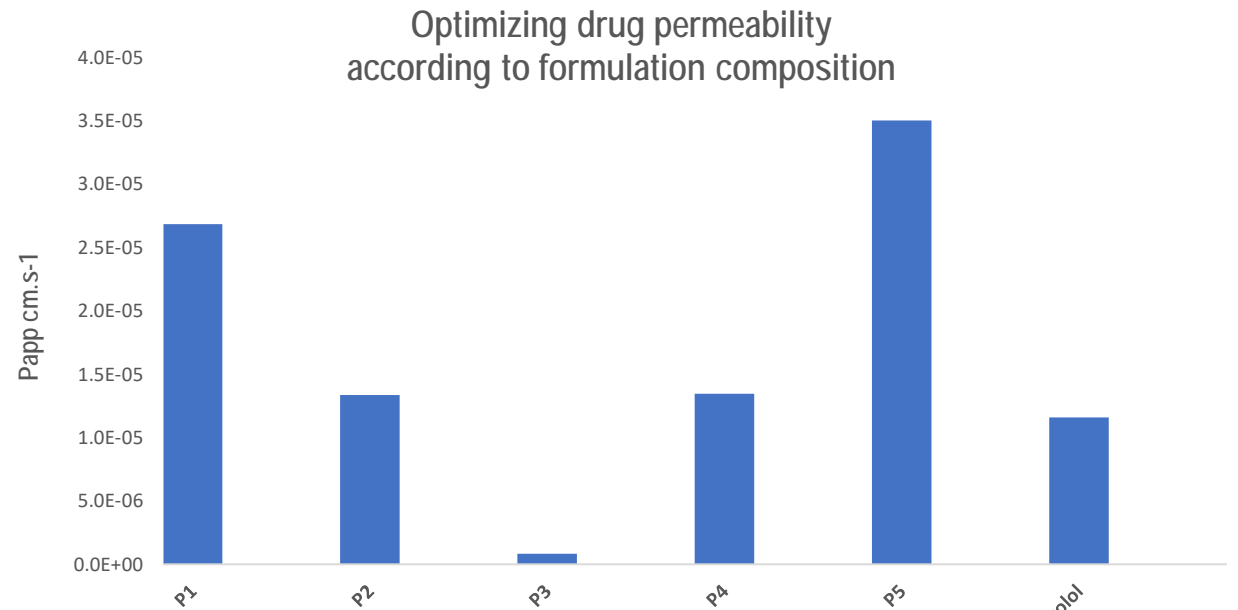
## Utilité du modèle :

prise en compte du phénomène d'efflux en conditions physiologiques



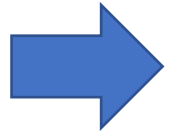
## Promotion d'absorption

Comparaison de 5 formulations pour ce qui est de leur effet sur l'absorption de la substance





# EpilIntestinal : Métabolisme



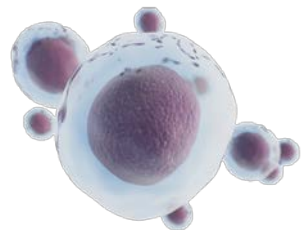
Pour quel  
usage ?



**Métabolisme:**

**Fraction absorbée combinée à la fraction  
métabolisée par les intestins**

**(Fa x Fg)**



# EpilIntestinal : Métabolisme

➔ Pour quel usage ?



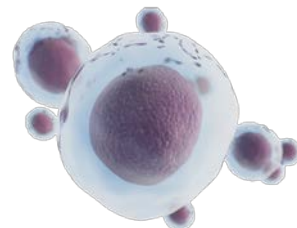
Métabolisme:

Fraction absorbée combinée à la fraction métabolisée par les intestins

( $F_a \times F_g$ )

## Comparaison Caco-2 / EpilIntestinal

Drug Substance	Caco-2 cells	3D Intestinal Model
•Solubility		
•Chemical Stability		
•Permeation	✓	✓
•Metabolism	+/-	✓
•Efflux transporters	✓	✓
•Uptake transporters	+/-	+/- ?
Drug Product		
•Drug Product dissolution rate		
•Impact of formulations upon $F_A$	X	✓



# EpIntestinal : Métabolisme

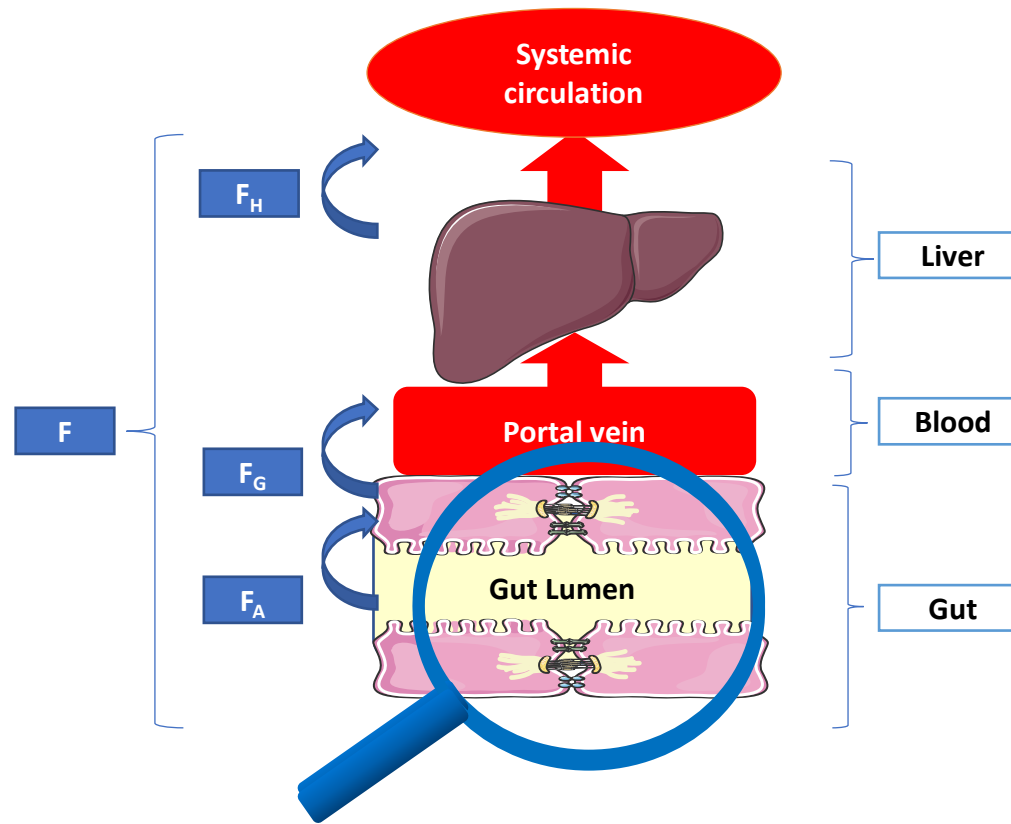
➔ Pour quel usage ?



Métabolisme:

Fraction absorbée combinée à la fraction métabolisée par les intestins

$(F_a \times F_g)$

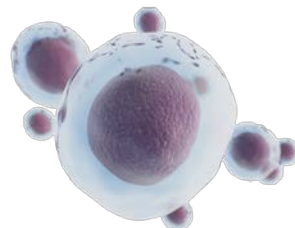


Objectif:

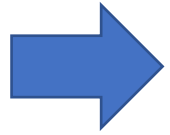
Prédiction de la bio disponibilité orale (F)

$$F = F_A * F_G * F_H$$

- $F_A$  = fraction absorbée de la lumière intestinale vers les entérocytes
- $F_G$  = fraction relarguée par les entérocytes vers la circulation après éventuelle métabolisation
- $F_H$  = fraction disponible après métabolisation par le foie



# Epilntestinal : prévention des effets indésirables

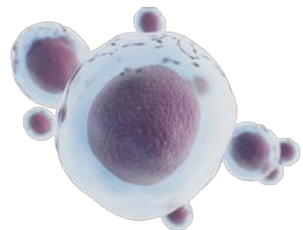


Pour quel  
usage ?

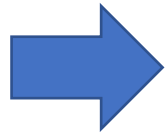


**Toxicologie: Prévention des diarrhées  
induites par un traitement**

**Un exemple d'essai basé sur une approche innovante  
des tissus reconstruits**



# Epilntestinal : prévention des effets indésirables



Pour quel usage ?



SOT | Society of Toxicology  
www.toxsci.oxfordjournals.org

TOXICOLOGICAL SCIENCES, 168(1), 2019, 3–17

doi: 10.1093/toxsci/kfy268

Advance Access Publication Date: October 26, 2018

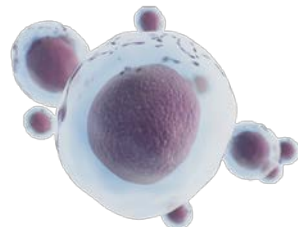
Research Article

## Human 3D Gastrointestinal Microtissue Barrier Function As a Predictor of Drug-Induced Diarrhea

Matthew F. Peters,<sup>\*,1</sup> Tim Landry,<sup>†</sup> Carmen Pin,<sup>‡</sup> Kim Maratea,<sup>\*</sup> Cortni Dick,<sup>\*</sup> Matthew P. Wagoner,<sup>\*,2</sup> Allison L. Choy,<sup>§</sup> Herb Barthlow,<sup>\*</sup> Deb Snow,<sup>\*</sup> Zachary Stevens,<sup>†</sup> Alex Armento,<sup>†</sup> Clay W. Scott,<sup>\*</sup> and Seyoum Ayeahunie<sup>†</sup>

<sup>\*</sup>Oncology Safety, Drug Safety and Metabolism, IMED Biotech Unit, AstraZeneca, Waltham, MA 02451; <sup>†</sup>MatTek Corporation, Ashland, Massachusetts 01721; <sup>‡</sup>Mechanistic Safety and ADME Sciences, Drug Safety and Metabolism, IMED Biotech Unit, AstraZeneca, Cambridge, CB4 0WG, UK; and <sup>§</sup>Science and Enabling Units IT, AstraZeneca, Waltham, MA 02451

**Toxicologie: Prévention des diarrhées induites par un traitement**



# Epilntestinal : prévention des effets indésirables

 Pour quel usage ?

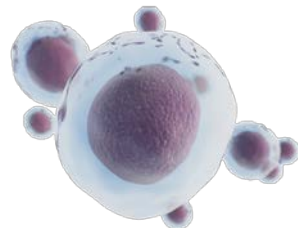


**Toxicologie:**  
**Prévention des**  
**diarrhées induites**  
**par un traitement**

## **Corrélation entre la TEER et l'induction d'effet indésirable**

- 30 molécules de référence testées
- Développement d'un protocole de culture
- Développement d'un modèle de prédiction
- Traitements répétés sur plus de 40 jours
- Evaluation des effets des posologies

- **Modèle Epilntestinal standard**
- **Protocole de culture / administration évolué (au plus près du traitement final)**
- **Biomarqueur très simple (TEER)**
- **Modèle de prédiction évolué:**
  - ✓ Prends en compte de nombreuses variables dans le traitement
  - ✓ Calibration sur 30 substances de référence
  - ✓ Corrélation excellente (83-84% de précision)





Merci à l'équipe d'Oroxcell...



...et merci pour votre attention !

