



# Groupe Francophone d'Hépatologie - Gastroentérologie et Nutrition Pédiatrique

## Caractérisation des organoïdes de côlon et mécanismes de carcinogénèse précoce chez des patients atteints de polypose adénomateuse familiale

Laborde Nolwenn, Quaranta Muriel, Bonnet Delphine, Breton Anne, Barange Karl, Vergnolle Nathalie :  
Unité de Gastroentérologie, Hépatologie, Nutrition, Diabétologie et Maladies Héréditaires du Métabol

**Contexte** : La polypose adénomateuse familiale (PAF) est liée à des mutations du gène APC (adenomatous polyposis coli) qui régule négativement la voie de signalisation Wnt. Elle conduit au développement d'un cancer colorectal dans 100% des cas avant 40 ans. La séquence carcinologique, formation des adénomes et évolution en adénocarcinome, est complexe et mal connue. Les modèles murins ne reflètent pas la physiopathologie humaine.

**Objectif** : Valider un modèle 3D organoïde humain d'étude de la PAF pour explorer les mécanismes précoces à l'origine de la formation des adénomes.

**Methodes**: Nous avons réalisé des cultures d'organoïdes humains issus de la culture de cryptes provenant de biopsies colorectales de patients avec une PAF, prélevées en zone adénomateuse ou non adénomateuse, et de patients contrôles. Les conditions de culture ont été modulées en déplaçant sélectivement le milieu en Wnt3a, R-Spondine 1 et Epidermal Growth Factor (EGF) pour étudier la formation des adénomes.

**Résultats** : A la différence des organoïdes issus de côlon normal (n=6), les organoïdes PAF (n=8) se cultivent indépendamment de Wnt3a mais ils restent dépendant de l'apport de R-spondine 1 et d'EGF. Ils sont hyperproliférants (augmentation du nombre de cellules Ki67+) et immatures (augmentation du marquage CD24/CD44) par rapport aux témoins. En outre, les organoïdes adénomateux sont de plus grande taille et présentent plus de bourgeonnements que les organoïdes non adénomateux, mimant ainsi la formation des cryptes aberrantes à l'origine du développement des adénomes. Les organoïdes adénomateux ont une dépendance accrue à l'absence d'EGF, avec une mortalité augmentée et une croissance diminuée. De plus, des résultats préliminaires d'expression génique, suggèrent un phénotype de cellules souches différent entre les zones adénomateuses et non adénomateuses.

**Conclusion**: Le modèle 3D d'organoïde PAF reproduit les grandes caractéristiques phénotypiques de la pathologie humaine et pourra permettre l'exploration des mécanismes précoces de carcinogénèse. L'EGF est un facteur clé pour le bourgeonnement des cryptes et la survie des organoïdes adénomateux. Une des perspectives d'exploitation de ce modèle serait le développement de traitements chimiopréventifs dans le but de ralentir le développement des adénomes chez les patients PAF.