

Organoïdes hépatiques humains comme modèle représentatif de tyrosinémie héréditaire de type 1 pour étudier l'efficacité des traitements et développer de nouvelles approches thérapeutiques

La Tyrosinémie Héréditaire de type 1 (HT1) est une maladie métabolique affectant le foie, causée par un défaut de l'enzyme FAH, entraînant l'accumulation de toxines et un risque élevé de cancer du foie (HCC). Actuellement, les patients doivent prendre quotidiennement un médicament, le NTBC, avec des effets secondaires significatifs et un régime strict. Mon projet vise à créer un modèle d'organoïde du foie humain à partir de cellules souches induites (iPSCs) pour mieux comprendre l'HT1 et explorer des thérapies géniques comme alternatives au NTBC.

Tout d'abord, nous avons généré des lignées de cellules souches à partir de patients atteints d'HT1 et les avons corrigées pour obtenir des contrôles sains. Ensuite, je généraï des organoïdes en combinant des cellules hépatiques, endothéliales et mésenchymateuses dérivées des iPSCs. Ces organoïdes imitent le microenvironnement du foie humain et permettent de refléter ses fonctions in vitro. Par ailleurs, nous étudions ces organoïdes pour évaluer les fonctions hépatiques et les dommages causés par la mutation FAH sous différentes conditions métaboliques. En parallèle, nous créons des organoïdes mosaïques avec des proportions variées de cellules corrigées et non corrigées, afin de déterminer le taux minimal de correction nécessaire pour prévenir les dommages au foie et le développement du cancer.

Ainsi, ce modèle nous permettra de mieux comprendre comment l'HT1 affecte le foie. En outre, il ouvrira la voie à des thérapies géniques potentielles qui pourraient remplacer le traitement quotidien par NTBC, améliorant ainsi la qualité de vie des patients. Enfin, ce projet aura un impact significatif, notamment au Québec où l'HT1 est plus fréquente, en réduisant la dépendance à un traitement quotidien lourd et en offrant de nouvelles perspectives de guérison pour les patients atteints de cette maladie rare.