



Centre de recherche
CHU Sainte-Justine

Le centre hospitalier
universitaire mère-enfant

Université 
de Montréal

Caractérisation des organoïdes hépatiques générés à partir des cellules souches pluripotentes induites (iPSC) obtenues des patients avec tyrosinémie

Équipe de recherche :

[Dr Massimiliano Paganelli](#)

Professeur adjoint de Pédiatrie - Université de Montréal Directeur, Laboratoire d'Hépatologie et
Thérapie cellulaire - Centre de recherche CHU Sainte-Justine

Axe : Maladies virales, immunitaires et cancers

Coordonnées :

m.paganelli@umontreal.ca

Description du projet :

La tyrosinémie de type 1 est une maladie rare consistant dans la déficience de l'enzyme fumaryl acetoacétate hydrolase (FAH). Sans traitement, la tyrosinémie provoque l'accumulation de substances toxiques menant à plus de 80% de mortalité chez les enfants avant l'âge de 2 ans. Le traitement avec l'herbicide NTBC permet de prévenir l'insuffisance hépatique, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire dans plus de 90% des patients, mais ne libère pas les patients des restrictions diététiques très lourdes. La tyrosinémie est beaucoup plus fréquente au Québec, et représente une preuve de concept parfaite pour l'utilisation de la thérapie cellulaire pour les maladies métaboliques du foie (mutation connue, modèle murin représentatif, avantage sélectif des cellules greffées, traitement efficace pour comparaison). Nous sommes capables de différencier les cellules iPS obtenues des patients avec tyrosinémie en hépatocytes in vitro. Nous travaillons actuellement sur la correction de la mutation du gène FAH par technologie CRISPR/Cas9. Ce projet a comme objectif d'utiliser les cellules iPS des patients tyrosinémique après correction de la mutation pour générer un organoïde hépatique fonctionnel à transplanter dans le modèle murin FRG (tyrosinémique et immunosupprimé). L'objectif à long terme est de générer un foie avec les cellules souches corrigées des patients à utiliser pour transplantation autologue. Nous utiliserons des cellules iPS précédemment caractérisées (avec la mutation du gène FAH corrigée par CRISPR/Cas9). Ces cellules seront différenciées in vitro en endoderme hépatique par supplémentation séquentielle de différents facteurs de croissance. Elles seront ensuite mises en culture avec des cellules endothéliales et mésenchymateuses précédemment différenciées à partir de la même population de cellules iPS corrigées. Les trois types cellulaires seront cultivés dans un milieu de différenciation apte à favoriser leur organisation dans un bourgeon hépatique. L'organisation tridimensionnelle des cellules dans l'organoïde hépatique



Centre de recherche
CHU Sainte-Justine

Le centre hospitalier
universitaire mère-enfant

Université 
de Montréal

résultant, la formation des vaisseaux et des canaux biliaires et la différenciation des hépatocytes seront évalués à différents moments dans le temps par analyse histologique, immunofluorescence, analyse de l'expression génique et tests fonctionnels.

Mots clés :

Tyrosinémie, hépatocyte, insuffisance hépatique, cellule souche et thérapie cellulaire.

« Le genre masculin est utilisé sans discrimination et dans le seul but d'alléger le texte. »