

Modélisation des relations stroma-épithélium lors des pathologies intestinales

Audrey FERRAND

Institut de Recherche en Santé Digestive

Le débat sur l'origine des cellules souches tumorales (CST) intestinales reste ouvert. Cependant, 2 populations de cellules souches situées dans la crypte intestinale (CSI) seraient susceptibles de devenir des cellules initiateuses de cancer (CIC): Les cellules cylindriques à la base des cryptes (CBC) et des cellules '+4' situées à environ 4 cellules de la base de la crypte. Ces observations ont été faites sur des modèles de souris transgéniques, or les modèles murins ne sont pas relevant de la pathologie humaine, les tumeurs se développant principalement dans l'intestin grêle et non dans le colon comme chez l'homme. Jusqu'à présent, aucune caractérisation de l'évolution supposée d'une cellule souche de la crypte normale vers un phénotype de cellule initiateuse de cancer n'a été décrite dans un modèle humain.

Le phénotype et le devenir des CSI est sous le contrôle de leur niche à laquelle participent les fibroblastes gainant/entourant la crypte colorectale. Lors d'altérations du stroma dues à l'inflammation ou un traitement, les fibroblastes sont activés et sécrètent différents facteurs qu'en condition physiologique modifiant la niche des CSI. Notre hypothèse est que ces fibroblastes 'activés', en modifiant la niche des CSI, favorisent l'acquisition d'un phénotype de cellules initiateuses de cancer par les CSI. En collaboration avec des cliniciens et des physiciens, nous sommes en train de modéliser les contraintes mécaniques et biologiques et caractériser les événements cellulaires et moléculaires pouvant intervenir entre les cellules souches intestinales et les fibroblastes.

Afin d'avancer dans la compréhension de nos modèles, nous souhaitons mettre en place une modélisation numérique et mathématique de nos modèles d'études (culture 3D d'organoides, crypte intestinale en 3D).