

THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : Biologie Cellulaire, Biologie du développement

Par

Lola BONNEAU

Étude des mécanismes de régionalisation au cours du développement intestinal et colique humain

Thèse présentée et soutenue Nantes, le 06 octobre 2026

Unité de recherche : Inserm U1235 - TENS

Rapporteurs avant soutenance :

Audrey FERRAND CR HDR – I2MC / Inserm U1297 (Toulouse)
Benoit SORRE CR HDR – PCC / UMR 168, Institut Curie (Paris)

Composition du Jury :

Président :

Examineurs : Émilie DUCHALAIS
Delphine DELACOUR

PUPH HDR – CHU de Nantes / Inserm U1235 (Nantes)
DR HDR – IBDM / UMR 7288 (Marseille)

Dir. de thèse : Malvyne ROLLI-DERKINDEREN
Co-dir. de thèse : Maxime MAHE

DR HDR – TENS / Inserm U1235 (Nantes)
CR – TENS / Inserm U1235 (Nantes)

Titre : Étude des mécanismes de régionalisation au cours du développement intestinal et colique humain

Mots clés : Côlon ; Humain ; Développement ; Régionalisation ; Organoïdes intestinaux et coliques dérivés d'hiPSCs

Résumé : Le tube digestif est un organe hautement compartimenté dont les différents segments, en particulier l'intestin grêle et le côlon, présentent des fonctions physiologiques spécifiques. Cette régionalisation est établie très précocement au cours du développement embryonnaire et conduit à l'acquisition d'identités moléculaires, cellulaires et fonctionnelles distinctes le long de l'axe rostro-caudal. Si plusieurs voies de signalisation impliquées dans ce processus sont aujourd'hui bien décrites, les mécanismes moléculaires qui gouvernent l'établissement et le maintien de ces identités chez l'Homme, notamment dans le côlon, demeurent encore incomplètement élucidés, alors même que cette organisation régionale conditionne la susceptibilité à de nombreuses pathologies, qu'elles soient développementales ou acquises à l'âge adulte. Dans ce contexte, cette thèse s'appuie sur des organoïdes intestinaux et coliques dérivés

de cellules souches pluripotentes induites humaines (hiPSCs) afin d'étudier les programmes géniques impliqués dans la régionalisation du tube digestif. Grâce à des analyses transcriptomiques intégrant des organoïdes, des tissus fœtaux et des tissus adultes de l'intestin grêle et du côlon, ce travail a permis de mettre en évidence des signatures moléculaires spécifiques de ces régions ainsi que plusieurs facteurs de transcription associés à l'identité colique. Parmi eux, le facteur de transcription Paired-like homeodomain transcription factor 2 (PITX2) a été identifié comme un nouvel acteur potentiel du développement colique humain. Ces travaux soulignent l'intérêt des modèles organoïdes pour mieux comprendre les mécanismes de régionalisation du tube digestif humain et ouvrent de nouvelles perspectives pour l'étude des pathologies digestives régionalisées.

Title : Regionalization Mechanisms During Human Intestinal and Colonic Development

Keywords : Colon ; Human ; Development ; Regionalization ; hiPSC-derived intestinal and colonic organoids

Abstract : The gastrointestinal tract is a highly compartmentalized organ in which distinct segments, particularly the small intestine and colon, display specialized physiological functions. This regionalization is established very early during embryonic development and leads to the acquisition of distinct molecular, cellular, and functional identities along the rostro-caudal axis. Although several signaling pathways involved in this process have been extensively characterized, the molecular mechanisms governing the establishment and maintenance of regional identities in humans, particularly within the colon, remain incompletely understood. This is of particular importance since regional organization contributes to the susceptibility to numerous diseases, including developmental disorders and pathologies acquired during adulthood. In this context, this thesis relies on human induced

pluripotent stem cell (hiPSC)-derived intestinal and colonic organoids to investigate the gene programs underlying gastrointestinal regionalization. Through transcriptomic analyses integrating organoids with fetal and adult small intestinal and colonic tissues, this work identified region-specific molecular signatures as well as several transcription factors associated with colonic identity. Among these candidates, the transcription factor Paired-like homeodomain transcription factor 2 (PITX2) was identified as a potential novel actor of human colonic development. Overall, these findings highlight the relevance of organoid models to decipher the mechanisms governing human gastrointestinal regionalization and provide new perspectives for the study of region-specific digestive diseases.