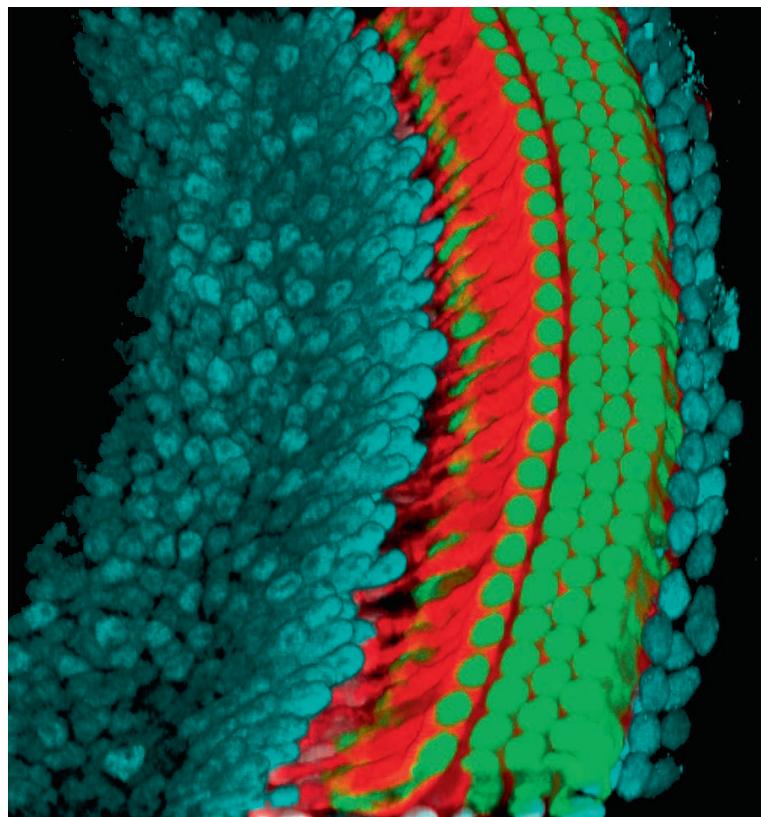


À UN CIL DE LA RÉGÉNÉRATION

Les cellules de soutien, plus proches voisines des cellules ciliées internes, peuvent se régénérer ! C'est ce qu'ont découvert des chercheurs de l'université Harvard chez des rongeurs. Toutefois, cette capacité est perdue une fois l'organe de Corti fonctionnel. Le professeur Azel Zine, directeur de l'équipe « Cellules souches et thérapeutiques expérimentales de la surdité neurosensorielle » au sein du LNIA à Marseille et coordinateur national du projet européen Otostem, nous explique la portée de cette découverte, ainsi que les limites de cette voie de recherche.

PAR BRUNO SCALA
bruno.scala@edpsante.fr



© Guoqiang Wan

Vue microscopique de la cochlée d'une jeune souris, montrant les cellules phalangiennes internes et les cellules de bordures internes en rouge, les noyaux des autres cellules de soutien en bleu et les cellules ciliées en vert.

La publication

C'est une découverte importante dans le domaine de la thérapie génique liée à l'audition. Une équipe de chercheurs menée par Gabriel Corfas, de l'université Harvard (États-Unis), vient de découvrir que les cellules de soutien des cellules ciliées internes de la cochlée sont capables de se régénérer entièrement, avant la mise en fonction du système auditif.

C'est presque par hasard que les scientifiques ont réalisé cette découverte à laquelle ils ne s'attendaient pas. Afin de connaître le rôle de deux types de cellules de soutien (les cellules phalangiennes internes et les cellules de bordures internes) sur le fonctionnement de l'organe de Corti, ils ont procédé à leur ablation *in vivo* chez des souris nouvellement nées. Mais après l'ablation, les cellules de soutien se sont régénérées entièrement, et

aucun dommage n'a été noté par la suite sur le fonctionnement de l'organe de Corti, que ce soit au niveau du ganglion spiral ou des innervations afférentes. Ainsi, aucun impact n'a été noté sur la qualité de l'audition des rongeurs.

D'après les observations des chercheurs, le processus de régénération des cellules de soutien ne repose pas sur une prolifération des cellules de soutien voisines, mais sur une transdifférenciation des cellules de l'organe de Kölliker, qui se trouvent à proximité des cellules de soutien. Celles-ci migreraient vers l'emplacement des cellules de soutien où elles suivraient une transdifférenciation les amenant à ressembler à des cellules de soutien, des points de vue moléculaire et morphologique.

En poursuivant leurs explorations, les chercheurs ont montré qu'à l'inverse, si l'ablation est réalisée après le moment où l'organe de Corti devient fonctionnel, les cellules de soutien ne se régénèrent pas. Ainsi, la capacité de régénération de ces deux types de cellules de soutien est perdue au bout de deux semaines de vie de la souris. De plus, une fois ces cellules supprimées, les chercheurs ont observé une perte de fonctionnalité des cellules ciliées internes qui se traduit par une perte d'audition aux fréquences concernées. Les tests ABR réalisés sur les souris adultes montraient une perte importante, atteignant 40 à 50 dB dans les fréquences comprises entre 10 et 20 kHz.

Ces travaux ouvrent la voie à de nouvelles stratégies visant à régénérer les cellules de la cochlée.



Le professeur Azel Zine, directeur de l'équipe « Cellules souches et thérapeutiques expérimentales de la surdité neurosensorielle » au sein du Laboratoire des neurosciences intégratives et adaptatives (université Aix-Marseille).

© DR

Quelles sont les dernières avancées en termes de recherche sur la régénération des cellules ciliées ? Quels sont les défis en cours ?

Deux types de recherches ont livré des résultats enthousiasmants sur l'oreille interne du rongeur, reposant sur des stratégies génétique et cellulaire. On sait maintenant incorporer des gènes (comme le gène *Atoh1*) ou des morceaux d'ADN à des virus pour les introduire dans l'oreille interne, afin d'exprimer une protéine essentielle pour la différenciation initiale des cellules ciliées. Des résultats de plusieurs laboratoires à travers le monde ont montré une possibilité de régénération des cellules ciliées chez le rongeur via cette stratégie. Quoique « extraordinaire », son efficacité reste circonscrite autour la période néonatale de la souris. Pour un futur espoir d'extrapolation chez l'homme, un défi, entre autres, serait de trouver des virus non toxiques ou des vecteurs synthétiques afin d'éviter la réaction immunitaire et le rejet par l'organisme.

Autre espoir, la thérapie cellulaire. Une équipe de l'université de Sheffield a réussi à produire *in vitro*, à partir des cellules souches embryonnaires humaines, des cellules ayant des caractéristiques des cellules progénitrices de la cochlée. Une fois greffée dans l'oreille interne de gerbille, préalablement rendue sourde par application d'une drogue qui cause la perte des neurones auditifs, ces cellules se différencient en neurones auditifs et la transmission auditive redevient fonctionnelle. Les chercheurs ont remarqué qu'au bout de deux mois post-greffe, le rongeur retrouvait en moyenne 46 % de son audition. L'équipe du CNRS que je dirige au LNIA (Laboratoire des neurosciences intégratives et adaptatives) à Marseille travaille d'ailleurs sur cette stratégie, en étroite collaboration avec le consortium européen Otostem. Là encore, il faudra trouver une nouvelle approche, moins invasive et qui pourrait délivrer des cellules ou des virus dans la cochlée sans endommager l'oreille interne, très fragile et difficile d'accès chez l'homme.

En quoi ces travaux représentent-ils une piste intéressante pour la restauration de l'audition via la thérapie génique ?

Ces travaux corroborent les pistes de restauration de l'audition via la thérapie génique. Mais, comme souligné plus haut, l'efficacité est partielle car cette technique se limite à la régénération des cellules de soutien et à la période néonatale du développement de la souris. En revanche, si l'ablation génétique des cellules de soutien est effectuée plus tard, aucune régénération n'est observée chez

Questions au professeur Azel Zine

l'animal adulte. Aussi, cette capacité de restaurer une audition partielle chez le rongeur est présente juste après la naissance, mais s'amenuise avec l'âge. En outre, cette technique est complexe. Une piste à explorer suivant le même modèle serait de tester si l'invalidation d'un gène crucial pour le maintien et la survie des cellules ciliées serait suivie par une régénération de ces cellules ciliées et une récupération fonctionnelle chez la souris adulte.

Qu'est-ce qui fait que les cellules ciliées ne peuvent pas se régénérer, tandis que les cellules de soutien le peuvent ?

Au cours de l'embryogenèse les deux types des cellules (cellules ciliées et de support) de l'organe de Corti dérivent des cellules précurseurs de l'organe de Kölliker. Mais les cellules ciliées suivent davantage de maturations structurales et physiologiques complexes après la naissance, en rapport avec leur spécialisation en cellules sensorielles auditives. En outre, la régénération des cellules ciliées est beaucoup plus complexe et insatisfaisante car elles sont en première ligne face aux agressions endogènes (mutations génétiques, malformations, vieillissement) et exogènes (bruit, médicaments ototoxiques, infections...).

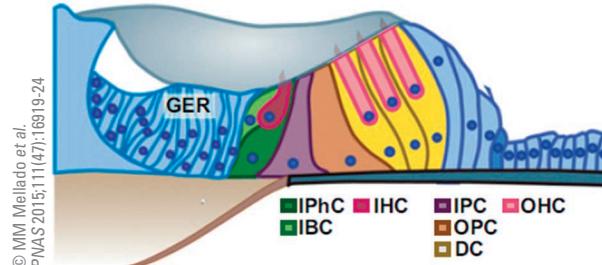


Schéma de l'organe de Corti, montrant les cellules phalangiennes internes (IPhC), les cellules de bordures internes (IBC), les cellules de Deiters (DC), les cellules piliers internes (IPC) et externes (OPC) et les cellules ciliées internes (IHC) et externes (OHC).

Comment se fait-il que les mammifères aient perdu cette capacité de régénération des cellules ciliées, alors que cela paraît absurde du point de vue de l'évolution ?

Chez les vertébrés à sang froid, poissons et batraciens notamment, les cellules ciliées de l'oreille interne ont la capacité de proliférer toute la vie. Ce n'est pas le cas chez les mammifères. Au cours de l'évolution phylogénétique de l'oreille interne, beaucoup de perfectionnements structuraux (cellules ciliées internes, externes, sept types de cellules de soutien...) et fonctionnels (gamme de fréquences audibles, sélectivité fréquentielle...) se sont produits chez le mammifère, mais pas chez les vertébrés inférieurs. Le prix de cette sophistication a été la perte de la capacité de régénération des cellules sensorielles de la cochlée.

RÉFÉRENCE

MM Mellado Lagarde et al. Spontaneous regeneration of cochlear supporting cells after neonatal ablation ensures hearing in the adult mouse. PNAS. 2015;111(47):16919-24.