

# CONSORTIUM OTOSTEM : LES CELLULES SOUCHES, UN ESPOIR POUR LES THÉRAPIES NOVATRICES DES TROUBLES DE L'OREILLE INTERNE

Une dizaine de collaborateurs européens et américains sont réunis au sein du consortium Otostem, projet unique international, pour la recherche sur les futures thérapies de l'oreille interne. Ces équipes travaillent sur des cellules souches, embryonnaires et adultes, qui seront utilisées dans le cadre d'une thérapie cellulaire pour remédier aux surdités neurosensorielles. Rencontre avec Azel ZINE, Professeur à l'université de Montpellier et responsable de l'équipe de recherche sur « les cellules souches et la régénération neurosensorielle » au sein du Laboratoire de Neurosciences Intégratives et Adaptatives, UMR CNRS 7260 à Marseille, partenaire français du consortium.



© DR

PROPOS RECUEILLIS PAR FLORENCE BOZEC  
florence.bozec@gmail.com

## **Audiology infos : Pouvez-vous nous présenter Otostem ?**

**AZ :** Otostem est un consortium international de recherche sur les futures thérapies de l'oreille interne. Dans les cas de surdité neurosensorielle, l'atteinte cochléaire est souvent liée à la perte irréversible des cellules ciliées. L'objectif est d'explorer la piste des cellules souches pour la régénération ou le renouvellement de ces cellules ciliées afin de remédier à la perte de la fonction auditive, notamment dans le cadre d'une thérapie cellulaire. La recherche sur les cellules souches humaines pour remédier aux surdités neurosensorielles est un projet unique. Le projet regroupe dix collaborateurs au total, provenant de laboratoires académiques européens (France, Allemagne, Royaume-Uni, Suisse) et américains, affiliés aux universités Stanford et Harvard, ainsi que de deux sociétés de biotechnologies spécialistes des troubles de l'oreille interne (Acousia et Audion). Le groupe de

recherche sur « les cellules souches et la régénération neurosensorielle dans l'oreille interne », que je dirige au sein de l'UMR 7260 (CNRS/AMU) travaille sur des modèles de cultures des cellules souches pluripotentes humaines et leur différenciation en progéniteurs sensoriels de l'oreille interne, est l'unique partenaire français du consortium. Otostem est né dans le cadre du 7<sup>e</sup> programme cadre européen de recherche et de développement technologique (FP7-HEALTH-2013-INNOVATION) et a été classé en première place (*ex aequo* avec deux autres projets) parmi les 107 dossiers soumis suite à un appel à projet lancé en 2012.

## **AI : Comment s'organisent les équipes ?**

**AZ :** Nous travaillons ensemble depuis plus de dix ans et ce projet s'inscrit dans une suite logique de collaboration : la recherche d'une thérapie pour les surdités neurosensorielles. Chaque équipe travaille avec ses propres spécificités, dans la limite du cadre réglementaire autorisé par son pays d'exercice. Plusieurs étapes sont nécessaires à la réalisation de notre objectif dont la première,

commune, est fondamentale : la production de progéniteurs sensoriels de l'oreille interne en grandes quantités et de façon homogène. Nous travaillons donc chacun, au sein de nos unités, sur des étapes particulières. Les différents laboratoires travaillent sur des types cellulaires différents, et les sociétés de biotechnologies se chargeront, à terme, de porter ces technologies de thérapie cellulaire aux niveaux préclinique et clinique. Malgré les distances géographiques entre membres du consortium, nous nous réunissons régulièrement et nous organisons des forums et autres rendez-vous en ligne. Récemment, à la mi-septembre, nous nous sommes tous réunis à Rome, en Italie, afin de mesurer les progrès de divers *workpackages* et d'étudier les résultats préliminaires de l'ensemble des partenaires.

**AI : Où en est le projet ?**

**AZ :** Nous avons obtenus des résultats encourageants dans la production de progéniteurs de l'oreille interne. Mon équipe explore la piste des cellules souches pluripotentes induites (IPS), qui proviennent de cellules adultes reprogrammées en cellules souches embryonnaires humaines. Ces cellules IPS permettent de travailler dans un cadre législatif moins contraignant que celui des cellules souches embryonnaires, dont la recherche est très encadrée en France. De plus, les cellules IPS permettent de s'affranchir des problèmes de rejet lors de la greffe car nous pourrions utiliser les propres cellules du sujet. Aussi, pour que ces progéniteurs sensoriels puissent être utilisés dans le cadre d'une thérapie cellulaire de l'oreille interne, les populations cellulaires doivent être homogènes et saines, c'est-à-dire exemptes d'anomalies (aberration génétique, problème de prolifération, etc., afin d'éviter notamment les problèmes de formations éventuelles de tumeurs). La purification est importante pour savoir si nous disposons bien de progéniteurs sensoriels otiques. Il faut donc pour cela que nous déterminions leur signature moléculaire au préalable à la greffe.

**AI : Quelles sont les applications de ces cultures cellulaires ?**

**AZ :** Les progéniteurs sensoriels obtenus pourront être utilisés dans le cadre de la thérapie cellulaire dans des modèles de surdités neurosensorielles, causées par un trauma sonore, une ototoxicité ou une neuropathie. Deux types de greffes sont envisagés : la greffe de progéniteurs de cellules ciliées au niveau de la cochlée et la greffe de progéniteurs de neurones, au niveau du nerf auditif. En outre, les progéniteurs sensoriels otiques serviront au criblage moléculaire à haut débit pour accélérer la phase de test des molécules qui pourraient avoir un potentiel dans la régénération et/ou la protection des cellules ciliées et/ou des neurones auditifs. En plus de la perspective d'une restauration de la fonction auditive *via* un processus de régénération ou encore de protection, une autre retombée possible pourrait être l'implant cochléaire. En combinant la technologie de la greffe des cellules souches et celle de l'implant cochléaire, nous espérons contribuer à optimiser l'implantation. Les cellules otiques neuronales issues des cellules souches pourraient être utilisées pour protéger ou régénérer les neurones auditifs primaires. Ainsi, de plus en plus de patients souffrant de surdité profonde pourraient bénéficier d'une implantation cochléaire optimale.

**AI : Quand pensez-vous que les premiers tests *in vivo* auront lieu ?**

**AZ :** Une fois les cellules progénitrices sensorielles produites en quantité suffisante et de façon homogène, l'étape suivante consisterait à explorer leur potentiel de greffe sur des modèles animaux de surdité neurosensorielle. Des équipes travaillent en ce moment sur ces modèles et les premiers tests pourront avoir lieu dans deux ans, à l'issue des recherches sur la différenciation *in vitro* de diverses populations de cellules souches.

