

Les cellules olfactives engainantes (OEC) : des cellules gliales atypiques

SARAH GELLER

Center for Integrative Genomics, University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

Plasticité et diversité des OEC : pont entre les cellules de Schwann et les astrocytes

Les cellules olfactives engainantes (OEC pour Olfactory Ensheathing Cells) font partie d'un groupe spécifique de cellules gliales, incluant les tanocytes, les cellules de Müller de la rétine et les cellules gliales de Bergmann, collectivement appelées « macroglia aldynoglia » (du grec : faire croître), car elles soutiennent la croissance du système nerveux central chez l'adulte (1). Les OEC sont des cellules gliales particulières en raison de leur présence à la fois dans le système nerveux périphérique et central. Elles ont été décrites pour la première fois par Golgi et Blanes à la fin des années 1800. Propres au système olfactif, elles sont également appelées cellules gliales du nerf olfactif, cellules gliales engainantes olfactives, cellules de Schwann du nerf olfactif ou cellules de Schwann olfactives. Historiquement, ces cellules gliales ont surtout été étudiées dans le système olfactif principal (SOP), responsable de la détection des odeurs volatiles. En effet, elles entourent les faisceaux d'axones des neurones sensoriels olfactifs (formant le nerf olfactif), qui s'étendent de l'épithélium olfactif à la surface du bulbe olfactif (Figure 1). Bien qu'elles y fussent été moins étudiées, les OEC ont également été observées dans le système olfactif accessoire (SOA), qui détecte les phéromones, notamment le long des nerfs voméronasaux et du nerf terminal (Figure 1).

Les OEC constituent une classe unique de cellules gliales. Elles partagent de nombreuses caractéristiques moléculaires, morphologiques et fonctionnelles avec les astrocytes et avec les cellules de Schwann (2). Elles peuvent être bipolaires et favoriser la croissance axonale, comme les cellules de Schwann, ou bien, à l'instar des astrocytes, offrir un soutien cellulaire multipolaire. Des

études transcriptomiques et protéomiques à haut débit ont permis d'identifier les caractéristiques qui distinguent les OEC des autres cellules gliales. Ces travaux montrent que les OEC sont plus proches des cellules de Schwann que des astrocytes. Toutefois, elles se différencient de ces deux types cellulaires par un profil d'expression unique, notamment au niveau des gènes codant pour les protéines associées à la membrane plasmique et à la matrice extracellulaire. En termes d'interactions cellulaires, elles possèdent une capacité unique à interagir avec les astrocytes, ce qui les distingue des cellules de Schwann. Contrairement à ces dernières, les OEC ne myélinisent pas les axones individuels, mais engainent plutôt de grands faisceaux regroupant plusieurs axones (Figure 1).

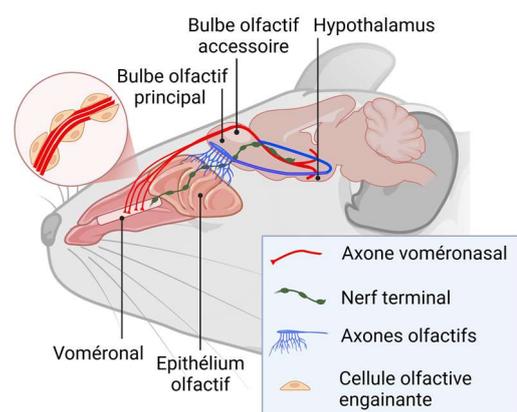


Figure 1 : Anatomie du système olfactif principal et accessoire chez le rongeur. Created in BioRender.

Il est important de souligner que les OEC ne constituent pas une population homogène au sein du système olfactif principal et accessoire (3). Comme mentionné précédemment, ces cellules présentent des morphologies variables et font preuve d'une grande hétérogénéité

antigénique et fonctionnelle. L'existence de sous-types morphologiques parmi les OEC est souvent interprétée comme un indice de leur plasticité et polyvalence. Par exemple, les OEC de type "cellules de Schwann" sont plus mobiles que celles de type "astrocytes". Ces sous-populations semblent jouer des rôles distincts en fonction de leur position anatomique et des marqueurs qu'elles expriment, allant de la régulation de la neurogenèse et de la croissance axonale à la régénération et à la réparation axonale (Figure 2).

Rôles des OEC dans la mise en place des systèmes olfactifs et de l'axe gonadotrope

Les OEC proviennent de la crête neurale. Au cours du développement embryonnaire, la crête neurale et la placode olfactive sont étroitement associées et s'invaginent pour former la fosse nasale. Cette dernière donnera naissance à l'épithélium olfactif et à l'épithélium voméronasal, situés respectivement dans les parties latérale et médiale du nez (Figure 1). Pendant cette phase de développement, les progéniteurs des OEC font partie d'un groupe cellulaire appelé masse migratoire, qui inclut également des précurseurs neuronaux (olfactifs et à GnRH, pour Gonadotropin Releasing Hormone). Cette masse migratoire quitte l'invagination de la crête neurale et de la placode olfactive, puis migre vers la vésicule télencéphalique, où elle contribue à la formation du bulbe olfactif présomptif. Les OEC sont non seulement sensibles aux facteurs répulsifs, tel que Slit-2, sécrété par l'épithélium olfactif, mais aussi aux facteurs attractifs comme le GDNF et le GFRa-1, produits par le télencéphale et d'autres régions cérébrales, telles que le néocortex. La migration des OEC est également régulée par les canaux calciques et par l'acide lysophosphatidique, qui induit une réorganisation du cytosquelette d'actine (4). Les protubérances membranaires composées de filaments d'actine, appelées vagues lamellipodiales sont essentielles à la migration des OEC et à leur interaction avec d'autres cellules.

Ces cellules, en se déplaçant, peuvent guider la croissance des axones (Figure 2). Ainsi, la stimulation de la motilité des OEC est essentielle à la croissance axonale. Les OEC soutiennent non seulement l'extension des axones, mais aussi leur directionnalité grâce à des signaux diffusibles et à des molécules de surface. Elles fournissent ainsi un substrat cellulaire contenant des facteurs facilitant la liaison et l'élongation des axones, telles que les molécules d'adhésion (NCAM, cadherine), des protéines de la matrice extracellulaire (laminine, fibronectine), des facteurs neurotrophiques (Wnt), ainsi que des signaux de guidage comme la voie des sémaphorines (Sema3A) et des éphrines (EphB2), ou

encore l'isoforme de dystrophine Dp71, spécifique à la mise en place du nerf voméronasal (2). Ainsi, les OEC facilitent l'extension et la projection correcte des axones de l'épithélium olfactif/voméronasal vers le bulbe olfactif.

Un défaut dans la genèse, la migration ou la guidance des OEC peut entraîner une trajectoire aberrante des axones olfactifs et voméronasaux et, parfois, une atrophie du bulbe olfactif, provoquant ainsi une anosmie olfactive et/ou voméronasal (aphrénie).

Les OEC jouent un rôle crucial non seulement dans la formation du système olfactif principal et accessoire, mais également dans l'établissement du système GnRH, qui régule la fonction de reproduction (3) (Figure 2). Au cours du développement, les neurones à GnRH migrent de la placode olfactive vers le diencéphale (hypothalamus) en suivant les axones voméronasaux et le nerf terminal. Ainsi, un défaut de développement du système olfactif peut perturber la migration de ces neurones, entraînant le syndrome de Kallmann (SK). Ce syndrome, caractérisé par un hypogonadisme hypogonadotrope congénital associé à une anosmie, a été décrit pour la première fois par Aureliano Maestre de San Juan en 1856. Plusieurs mutations de gènes exprimés par les OEC (notamment NCAM, EphB, Sema3A et 4D) contribuent à l'étiologie de ce syndrome. Un défaut de neurogenèse et/ou de migration des neurones à GnRH peut également provoquer un hypogonadisme hypogonadotrope idiopathique normosmique. En effet, seule l'extension correcte des axones voméronasaux — et non des axones olfactifs — est nécessaire à la migration des neurones à GnRH.

Plus récemment, il a été suggéré que les OEC jouent un rôle direct dans le développement de ces neurones (3). Dans un premier temps, ces cellules migrent conjointement au sein de la masse migratoire, puis suivent les axones voméronasaux durant le développement embryonnaire (5). Plusieurs régulateurs de la migration des neurones à GnRH sont exprimés par les OEC, comme mentionné précédemment. Ces dernières semblent donc jouer un rôle essentiel dans l'ontogenèse des neurones à GnRH, en fonction de leur phénotype et/ou de leur niveau de maturation (5). Cependant, les mécanismes et facteurs par lesquels les OEC régulent l'ontogenèse de ces neurones ne sont pas encore totalement élucidés et nécessitent des recherches supplémentaires.

Ainsi, le comportement migratoire et la capacité de guidage des OEC sont essentiels non seulement pour l'établissement des systèmes olfactifs et de l'axe gonadotrope pendant le développement, mais aussi, comme nous le verrons dans le paragraphe suivant, pour la régénération neuronale à l'âge adulte.

Rôles des OEC dans la régénération et la réparation nerveuse

Le système olfactif se distingue par la régénération continue de ses neurones sensoriels, qui se renouvellent tout au long de la vie, même après une blessure ou une maladie. Les OEC jouent un rôle clé dans ce processus (Figure 2).

En raison du renouvellement constant des neurones sensoriels olfactifs, il est crucial d'éliminer les débris provenant des axones dégradés. Ainsi, ce sont principalement les OEC qui assurent cette fonction de phagocytose, et non les macrophages, tant pendant le développement que chez l'adulte (Figure 2). Après une blessure dans la voie olfactive primaire, les cellules basales de la placode olfactive prolifèrent et se différencient pour produire de nouveaux neurones sensoriels, régénérant ainsi l'épithélium olfactif (7). Les OEC libèrent des facteurs régulant cette prolifération et différenciation, notamment via les voies de signalisation Notch et FGF. Elles soutiennent également l'extension des axones olfactifs en les enveloppant et en fournissant un environnement propice à leur croissance. Ainsi, le système olfactif maintient une régénération neuronale et une croissance axonale continues tout au long de la vie.

Les OEC jouent aussi un rôle crucial dans la protection des tissus olfactifs contre les infections (Figure 2). En raison de leur exposition directe à l'environnement extérieur, le système olfactif est particulièrement vulnérable. Toutefois, les OEC, qui entourent les nerfs olfactifs, assurent une fonction de protection immunitaire. Elles produisent des neuropeptides protecteurs, tels que le neuropeptide Y, ainsi que des lysozymes, des chimiokines et des agents chimiotactiques.

Outre leur capacité à favoriser la régénération nerveuse à l'âge adulte, les OEC présentent une réponse immunitaire et une capacité de phagocytose supérieures à celles des cellules de Schwann. Elles interagissent également avec les astrocytes et sont facilement accessibles via l'épithélium olfactif, ce qui en fait d'excellents outils pour les thérapies de réparation neuronale (Figure 2).

Les OEC ont démontré un potentiel considérable pour réparer et favoriser la régénération des nerfs périphériques (8). Les lésions nerveuses périphériques, causées par des facteurs tels que la compression, la résection tumorale, la transection ou le traumatisme, entraînent divers degrés de dégénérescence neuronale et de dysfonctionnement. Après une lésion nerveuse périphérique, les cellules de Schwann subissent une transformation phénotypique pour devenir des cellules réparatrices, facilitant ainsi la régénération axonale et la réparation nerveuse. Les OEC peuvent réguler cette transformation et favoriser la migration des cellules de

Schwann, renforçant ainsi leur activité réparatrice. Ainsi, non seulement les OEC et les cellules de Schwann partagent des fonctions similaires dans la réparation nerveuse, mais lorsqu'elles sont co-transplantées, elles améliorent de manière synergique la régénération axonale et la réparation des lésions nerveuses périphériques. Les biomatériaux, en complément des OEC, renforcent également cette fonction réparatrice en fournissant un soutien structurel et en favorisant la régénération axonale par l'ancrage des cellules et la croissance nerveuse. Leur association offre de nouvelles perspectives en médecine régénérative.

Les OEC ont également été utilisées dans des thérapies de transplantation pour réparer les lésions du système nerveux central, notamment de la moelle épinière (9). Bien que des améliorations neurologiques aient été observées, les résultats de ces thérapies restent inconstants, principalement en raison de la variabilité des populations d'OEC avant transplantation. Certaines études utilisent des cellules purifiées, tandis que d'autres emploient des greffes non purifiées. L'absence de procédure de purification robuste, de marqueurs spécifiques ou de méthodes fiables d'identification des OEC limite le potentiel de ces cellules et l'efficacité thérapeutique.

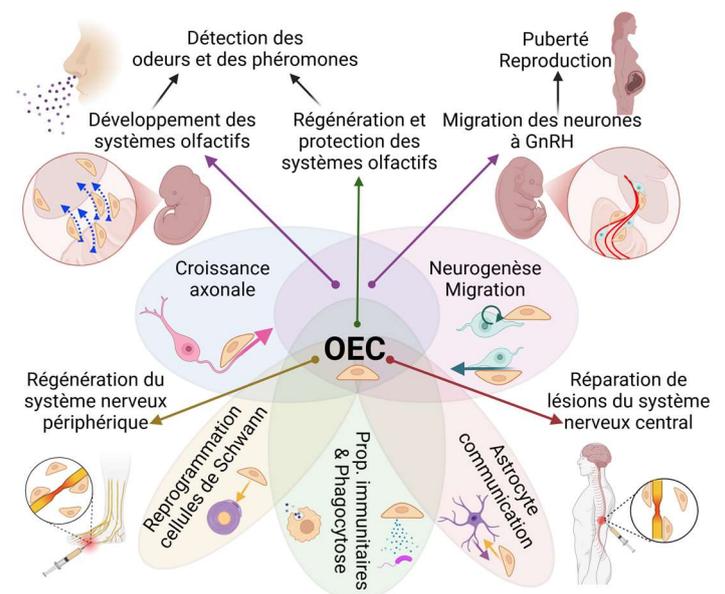


Figure 2 : Polyvalence et fonctions des OEC. Created in BioRender.

Enfin, des résultats prometteurs obtenus sur des modèles expérimentaux suggèrent que la transplantation d'OEC dans les régions cérébrales affectées par un accident vasculaire cérébral ou des maladies neurodégénératives, telles que la maladie de Parkinson et la sclérose latérale amyotrophique (SLA), pourrait entraîner une récupération tissulaire et fonctionnelle significative (2). Cependant, l'implantation intracérébrale d'OEC chez des patients

atteints de SLA n'a pas donné de résultats concluants. Des études plus cohérentes et contrôlées sont nécessaires avant que ces stratégies ne puissent être utilisées cliniquement (10).

Conclusion

Les OEC jouent un rôle crucial dans le développement des systèmes olfactifs, dans la migration des neurones à GnRH et dans la régénération nerveuse. Leur plasticité et polyvalence en font des outils pour la réparation nerveuse et la médecine régénérative. Toutefois, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour optimiser leur potentiel thérapeutique.

sarah.geller@unil.ch

Références

- (1) Su Z & He C (2010) Prog Neurobiol 92(4):517-32.
- (2) Duittoz AH, et al. (2022) J Chem Neuroanat 125:102149.
- (3) Zhao D, et al. (2024) Front Cell Neurosci 18:1426094.
- (4) Geller S et al. (2013) Glia 61(4):550-66.
- (5) Geller S et al. (2017) Eur J Neurosci 46(10):2596-607.
- (6) Gudino-Cabrera G & Nieto-Sampedro M (1999) J Neurobiol 40(4):458-70.
- (7) Nazareth L et al. (2015) Mol Cell Neurosci 65:92-101.
- (8) Ding L et al. (2024) Neuroscience 560:120-9.
- (9) Yao R et al. (2018) Cell Transplant 27(6):879-89.
- (10) Choi D & Gladwin K (2015) World Neurosurg 83(2):251-6.