

Cellular development of the human cochlea and the Regenerative Potential of Hair Follicle Bulge Stem Cells

H. Locher

Al meer dan honderd jaar wordt er onderzoek gedaan naar de embryonale ontwikkeling van de cochlea. Bij de mens is deze is echter grotendeels onderbelicht. De kennis over deze ontwikkeling is van groot belang om de etiologie en pathologie van verschillende typen van sensorineuraal gehoorverlies beter te kunnen doorgronden. Kennis over het normale patroon van genexpressie en celdifferentiatie in de menselijke cochlea draagt daarnaast ook bij aan de ontwikkeling van gen- en op (stam)cel gebaseerde therapieën.

In een serie van menselijke foetale cochlea's van verschillende stadia van ontwikkeling hebben wij een aantal aspecten van de normale ontwikkeling onderzocht. We hebben onder andere gekeken naar de ontwikkeling van de haarcellen en spiraal ganglion neuronen (SGN). Cochleaire haarcellen ontwikkelen zich vanuit een ongedifferentieerd epitheel waarbij het al dan niet tot expressie brengen van verschillende eiwitten een rol speelt in de identiteit van de ontwikkelende cel. De eerste haarcel zagen we zich ontwikkelen in de twaalfde week van de zwangerschap. Opvallend genoeg vonden we ingroei in het cochleaire epitheel door de neurieten van de SGN voorafgaand aan de ontwikkeling van de eerste haarcel. Hiernaast hebben we gekeken naar de differentiatie tussen type I- en type II-SGN.

Ook hebben we de ontwikkeling van de gliacellen in kaart gebracht, ons richtend op de verspreiding en differentiatie van deze cellen tijdens de ontwikkeling in de cochlea, en op het ontstaan van myeline rondom de spiraal ganglion neuronen.

Daarnaast onderzochten we ook de ontwikkeling van de stria vascularis en de cochleaire kaliumhuishouding, met een verdieping in syndromale en

niet-syndromale typen van sensorineuraal gehoorverlies. Hierbij zagen we dat de intermediaire cellulaire laag van de stria vascularis wordt gevormd door naar de cochlea migrerende melanocyten. Hiernaast toonden we het expressieprofiel van verschillende melanocytair eiwitten (MITF, SOX10, KIT), kaliumregulerende eiwitten (Na⁺/K⁺-ATPase, KCNQ1, KCNJ10) en gap junction eiwitten (GJB2, GJB6, GJA1, GJE1). Van al deze eiwitten is bekend dat ze betrokken zijn bij verschillende vormen van erfelijke sensorineurale gehoorverliezen behoudens GJE1, wat wellicht mogelijk een nieuw geassocieerde locus voor deze aandoening zou kunnen blijken. Gebaseerd op alle verkregen data en op kennis over de ontwikkeling van het gehoor bij knaagdieren vangt het menselijk gehoor waarschijnlijk pas aan tussen W26 en W28, later dan vooralsnog frequent wordt aangenomen.

Tot slot hebben we ook onderzoek gedaan naar de haarfollikelstamcel, een neurale lijst stamcellen die zich bevindt in de haarfollikelbulge. Deze cellen zijn interessant voor de KNO omdat ze potentieel zouden kunnen worden ingezet voor het herstel van verschillende cochleaire weefsels (zoals neuronen en gliacellen). We hebben hier echter laten zien dat het zich bevinden van een neurale lijststamcel in de haarfollikel heroverwogen zal moeten worden maar dat de haarfollikel zeker een interessante kandidaat blijft ten aanzien van onderzoek naar weefselherstel.

Verdedigd op 8 december 2015 te Leiden

Promotor: prof. dr. ir. J.H.M. Frijns

Copromotoren: dr. M.A. Huisman en dr. S.M. Chuva de Sousa Lopes



Dr. H. Locher,
aios KNO.
Afd. KNO, LUMC,
Leiden.
E-mail: h.locher@lumc.nl