

LES MILLE ET UN VISAGES DES CELLULES SOUCHES MULTIPOTENTES DE LA PEAU

L'avenir a trouvé de nouvelles racines

P. QUATRESOOZ (1), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (2), G.E. PIÉRARD (3)

RESUME : Les cellules souches multipotentes de la peau adulte se trouvent en divers territoires biologiques distincts appelés niches. Ces populations sont définies par des caractéristiques moléculaires et fonctionnelles particulières. Les cellules souches épidermiques se retrouvent en position interfolliculaire et au niveau du «bulge» et de l'isthme pileaire. Les cellules souches dermiques ont été identifiées dans les gaines conjonctives péri-pilaires et dans les papilles pileaires. Il existe également des cellules souches de la peau dans des tissus extracutanés. D'autres cellules souches sont impliquées en pathologie, telles que celles de nature néoplasique qui ont été mises en évidence dans le mélanome.

MOTS-CLÉS : *Cellule souche épidermique - Cellule souche mésenchymateuse - Niche - Mélanome - Réparation tissulaire*

THE THOUSAND AND ONE FACETS OF SKIN STEM CELLS.

THE FUTURE HAS FOUND NEW ROOTS

SUMMARY : Multipotent stem cells of adult skin are found in distinct biological locations identified as niches. These stem cell populations are defined by specific molecular and functional attributes. The epidermal stem cells are found in the interfollicular areas and in the bulge and isthmus of the hair follicles. Dermal stem cells are harbored in the peripilar connective tissue sheaths and in the hair papilla. Some skin stem cells are found in extracutaneous sites. Other stem cells are involved in pathology, such as neoplastic stem cells identified in malignant melanomas.

KEYWORDS : *Epidermal stem cell - Mesenchymal stem cell - Niche - Malignant melanoma - Tissue repair*

Les cellules souches pluripotentes embryonnaires ont des qualités différentes de celles des cellules souches multipotentes qui sont présentes au cours de la vie post-natale, y compris chez l'adulte. Les cellules souches adultes maintiennent une homéostasie des tissus en assurant une réserve de cellules capables de se multiplier en alimentant un compartiment prolifératif d'amplification (1). Elles sont très peu différenciées, tant sur les plans de leur morphologie que de leurs fonctions. Elles ont un cycle cellulaire de reproduction très lent à l'état physiologique de base, tout en ayant un potentiel prolifératif très élevé exprimé en réponse à certains stimuli. Elles sont enfin localisées en des sites privilégiés du microenvironnement biologique appelés niches (2, 3). Ces cellules souches sont à la source d'espoirs thérapeutiques exceptionnels (4).

CELLULES SOUCHES ÉPIDERMIQUES

Trois niches de cellules souches épidermiques sont identifiées dans la zone interfolliculaire, ainsi que dans le «bulge» et l'isthme du follicule pileux (Fig. 1).

Dans l'épiderme interfolliculaire, trois types d'expansion clonale ont été rapportés en culture de kératinocytes. Ils ont été appelés holoclone, paraclone et méroclone (5). Le type holoclone est typique des cellules souches épidermiques (4). Un seul holoclone pourrait produire en quelques semaines les kératinocytes nécessaires à la couverture de la totalité de la surface corporelle d'un adulte. Cet effet pourrait être obtenu par l'intermédiaire des cellules d'amplification transitoire (1, 6) ou d'un processus de division cellulaire dit asymétrique (7). Les cellules souches épidermiques sont caractérisées par une abondance d'intégrine $\alpha 6$ et par une pauvreté en récepteur CD71 pour la transferrine (4). D'autres marqueurs sont positifs tels que le p63 et les cytokératines 15 et 19 (4, 8).

Le «bulge» du poil est situé sous l'aboutissement de la glande sébacée dans la paroi du canal pileaire. Il représente une niche de cellules souches épithéliales multipotentes. Ces cellules sont identifiées par la présence de cytokératine 15 et de PHLDA-1 (Pleckstin Homology-Like Domain, family A, member 1) encore appelé TDAG51 (T-cell Death-Associated Gene 51) (9-11). Elles sont activées par diverses agressions, et elles migrent alors vers l'épiderme pour participer à sa régénération (12). Elles sont par ailleurs impliquées dans l'homéostasie de la glande sébacée (13, 14). Le «bulge» contient de surcroît des cellules souches mélanocytaires (15, 16) qui peuvent recoloniser l'épiderme comme dans le vitiligo en voie de guérison. Enfin, la

(1) Professeur de Clinique, Chef de Laboratoire,
(2) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège.
(3) Chargé de Cours honoraire, Université de Liège et Professeur honoraire, Université de Franche-Comté, Hôpital Saint-Jacques, Besançon, France.

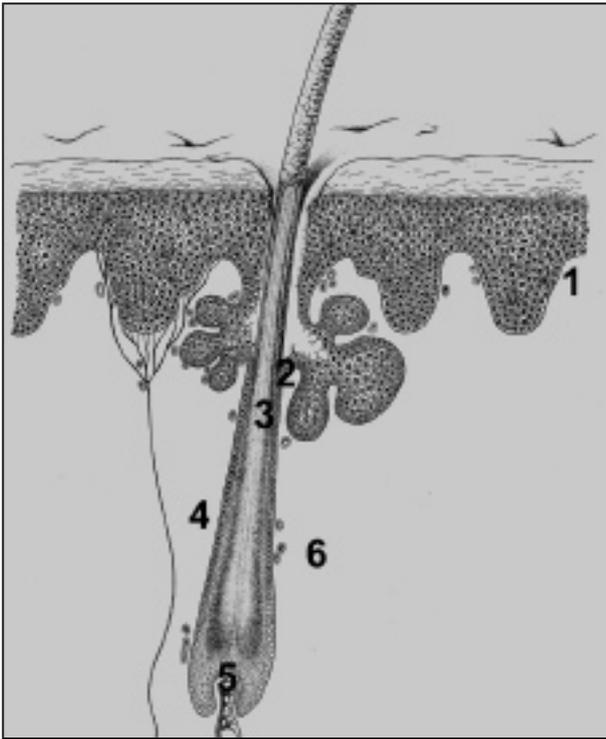


Figure 1. Localisation des niches de cellules souches de la peau. 1. Compartiment germinatif de l'épiderme; 2. «Bulge» du follicule pileux; 3. Isthme du follicule pileux; 4. Gains conjonctives péri-pilaires; 5. SKP de la papille pileuse; 6. Cellules souches mésenchymateuses du derme

niche du «bulge» renferme des cellules souches, nestine-positives qui peuvent se différencier de manière versatile en neurones, cellules gliales, kératinocytes, cellules musculaires lisses, mélanocytes et vaisseaux sanguins (17, 18).

Une autre niche de cellules souches épidermiques se situe dans l'isthme du poil, près du «bulge» (19, 20). Les fonctions des cellules souches de ces deux niches seraient similaires.

CELLULES SOUCHES DERMIFIQUES

Les cellules souches des gaines conjonctives péri-pilaires participent à la formation de la papille du poil et des fibroblastes recrutés dans le processus de cicatrisation (21). La présence de cellules souches mésenchymateuses résidentes a également été rapportée dans cette niche (22). Ces cellules contribuent à générer des fibroblastes dermiques, et elles peuvent de surcroît produire des adipocytes, des chondrocytes ainsi que des précurseurs hématopoïétiques et neuronaux (4, 21).

Les cellules souches mésenchymateuses peuvent se différencier en diverses lignées mésodermiques incluant des adipocytes, des ostéocytes,

des myocytes et des fibroblastes (23, 24). Il est possible que des cellules fibroblastiques riches en vimentine et dépourvues de nestine représentent des cellules souches multipotentes adultes dans le derme humain. Une autre population de cellules souches mésenchymateuses, appelées cellules Muse, a récemment été décrite (25). Elles possèdent les marqueurs de pluripotentialement.

La papille pileuse contient des cellules souches multipotentes caractérisées par la présence de nestine et de fibronectine (26). Ces cellules appelées «Skin-Derived Precursors», SKP, sont distinctes des cellules souches mésenchymateuses (26, 27). Elles peuvent se différencier en cellules des lignées neuroectodermiques et mésodermiques (28). Les SKP ont de nombreux points en commun avec les cellules souches embryonnaires de la crête neurale.

CELLULES SOUCHES DANS LES TISSUS EXTRACUTANÉS

Des cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse participent à la régénération de lignées mésenchymateuses, mais elles ont également la capacité de se différencier en des cellules d'autres natures embryonnaires telles que des kératinocytes (25). Ce processus est impliqué dans la guérison des plaies cutanées (4, 25, 29).

Certaines cellules souches mésenchymateuses ont une niche dans l'hypoderme. Cette localisation est facilement accessible pour des buts thérapeutiques par la lipoaspiration. En médecine du sport, cette pratique pourrait être considérée comme du dopage. Il a été montré que l'acide rétinoïque pouvait transformer plus de 80% des cellules souches mésenchymateuses de l'hypoderme en des cellules épithéliales exprimant la cytokératine 18 (30).

Les cellules du cordon ombilical (sang et gelée de Warthon) contiennent des cellules souches mésenchymateuses (31, 32). Ces cellules ont les mêmes marqueurs et offrent les mêmes possibilités thérapeutiques que les cellules souches de la moelle osseuse (33, 34). Les cellules souches hématopoïétiques issues du sang de cordon ombilical ont l'avantage de leur immaturité immunologique. En co-culture avec des kératinocytes humains, ces cellules souches peuvent produire des feuilletts épithéliaux (35).

Des cellules souches multipotentes du placenta présentent beaucoup de similitudes avec les cellules souches mésenchymateuses. Cependant, les propriétés tumorigènes des cytotropho-

blastés du placenta rendent incertain l'usage clinique de ce matériel.

Les cellules souches hématopoïétiques issues de la moelle osseuse ont montré leur grande plasticité pour régénérer divers tissus après transplantation (36). Au-delà d'une transdifférenciation en certains types cellulaires, ces cellules souches sécrètent diverses chémokines et cytokines qui stimulent la régénération tissulaire en inhibant l'apoptose, en réduisant des réactions immunitaires, en accroissant l'angiogenèse et en stimulant la prolifération d'autres cellules souches résidentes, et peut-être en produisant la fusion cellulaire (37).

CELLULES SOUCHES NÉOPLASIQUES

La présence de cellules souches malignes a été rapportée dans certains cancers. Le mélanome en est un exemple (38, 39). Leur destruction pourrait tarir la dissémination métastatique de la maladie.

CONCLUSION

La vision que l'on peut avoir de la physiopathologie de la peau a été bouleversée depuis la reconnaissance des divers types de cellules souches qui y sont impliquées. Des thérapeutiques expérimentales tentent de les isoler, de les contrôler et de les utiliser dans un spectre de plus en plus large de dermatoses. Stimuler une cicatrisation défailante (épidermolyse bulleuse dystrophique, brûlures étendues, ...) et détruire les cellules souches néoplasiques (mélanome, ...) en sont des exemples. L'avenir a probablement trouvé de nouvelles racines.

BIBLIOGRAPHIE

- Schreder A, Piérard GE, Paquet P, et al.— Facing towards epidermal stem cells. *Int J Mol Med*, 2010, **26**, 171-174.
- Lavker RM, Sun TT.— Heterogeneity in epidermal basal keratinocytes : morphological and functional correlations. *Science*, 1982, **215**, 1239-1241.
- Potten CS, Loeffler M.— Stem cells : attributes, cycles, spirals, pitfalls and uncertainties. Lessons for and from the crypt. *Development*, 1990, **110**, 1001-1020.
- Petrova A, Llic D, McGrath JA.— Stem cell therapies for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*, 2010, **163**, 1149-1156.
- Barrandon Y, Green H.— Three clonal types of keratinocyte with different capacities for multiplication. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, **84**, 2302-2306.
- Alonso L, Fuchs E.— Stem cells of the skin epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100**, 11830-11835.
- Blanpain C, Fuchs E.— Epidermal homeostasis : a balancing act of stem cells in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, **10**, 207-217.
- Senoo M, Pinto F, Crum CP, et al.— p63 is essential for the proliferation potential of stem cells in stratified epithelia. *Cell*, 2007, **129**, 523-536.
- Lyle S, Christofidou-Solomidou M, Liu Y, et al.— The C8/144B monoclonal antibody recognizes cytokeratin 15 and defines the location of human hair follicle stem cells. *J Cell Sci*, 1998, **111**, 3179-3188.
- Ohyama M, Terunuma A, Tock CL, et al.— Characterization and isolation of stem cell-enriched human hair follicle bulge cells. *J Clin Invest*, 2006, **116**, 249-260.
- Pontiggia L, Biedermann T, Meuli M, et al.— Markers to evaluate the quality and self-renewing potential of engineered human skin substitutes in vitro and after transplantation. *J Invest Dermatol*, 2009, **129**, 480-490.
- Ito M, Liu Y, Yang Z, et al.— Stem cells in the hair follicle bulge contribute to wound repair but not to homeostasis of the epidermis. *Nat Med*, 2005, **11**, 1351-1354.
- Morris RJ, Liu Y, Marles L, et al.— Capturing and profiling adult hair follicle stem cells. *Nat Biotechnol*, 2004, **22**, 411-417.
- Levy V, Lindon C, Harfe BD, et al.— Distinct stem cell populations regenerate the follicle and interfollicular epidermis. *Dev Cell*, 2005, **9**, 855-861.
- Steingrimsson E, Copenland NG, Jenkins NA.— Melanocyte stem cell maintenance and hair graying. *Cell*, 2005, **121**, 9-12.
- Cramer SF.— Stem cells for epidermal melanocytes. A challenge for students of dermatopathology. *Am J Dermatopathol*, 2009, **31**, 331-341.
- Amoh Y, Li L, Katsuoka K, et al.— Multipotent hair follicle stem cells promote repair of spinal cord injury and recovery of walking function. *Cell Cycle*, 2008, **7**, 1865-1869.
- Amoh Y, Li L, Yang M, et al.— Hair follicle-derived blood vessels vascularize tumors in skin and are inhibited by doxorubicin. *Cancer Res*, 2005, **65**, 2337-2343.
- Nijhof JGW, Braun KM, Giangreco A, et al.— The cell-surface marker MTS24 identifies a novel population of follicular keratinocytes with characteristics of progenitor cells. *Development*, 2006, **133**, 3027-3037.
- Snippert HJ, Haegerbarth A, Kasper M, et al.— Lgr6 marks stem cells in the hair follicle that generate all cell lineages of the skin. *Science*, 2010, **327**, 1385-1389.
- Gharzi A, Reynolds AJ, Jahoda CAB.— Plasticity of hair follicle dermal cells in wound healing and induction. *Exp Dermatol*, 2003, **12**, 126-136.
- Jahoda CA, Reynolds AJ.— Hair follicle dermal sheath cells : unsung participants in wound healing. *Lancet*, 2001, **358**, 1445-1448.
- Bartsch G, Yoo JJ, De Coppi P, et al.— Propagation, expansion, and multilineage differentiation of human somatic stem cells from dermal progenitors. *Stem Cells Dev*, 2005, **14**, 337-348.
- Chen FG, Zhang WJ, Bi D, et al.— Clonal analysis of nesting vimentin+ multipotent fibroblasts isolated from human dermis. *J Cell Sci*, 2007, **120**, 2875-2883.
- Sasaki M, Abe R, Fujita Y, et al.— Mesenchymal stem cells are recruited into wounded skin and contribute to wound repair by transdifferentiation into multiple skin cell type. *J Immunol*, 2008, **180**, 2581-2587.

26. Biernaskie J, Paris M, Morozova O, et al.— SKPs derive from hair follicle precursors and exhibit properties of adult dermal stem cells. *Cell Stem Cell*, 2009, **5**, 610-23.
27. Fernandes KJ, McKenzie IA, Mill P, et al.— A dermal niche for multipotent adult skin-derived precursor cells. *Nat Cell Biol*, 2004, **6**, 1082-1093.
28. Buranasinsup S, Sila-Asna M, Bunyaratvej N, et al.— In vitro osteogenesis from human skin-derived precursor cells. *Dev Growth Differ*, 2006, **48**, 263-269.
29. Yoshikawa T, Mitsuno H, Nonaka I, et al.— Wound therapy by marrow mesenchymal cell transplantation. *Plast Reconstr Surg*, 2008, **121**, 860-877.
30. Brzoska M, Geiger H, Gauer S, et al.— Epithelial differentiation of human adipose tissue-derived adult stem cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, **330**, 142-150.
31. Lee OK, Kuo TK, Chen WM, et al.— Isolation of multipotent mesenchymal stem cells from umbilical cord blood. *Blood*, 2004, **103**, 1669-1675.
32. Moise KJ.— Umbilical cord stem cells. *Obstet Gynecol*, 2005, **106**, 1393-1407.
33. Castermans E, Hannon M, Drion P, et al.— Reconstitution du système immunitaire après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, S2-S8.
34. Hafraoui K, Beguin Y, Baron F.— Cancers secondaires après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 496-499.
35. Kamolz LP, Kolbus A, Wick N, et al.— Cultured human epithelium : human umbilical cord blood stem cells differentiate into keratinocytes under in vitro conditions. *Burns*, 2006, **32**, 16-19.
36. Krause DS, Theise ND, Collector MI, et al.— Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell*, 2001, **105**, 369-377.
37. Terada N, Hamazaki T, Oka M, et al.— Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous cell fusion. *Nature*, 2002, **416**, 542-545.
38. Schatton T, Frank MH.— Cancer stem cells and human malignant melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2007, **21**, 39-55.
39. Quatresooz P, Piérard GE, Piérard-Franchimont C.— Molecular pathways supporting the proliferation staging of malignant melanoma. *Int J Molec Med*, 2009, **24**, 295-301.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. P. Quatresooz, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège, E-mail : pascale.quatresooz@chu.ulg.ac.be