

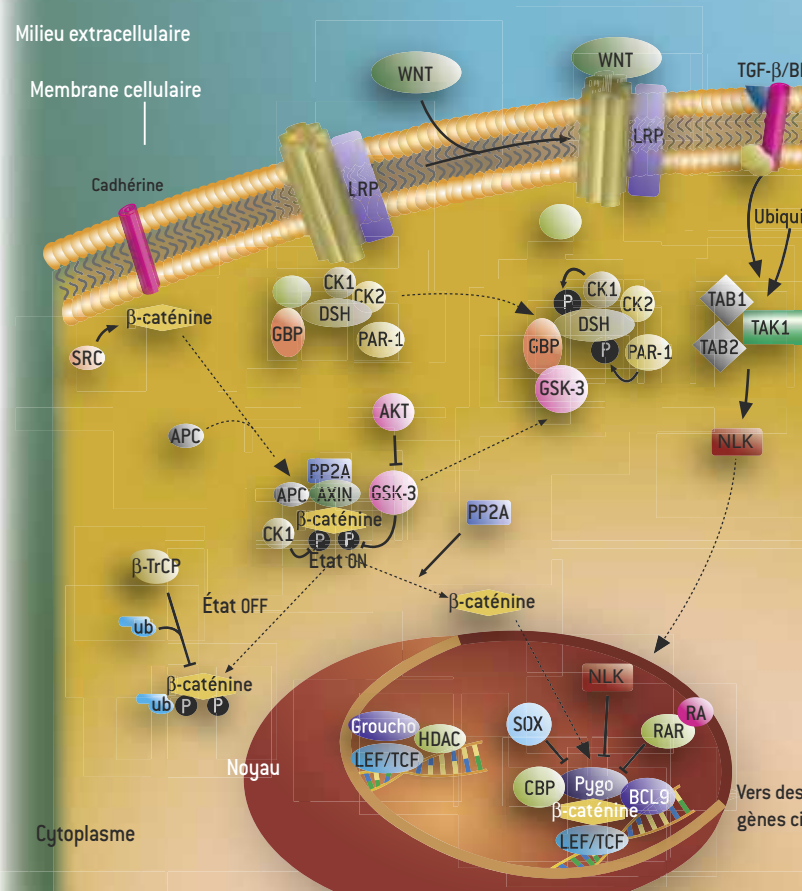
une lésion modifieraient les signaux de façon telle que la différenciation serait déclenchée. Les cellules souches peuvent subir une division symétrique engendrant deux cellules identiques à la cellule initiale ou se différencier, donnant deux cellules différenciées identiques; elles peuvent aussi subir une division asymétrique, donnant une cellule souche identique à la cellule mère et une cellule différenciée. Ainsi, le nombre total de cellules souches reflète un équilibre entre le nombre de divisions symétriques et asymétriques dans une niche. Par ailleurs, le nombre de cellules souches est également sous le contrôle de l'apoptose, la mort cellulaire programmée. Étant donné qu'une cellule progénitrice se multiplie à un rythme exponentiel, l'apoptose des cellules souches et des progéniteurs à des stades précoces a un effet notable sur le nombre final des cellules différenciées. À nouveau, l'environnement extracellulaire a un rôle essentiel dans le contrôle des populations de cellules souches, dont certaines se reproduisent et certaines sont détruites. Des facteurs extrinsèques pourraient déclencher l'apoptose de certaines cellules; de même, l'élimination de facteurs de croissance, qui seraient aussi des facteurs de survie, favoriserait la mort cellulaire.

La voie de signalisation Wnt

Ainsi, le développement des cellules souches est contrôlé par l'activité conjuguée de nombreux facteurs, dessinant un réseau de signalisation. La composition d'un tel réseau change avec le temps et avec le lieu, et les signaux qui constituent ces réseaux peuvent avoir des effets différents sur des types différents de cellules souches. Ainsi, la voie de signalisation Wnt joue un rôle crucial dans le contrôle de l'expansion de nombreux types de cellules souches. Toutefois, des résultats récents ont montré que Wnt n'est pas seulement un facteur de croissance général pour les cellules souches, mais qu'il peut aussi influencer sur le devenir des cellules souches en favorisant une voie de différenciation plutôt qu'une autre: Wnt a plus d'une corde à son arc moléculaire.

Son activité semble dépendre des propriétés intrinsèques des cellules qui peuvent changer avec le temps. Qui plus est, le contexte joue un rôle notable et détermine comment une cellule interprète les signaux Wnt, lesquels sont contrôlés par d'autres voies de signalisation qui agissent en synergie ou en opposition. On ignore encore comment une cellule souche intègre tous ces signaux et comment l'ensemble des réseaux de signalisation contrôle le fonctionnement moléculaire des cellules souches. Quoi qu'il en soit, le fait que différents types de cellules souches réagissent différemment à un signal donné sera fondamental lorsqu'il s'agira de passer à des applications thérapeutiques, dans la mesure où la différenciation doit être parfaitement contrôlée. En d'autres termes, le comportement d'une cellule souche dans le microenvironnement où elle a été transplantée peut dépendre de l'origine de la cellule. Par conséquent, il est indispensable d'étudier le comportement des différents types de cellules souches, y compris les cellules souches embryonnaires et de diverses sortes de cellules souches adultes, si l'on veut maîtriser le traitement de diverses maladies ou la réparation des lésions.

En résumé, si l'on veut mettre au point des méthodes d'ingénierie tissulaire à partir des cellules souches, on devra



4. La voie de signalisation Wnt est constituée de nombreux acteurs moléculaires. Certains sont identifiés, mais il en existe vraisemblablement encore bien davantage. Les protéines Wnt jouent un rôle essentiel dans l'expression de nombreux gènes. On a représenté ici différents acteurs de ces cascades complexes de signalisation.

préciser les mécanismes de régulation qui commandent le devenir des cellules souches et identifier les cellules souches les mieux adaptées. On devrait alors être capable d'établir des protocoles standardisés de manipulation des cellules souches. Les cellules souches, auxquelles on imposerait une voie de différenciation spécifique offriraient une source renouvelable de cellules de remplacement. Cette méthode permettrait de traiter, entre autres, la maladie de Parkinson, le diabète, les maladies cardiaques ou les lésions de la moelle épinière, mais aussi de régénérer certains tissus. Pour ce faire, nous devons pouvoir travailler sur les cellules souches (et travailler intensément), la perspective de traiter diverses maladies ou lésions par des cellules souches étant à ce prix.

Lukas SOMMER, professeur de biologie cellulaire et du développement, dirige une unité de l'Institut de biologie cellulaire de l'Institut fédéral suisse de technologie, à Zurich.

M. KLEBER et L. SOMMER, *Wnt signaling and the regulation of stem cell function*, in *Curr. Opin. Cell. Biol.*, vol. 16(6), pp. 681-687, 2004.

H. LEE et al., *Instructive role of Wnt/beta-catenin in sensory fate specification in neural crest stem cells*, in *Science*, vol. 303(5660), pp. 1020-1023, 2004.

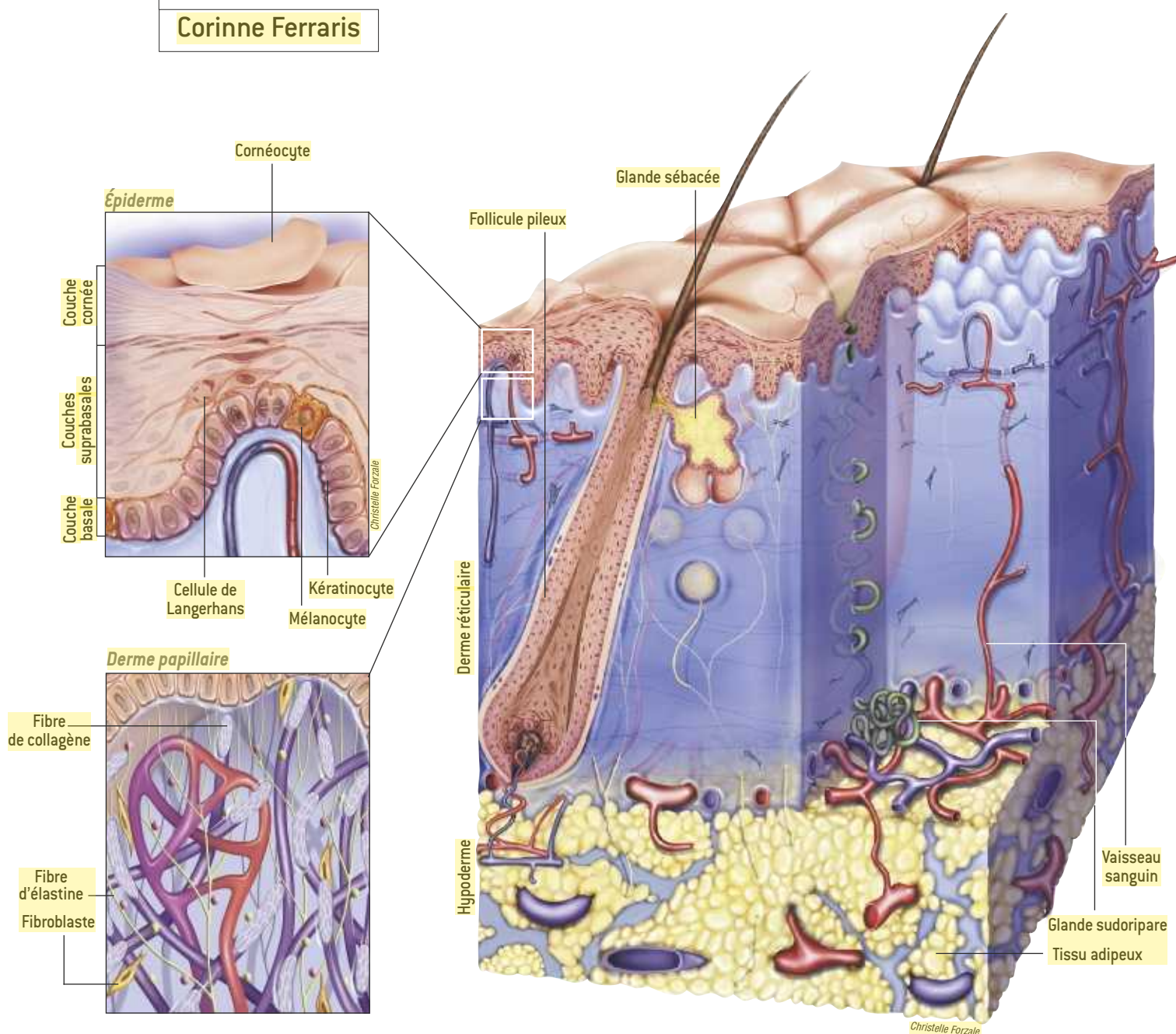
D. ZIPORI, *The nature of stem cells: state rather than entity*, in *Nat. Rev. Genet.*, vol. 5(11), pp. 873-878, nov. 2004.

O. LINDVALL, Z. KOKAIA et A. MARTINEZ-SERRANO, *Stem cell therapy for human neurodegenerative disorders-how to make it work*, in *Nat. Med., Review*, vol. 10, Suppl., pp. 42-50, juillet 2004.

La peau reconstruite

Les principales fonctions de la peau sont aujourd'hui reproduites et explorées sur des modèles de plus en plus élaborés qui contiennent les principaux types de cellules de la peau normale. Outils de tests et de recherche, les modèles de peau servent aussi à comprendre les qualités de la peau saine et à réparer la peau malade.

Corinne Ferraris



La peau est l'organe sensoriel le plus développé de notre organisme. Responsable du toucher, elle intervient dans la perception de l'environnement ; miroir de l'expression de nos émotions, elle participe à notre communication. Représentant près du sixième de notre poids corporel, elle joue, par ses multiples fonctions, un rôle essentiel dans le bon fonctionnement de l'organisme. Barrière face à l'environnement, elle protège des agressions extérieures, qu'elles soient d'origines bactériennes ou mécaniques. Elle participe à la régulation de la température du corps par la transpiration, et évite la déshydratation. Lorsqu'elle est endommagée, elle se reconstruit naturellement sauf quand une trop grande surface est lésée. Reconstruire l'épiderme, voire les différentes couches de la peau, est un enjeu majeur, notamment pour le traitement des grands brûlés. En effet, chaque année en France, 10 000 personnes sont admises dans des centres spécialisés pour les brûlés et 3 000 patients sont susceptibles de nécessiter une greffe.

L'urgence est alors de redonner à l'organisme sa barrière protectrice afin d'éviter la perte en eau et les infections. Dans le cas où les zones brûlées ne sont pas trop étendues, des autogreffes sont pratiquées : de la peau est prélevée sur des parties saines pour couvrir les plaies. Si la surface brûlée profonde est supérieure à la moitié de la surface du corps, il ne reste plus suffisamment de zones saines pour couvrir la plaie, et il faut recourir à une culture d'épiderme, dit autologue, c'est-à-dire issu du patient. Comment réalise-t-on des cultures de peau ? À partir de quelles cellules, sur quel substrat, dans quel milieu ? Les peaux reconstruites ont-elles les mêmes propriétés que la peau qu'elles remplacent ?

Toutes ces questions fondamentales qui touchent la peau de remplacement ou encore l'ingénierie tissulaire de la peau seront évoquées ici. Nous examinerons d'abord la peau normale et ses constituants, puis les étapes clés de l'histoire des peaux reconstruites, les résultats que ces modèles ont apportés sur le plan de l'étude des mécanismes biologiques impliqués dans le fonctionnement de la peau normale, sur le plan de l'étude des maladies de la peau et sur le plan clinique du traitement des grands brûlés. Nous terminerons par les espoirs que soulèvent les cellules souches de l'épiderme.

1. La peau est constituée de trois compartiments, l'épiderme, le derme et l'hypoderme, et des annexes cutanées, le poil (ou follicule pileux), la glande sébacée (qui produit le sébum) et la glande sudoripare (qui produit la sueur). Dans l'épiderme, les kératinocytes de la couche basale se divisent et se différencient en migrant vers la surface pour former la couche cornée qui protège la peau de l'environnement. En fin de parcours, les cellules de la surface (les cornéocytes) sont éliminées par le processus de desquamation. Les cellules de Langerhans sont des acteurs du système immunitaire, tandis que les mélanocytes produisent les pigments qui protègent l'ADN cellulaire contre le rayonnement solaire. Le derme confère à la peau sa résistance et sa souplesse ; il contient des fibroblastes qui synthétisent les différents constituants de la matrice extracellulaire (les fibres de collagène et d'élastine, ainsi que les protéoglycanes).

La peau représente une surface de près de deux mètres carrés et pèse environ quatre kilogrammes (sans l'hypoderme) chez un adulte de 75 kilogrammes. Elle est formée de l'épiderme et du derme sous-jacent. Sous l'influence de facteurs dermiques se développent, à partir de l'épiderme, les annexes cutanées, telles que les follicules pileux, les glandes sébacées et les glandes sudoripares. L'ensemble repose sur du tissu adipeux. L'épiderme, la couche la plus externe, est un épithélium stratifié qui se renouvelle toutes les trois à quatre semaines, et dont l'épaisseur varie de 0,05 millimètre pour les paupières à 1,5 millimètre pour la plante des pieds. Il est surtout composé de kératinocytes qui se divisent au niveau de la couche basale de l'épiderme, puis, suivant un programme de différenciation, migrent vers la surface. Au cours de la différenciation des kératinocytes, des protéines et des lipides spécifiques sont synthétisés afin que se forme la couche cornée qui confère à la peau sa fonction de barrière.

Les constituants de la peau et leur fonction

Les autres types cellulaires de l'épiderme sont les mélanocytes responsables de la couleur de la peau, les cellules de Langerhans, impliquées dans les réactions immunitaires, et les cellules de Merkel qui jouent un rôle de récepteurs mécaniques, sensibles à la pression. Les mélanocytes sont situés dans l'assise basale de l'épiderme. Ces cellules dendritiques (les dendrites sont des prolongements cellulaires) synthétisent un pigment, la mélanine, produite dans des structures spécialisées, nommées mélanosomes. Ces derniers sont transférés aux kératinocytes voisins *via* les dendrites des mélanocytes. Ils se rassemblent ensuite au-dessus du noyau des kératinocytes en formant une sorte de « casque » qui protège l'ADN contre l'action des ultraviolets. Un mélanocyte fabrique de la mélanine pour une quarantaine de kératinocytes. La protection contre les ultraviolets est fonction du type de mélanine formée : l'eumélanine présente dans les peaux de phototype foncé protège mieux que la phéomélanine majoritaire dans les peaux de phototype clair.

Les cellules de Langerhans appartiennent à la famille des cellules dendritiques. Elles assurent la surveillance immunologique de la peau. Localisées dans les couches suprabasales de l'épiderme, ces cellules présentatrices d'antigènes capturent les substances étrangères qui pénètrent dans la peau et les transportent jusqu'aux lymphocytes *T* présents dans les ganglions. Ces cellules sont notamment impliquées dans les réactions d'allergie de contact ou de sensibilisation, ainsi que dans les réactions allergiques en cas de surexposition au soleil.

Beaucoup plus épais que l'épiderme, le derme sous-jacent (un à quatre millimètres) est le tissu de soutien de la peau. Ses propriétés d'élasticité et de résistance à la pression sont dues à une matrice extracellulaire produite par les fibroblastes. Cette matrice contient surtout des fibres