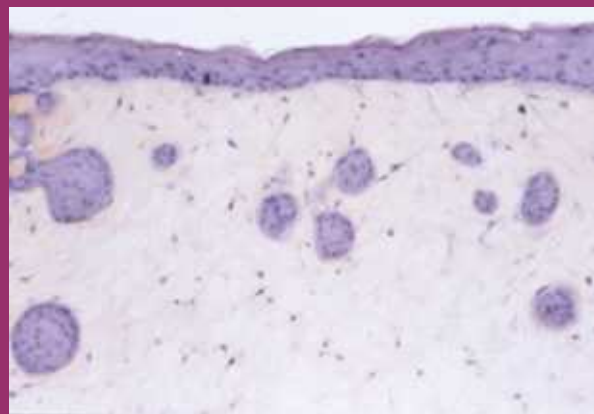
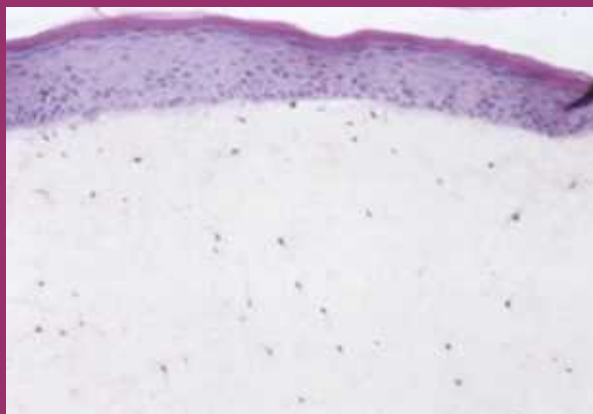




5. Comparée à une peau reconstruite normale (à gauche), la peau reconstruite avec des cellules d'un sujet atteint de la maladie génétique

Xeroderma pigmentosum (à droite) présente des invaginations de l'épiderme dans le derme. C'est le signe des phénomènes de cancérisation précoce.

épidermes de culture qui sont greffés sur les plaies et participent à la fermeture de l'ulcère. Ces modèles de peaux reconstruites sont aussi utilisés pour traiter les plaies aiguës qui apparaissent parfois après une intervention chirurgicale visant à retirer une zone de peau cancéreuse ou un tatouage.

À ce jour, la thérapie tissulaire à partir des peaux reconstruites a permis de sauver des milliers de vies humaines dans le cas des grands brûlés et a apporté de nouvelles façons de traiter les ulcères. Toutefois, la reconstruction n'est généralement ni parfaite ni complète. C'est pourquoi les biologistes étudient de nouveaux substrats qui facilitent la culture et la transplantation des épithéliums, par exemple des films de fibrine, et qui favorisent la réorganisation et la revascularisation du derme.

Les cellules souches, matériau de reconstruction de demain ?

Dans les tissus adultes, des cellules souches pluripotentes persistent. Elles assurent la survie et le renouvellement du tissu tout au long de la vie de l'individu. Capables d'autorenouvellement, elles donnent naissance à des cellules dont la capacité de prolifération est limitée et qui sont à la source de cellules différenciées. Les cellules souches épidermiques sont localisées au niveau du follicule pileux et dans l'épiderme interfolliculaire. Elles ont un important potentiel de prolifération *in vitro*. Aujourd'hui, les cellules souches sont difficiles à isoler parce qu'elles ne sont que partiellement caractérisées : elles n'expriment quasiment pas de marqueurs de surface à l'exception de certaines protéines d'adhérence qui les maintiennent à leur place. Disposer d'une carte d'identité plus précise des cellules souches épidermiques nous permettra de les sélectionner plus aisément. Bien qu'elles soient déjà engagées dans une voie de différenciation (celle des cellules de l'épiderme), elles conservent une plasticité notable. Ainsi sous l'influence de signaux dermiques appropriés, il est possible d'orienter leur différenciation en follicules pileux, en glandes sébacées et en glandes sudoripares.

Toutefois, la multiplication de ces cellules est régulée par un mécanisme naturel, une « horloge mitotique » qui limite le nombre possible des divisions cellulaires. Cette horloge est contrôlée par la perte progressive des séquences d'ADN situées à l'extrémité des chromosomes, les télomères. L'étude de cette horloge montre que le potentiel de division

des cellules est réduit lorsque les cellules sont multipliées en culture, et l'un des principaux enjeux du futur sera de décrypter et de maîtriser l'horloge mitotique de ces cellules.

Malgré les nombreuses similitudes entre la peau humaine normale et les modèles de peaux reconstruites, certaines limites existent, et, selon l'application, les paramètres à améliorer diffèrent. Dans le cas de l'utilisation de ces modèles pour des applications *in vitro*, il est nécessaire de renforcer la fonction barrière, et d'activer les enzymes responsables de la desquamation. Dans le cas des applications cliniques, les biologistes cherchent à optimiser le support de greffe en préparant le lit de greffe avec des pansements biologiques, et à développer un substrat dermique qui aura les propriétés élastiques du derme. Bien que des améliorations aient déjà été apportées au niveau du substrat dermique, la prise de greffe est toujours délicate, et l'aspect esthétique limité. Disposer des annexes cutanées, notamment des glandes sudoripares essentielles pour la régulation thermique et des follicules pileux, est un défi à relever.

L'ingénierie tissulaire de la peau progressera quand on maîtrisera mieux l'identification, l'isolement et la multiplication des cellules souches adultes, et le rôle de leur microenvironnement. Une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans le vieillissement de la peau et une amélioration du traitement des grands brûlés en sont deux enjeux majeurs.

Corinne FERRARIS dirige l'équipe Nouveaux modèles du Département des peaux reconstruites des Laboratoires L'Oréal.

V. FACY et al., *Langerhans cells integrated into human reconstructed epidermis respond to known sensitizers and ultraviolet exposure*, in *J. Invest. Dermatol.*, vol. 122, pp. 552-553, 2004.

N. FORTUNEL et al., *Long-term expansion of human functional epidermal precursor cells : promotion of extensive amplification by low TGF- β 1 concentrations*, in *J. Cell Sciences*, vol. 116, pp. 4043-4052, 2003.

F. BERNERD et al., *Clues to epidermal cancer proneness revealed by reconstruction of DNA repair-deficient xeroderma pigmentosum skin in vitro*, in *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 98 (14), pp. 7817-22, 2001.

V. RONFARD et al., *Long-term regeneration of human epidermis on third degree burns transplanted with autologous cultured epithelium grown on fibrin matrix*, in *Transplantation*, vol. 70, pp. 1588-1598, 2000.

C. FERRARIS et al., *Adult epidermal keratinocytes are endowed with pilosebaceous forming abilities*, in *Int. J. Dev. Biol.*, vol. 41, pp. 491-498, 1997.

M. RÉGNIER et al., *Integration of Langerhans cells into a pigmented reconstructed human epidermis*, in *J. Invest. Dermatol.*, vol. 109, pp. 510-512, 1997.

La reconstruction des cœurs endommagés

La réparation d'une lésion due à un infarctus du myocarde est un enjeu majeur de la médecine. Aujourd'hui, les spécialistes de l'ingénierie tissulaire cardiaque parviennent à éviter la dégradation du cœur après un infarctus, chez le rat.

Smadar Cohen • Jonathan Leor

Si une peine de cœur finit en général par guérir, une lésion du muscle cardiaque due à un infarctus s'aggrave avec le temps. Contrairement au foie ou à la peau, le tissu cardiaque ne se régénère pas, de sorte que la cicatrice qui subsiste après une crise cardiaque reste une zone morte qui ne se contracte plus. En perturbant les contractions synchrones normales du muscle cardiaque, la cicatrice renforce les contraintes qui s'exercent sur les parties saines du muscle, ce qui déforme encore davantage la paroi cardiaque et entraîne la mort de nombreuses cellules. La taille de la cicatrice (l'infarctus) peut doubler en quelques mois.

Grâce aux progrès de la médecine, un nombre croissant de personnes survivent à une crise cardiaque, mais un tiers d'entre elles finissent par souffrir d'une insuffisance cardiaque qui, à terme, nécessite une transplantation, solution complexe, coûteuse, et limitée par le manque de donneurs. L'espérance de vie des personnes qui ne bénéficient pas d'une transplantation diminue progressivement, et moins de 40 pour cent d'entre eux sont encore en vie cinq ans après leur première attaque.

Si les médecins pouvaient réparer un infarctus, ou simplement l'empêcher de s'étendre, des millions de vies en seraient transformées. C'est pourquoi la fabrication de fragments de tissu cardiaque humain vivant est devenue l'un des principaux objectifs de l'ingénierie tissulaire. C'est aussi l'un des plus ambitieux. Les fibres d'un muscle cardiaque s'organisent pour former des connexions

physiques et nerveuses qui acheminent les signaux électriques et permettent aux fibres de synchroniser les contractions. La peau et le cartilage sont moins complexes à faire croître en laboratoire, car ils ne sont pas vascularisés. Pour le muscle cardiaque, la principale difficulté est de vasculariser un morceau de tissu tridimensionnel.

Bien sûr, il y a une quinzaine d'années, la perspective de « fabriquer » un tissu vivant en dehors de l'organisme tenait de la science-fiction. Pourtant, les biologistes et les ingénieurs des matériaux ont fait des progrès notables ; par exemple, nous avons mis au point un support qui favorise la croissance des cellules cardiaques et des vaisseaux sanguins dans la zone morte d'un infarctus.

À la recherche du support idéal

Un infarctus du myocarde – une crise cardiaque – survient généralement lorsqu'un important vaisseau sanguin d'alimentation du ventricule gauche du cœur est obstrué par un caillot. Une partie du muscle cardiaque, le myocarde, est privée de sang et donc d'oxygène, ce qui détruit les cellules (les cardiomyocytes) de cette zone. La dimension de l'infarctus dépend de la taille de la zone alimentée par le vaisseau sanguin avant son obstruction.

Comme les myocytes se divisent peu, les cellules survivantes ne peuvent pas repeupler la zone endommagée. Les cellules souches locales, qui agissent comme progéniteurs de nouvelles cellules dans d'autres tissus, sont inefficaces dans le cœur et incapables de réparer la lésion. Au contraire,