

Cellules souches de la peau humaine

Bruno A. Bernard

L'OREAL Recherche, Centre C. Zviak, 90 rue du Général Roguet, 92110 Clichy, France

Auteur correspondant : Bruno A. Bernard, bbernard@rd.loreale.com

Reçu le 7 Janvier 2008

Résumé – L'homéostasie de l'épiderme humain en perpétuel renouvellement repose sur la présence de cellules souches localisées dans la couche basale. Ces cellules souches ont été enrichies et fonctionnellement caractérisées, mais leur localisation exacte reste évasive. Le follicule pileux humain ainsi que son unité de pigmentation se régénèrent aussi de façon cyclique à partir de cellules souches. Contrairement aux cellules souches épidermiques, les cellules souches folliculaires ont été localisées, et caractérisées de façon fonctionnelle et biochimique. La cartographie des gènes spécifiquement exprimés dans cette population de cellules souches a été établie. Les mélanocytes souches ont aussi été localisés et caractérisés. Enfin, le follicule pileux abrite toute une série de cellules multipotentes, ce qui désigne cet organe unique comme source alternative de cellules souches pour la régénération tissulaire.

Abstract – Human skin stem cells.

The homeostasis of continuously renewing human epidermis relies on the presence of adult stem cells, residing in the basal layer. Epidermal stem cells have been enriched and functionally characterized, but the exact location remained elusive. The human hair follicle and its pigmentation unit also cyclically regenerate from stem cells. Contrary to epidermal stem cells, human hair follicle stem cells have been localized, enriched, functionally and biochemically characterized. Their specific gene expression pattern has been established. The melanocyte stem population has also been localized and characterized. Finally, the hair follicle was found to harbor a number of other multipotent cells, which designates this unique organ as an alternative source of stem cells for tissue regeneration.

Key words: épiderme / follicule pileux / cellule souche adulte

La peau comprend des follicules pileux séparés par de vastes zones interfolliculaires multicouches, formées de kératinocytes impliqués dans un processus de différenciation terminale qui aboutit à l'élimination de cellules cornifiées à la surface de l'épiderme. Si l'épiderme interfolliculaire est soumis à un renouvellement perpétuel, nécessaire au maintien de l'homéostasie épidermique, il n'en est pas de même des follicules pileux, qui subissent une succession de phases d'involution et de néomorphogénèse, unique à cet organe, tout au long de la vie de l'individu (Halloy *et al.*, 2000, Bernard, 2006). Ces processus dynamiques supposent l'existence de cellules souches adultes, capables de générer en permanence (pour l'épiderme) ou de façon cyclique (pour le follicule pileux) des cellules

en amplification transitoire à l'origine du maintien de l'intégrité épidermique ou du renouvellement du follicule.

Le nombre, la localisation, la caractérisation, l'isolement, l'amplification de ces cellules souches à partir de l'épiderme et du follicule pileux ont été l'objet, ces dernières années, d'un effort de recherche considérable et à ce jour, force est de constater que si nos connaissances ont largement progressé, cette population de cellules souches adultes est restée évasive, en particulier en ce qui concerne les cellules progénitrices de l'épiderme. S'il est clair qu'un seul type de progéniteur maintient l'épiderme normal (Clayton *et al.*, 2007) et que cette population réside dans la couche basale de l'épiderme, le pourcentage qu'elle représente

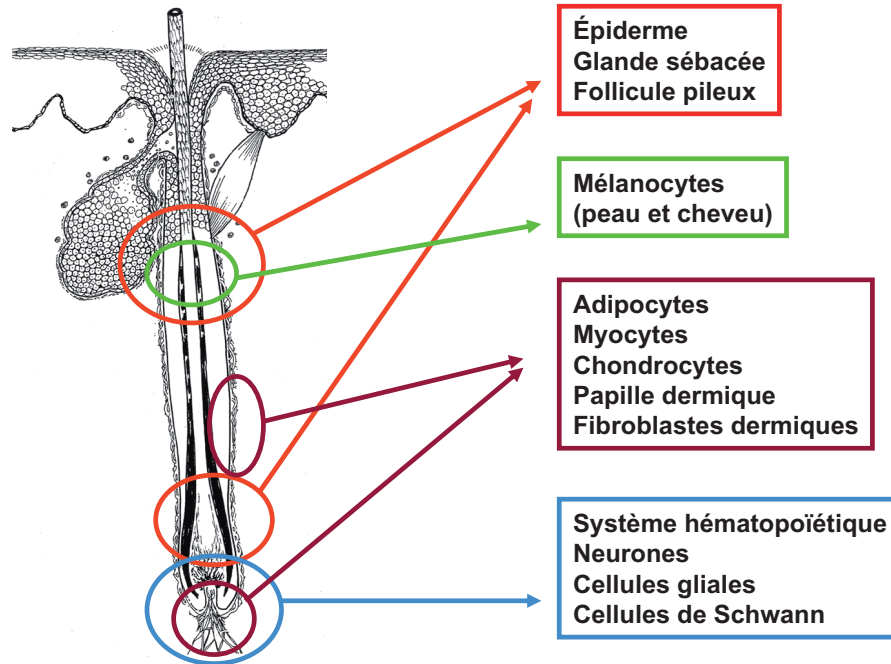


Fig. 1. Le follicule pileux humain, une source unique de cellules souches multipotentes adultes.

n'est pas établi, puisqu'il varie selon les estimations de 2% (Alonso & Fuchs, 2003a) à 0.01 % (Schneider *et al.*, 2003). Bien que le tissu épidermique soit le plus accessible à l'expérimentation, la localisation de la niche épidermique susceptible d'héberger ces cellules progénitrices est restée sans succès, alors que par exemple, les cellules impliquées dans le petit intestin et le colon sont aujourd'hui clairement identifiées et localisées (Barker *et al.*, 2007). Enrichie grâce à différentes techniques de sélection (voir pour revue Kaur, 2006), cette population a toutefois pu être caractérisée d'un point de vue fonctionnel : elle exprime un répertoire de gènes spécifiques (Jensen & Watt, 2006, Larderet *et al.*, 2006) et elle est dotée d'un fort potentiel de clonogénicité, de prolifération à long terme (Barrandon & Green, 1987, Fortunel *et al.*, 2003) et de régénération épidermique *in vitro* (Larderet *et al.*, 2006).

De façon un peu paradoxale, car *a priori* moins accessibles, les cellules souches capables de régénérer l'épiderme en cas de blessure (Levy *et al.*, 2007) et surtout le follicule pileux à chaque cycle pileux ont été beaucoup mieux caractérisées. On soupçonnait déjà leur existence par la capacité de cellules folliculaires à se transdifférencier et à régénérer de l'épiderme (Lenoir *et al.*, 1988). On sait à ce jour qu'elles sont majoritairement localisées dans la partie distale de la gaine externe du follicule pileux humain, mais qu'un second réservoir se trouve aussi dans la partie proximale de cette gaine (Lenoir *et al.*, 1988; Commo *et al.*, 2000; Panteleyev *et al.*, 2001; Claudinot *et al.*, 2005). Les mécanismes de recrute-

ment et d'activation de ces cellules ont été élucidés (Alonso & Fuchs, 2003b), leur registre d'expression génique a été établi et des marqueurs spécifiques identifiés (Morris *et al.*, 2004; Ohyama *et al.*, 2006; Waters *et al.*, 2007; Tiede *et al.*, 2007). De façon intéressante, à côté de ces cellules souches épithéliales, des cellules souches mélanocytaires ont aussi été localisées dans la région distale de la gaine externe, ces progéniteurs étant à l'origine du renouvellement de l'unité de pigmentation à chaque cycle pileux (Commo & Bernard, 2000a). Ainsi, au début de chaque nouvelle phase néo-morphogénétique (Bernard, 2006), un sous-ensemble de ces mélanocytes progéniteurs quittent leur niche répressive où ils restaient quiescents, migrent au sein d'une niche transitoire où ils pourront momentanément proliférer pour finalement intégrer une niche permissive où la prolifération sera interdite mais la mélanogénèse stimulée (Bernard, 2005). C'est la disparition progressive de ces cellules souches mélanocytaires qui est à l'origine du blanchissement du cheveu (Commo *et al.*, 2004). La notion de niche semble beaucoup mieux établie dans le cas du follicule pileux que dans l'épiderme, car la région distale de la gaine externe abrite clairement différents types de progéniteurs, au moins épithéliaux et mélanocytaires.

A côté des cellules souches épithéliales et mélanocytaires présentes dans la gaine externe, le follicule pileux humain apparaît comme un réservoir unique de cellules souches adultes multipotentes (figure 1). En effet, des précurseurs ostéogéniques et

adipocytaires ont été extraits du compartiment dermique (gaine conjonctive et papille dermique) du follicule (Jahoda *et al.*, 2003). De plus, des cellules comparables aux cellules souches des crêtes neurales ont été isolées de la papille dermique du follicule pileux humain (Fernandes *et al.*, 2004) : elles sont capables de s'agréger sous forme de sphères dont peuvent être dérivées des cellules nerveuses (neurones), des mélanocytes, et des cellules musculaires lisses (Yu *et al.*, 2006). De cette même papille dermique, des cellules souches hématopoïétiques ont été produites (Shi *et al.*, 2004). En d'autres termes, le follicule pileux humain apparaît comme une source unique et jusqu'à présent totalement négligée de cellules souches multipotentes. De nombreux types de tissus humains pourraient être régénérés à partir de ces cellules sans problème de rejet et d'approvisionnement. A ce titre, l'utilisation des cellules souches adultes folliculaires pourrait être considérée comme une alternative séduisante à celle des cellules souches embryonnaires, dans le cadre des approches thérapeutiques et réparatrices chez l'homme.

Références

- Alonso L. & Fuchs E. Stem cells of the skin epithelium. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2003a, 100, 11830-11835.
- Alonso L. & Fuchs E. Stem cells in the skin : waste not, Wnt not. *Genes & Development*, 2003b, 17, 1189-1200.
- Barker N, van Es J.H., Kuipers J., Kujala P., van den Born M., Cozijnsen M., Haegbarth A., Korving J., Begthel H., Peters P.J. & Clevers H. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr 5. *Nature*, 2007, 449, 1003-1007.
- Barrandon Y. & Green H. Three clonal types of keratinocyte with different capacities for multiplication. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1987, 84, 2302-2306.
- Bernard B.A., La biologie du cheveu, *J. Soc. Biol.*, 2005, 199, 343-348.
- Bernard B.A., La vie révélée du follicule de cheveu humain. *Med. Sciences*, 2006, 22, 138-143.
- Claudinot S., Nicolas M., Oshima H., Rochat A. & Barrandon Y. Long-term renewal of hair follicles from clonogenic multipotent stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2005, 102, 14677-148682.
- Clayton E., Doupé D.P., Klein A.M., Winton D.J., Simons B.D. & Jones P.H. A single type of progenitor cell maintains normal epidermis. *Nature*, 2007, 446, 185-189.
- Commo S. & Bernard B.A., Melanocyte sub-population turnover during the human hair cycle : an immunohistochemical study. *Pigment Cell Res.*, 2000, 13, 253-259.
- Commo S., Gaillard O. & Bernard B.A., The human hair follicle contains two distinct K19 positive compartments in the outer root sheath : a unifying hypothesis for stem cell reservoir? *Differentiation*, 2000, 66, 157-164.
- Commo S., Gaillard O. & Bernard B.A. Human hair greying is linked to a specific depletion of hair follicle melanocytes affecting both the bulb and the outer root sheath. *Br. J. Dermatol.*, 2004, 150, 435-443.
- Fernandes K.J., McKenzie I.A., Mill P., Smith K.M., Akhavan M., Barnabé-Heider F., Biernaskie J., Junek A., Kobayashi N.R., Toma J.G., Kaplan D.R., Labosky P.A., Rafuse V., Hui C.C. & Miller F.D. A dermal niche for multipotent adult skin-derived precursor cells. *Nature Cell Biol.*, 2004, 6, 1082-1093.
- Fortunel N., Hatzfeld J.A., Rosemary P.A., Ferraris C., Monier M.N., Haydont V. Longuet J., Brethon B., Lim B., Castiel I., Schmidt R. & Hatzfeld A. Long-term expansion of human functional epidermal precursor cells : promotion of extensive amplification by low TGF- β 1 concentrations. *J. Cell Sci.*, 2003, 116, 4043-4052.
- Halloy J., Bernard B.A., Loussouarn G. & Goldbeter A., Modeling the dynamics of human hair cycles by a follicular automaton. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2000, 97, 8328-8333.
- Jahoda C.A.B., Whitehouse C.J., Reynolds A.J. & Hole N. Hair follicle dermal cells differentiate into adipogenic and osteogenic lineages. *Exp. Dermatol.*, 2003, 12, 849-859.
- Jensen K.B. & Watt F.M. Single-cell expression profiling of human epidermal stem and transit-amplifying cells : Lrig1 is a regulator of stem cell quiescence. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2006, 103, 11958-11963.
- Kaur P. Intefollicular epidermal stem cells : identification, challenges, potential. *J. Invest. Dermatol.*, 2006, 126, 1450-1458.
- Larderet G., Fortunel N., Vaigot P., Cegalerba M., Maltère P., Zobiri O., Gidrol X., Waksman G. & Martin M.T. Human side population keratinocytes exhibit long-term proliferative potential and a specific gene expression profile and can form a pluristratified epidermis. *Stem Cells*, 2006, 24, 965-974.
- Lenoir M.C., Bernard B.A., Pautrat G., Darmon M. & Shroot B., Outer root sheath cells of human hair follicle are able to regenerate a fully differentiated epidermis in vitro. *Dev. Biol.*, 1988, 130, 610-620.
- Levy V., Lindon C., Zheng Y., Harfe B.D. & Morgan B.A. Epidermal stem cells arise from the hair follicle after wounding. *FASEB J.*, 2007, 21, 1358-1366.
- Morris R.J., Liu Y., Marles L., Yang Z., Trempus C., Li S., Lin J.S., Sawicki J.A. & Cotsarelis G. Capturing and profiling adult hair follicle stem cells. *Nature Biotech.*, 2004, 22, 411-417.
- Ohyama M., Terunuma A., Tock C.L., Radonovich M.F., Pise-Masison C.A., Hopping S.B., Brady J.N., Udey M.C. & Vogel J.C. Characterization and isolation of stem cell-enriched human hair follicle bulge cells. *J. Clin. Invest.*, 2006, 116, 249-260.
- Panteleyev A., Jahoda C.A.B. & Christiano A.M., Hair follicle predetermination. *J. Cell Sci.*, 2001, 114, 3419-3431.
- Schneider T.E., Barland C., Alex A.M., Manciani M.L., Lu Y., Cleaver J.E., Lawrence H.J. & Ghadially R. Measuring stem cell frequency in epidermis : a quan-

- titative *in vivo* functional assay for long-term repopulating cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2003, 100, 11412-11417.
- Shi C., Mai Y. & Cheng T. Identification of hematopoietic cell populations from the dermal papillae of human hair follicles. *Transplant. Proc.* 2004, 36, 3208-3211.
- Tiede S., Kloepper J.E., Bodo E., Tiwari S., Kruse C. & Paus R. Hair follicle stem cells : walking the maize. *Eur. J. Cell Biol.*, 2007, 86, 355-376.
- Waters J/M/, Richardson G.D. & Jahoda C.A.B. Hair follicle stem cells. *Seminars. Cell. Dev. Biol.*, 2007, 18, 245-254.
- Yu H., Fang D., Kumar S.M., Li L., Nguyen T.K., Acs G. Herlyn M. & Xu X. Isolation of a novel population of multipotent adult stem cells from human hair follicles. *Am. J. Pathol.*, 2006, 168, 1879-1888.