

Cellules souches : implications pour la peau

A. POUILLOT, B.-S. POLLA*,
Genève, Suisse



Les produits cosmétiques anti-âge, fondés sur les connaissances scientifiques fondamentales de la peau et de son vieillissement, sont de plus en plus innovants. De nouveaux termes apparaissent dans l'univers cosmétique : sirtuines, télomérases, cellules souches... Mais pourquoi les cellules souches intéressent-elles autant les grands groupes de cosmétiques tels l'Oréal ou LVMH, qui a d'ailleurs organisé un symposium sur les cellules souches en septembre 2007 ? Pour mieux cerner l'intérêt des cellules souches en cosmétologie, nous devons d'abord comprendre quelles sont ces cellules au pouvoir régénérant et quel est leur potentiel. Dans cette revue, nous parlerons essentiellement de cellules souches adultes qui pourraient occuper une place prépondérante dans le développement de nouvelles approches du vieillissement cutané, basées sur la thérapie cellulaire appliquée à la médecine esthétique et la cosmétologie.

1 LES CELLULES SOUCHES : AUTO-RENOUVELLEMENT ET DIFFÉRENCIATION

Les cellules souches sont des cellules indifférenciées, qui assurent le renouvellement cellulaire et maintiennent l'homéostasie tissulaire ; elles sont caractérisées par leurs capacités :

- à se multiplier à l'identique pour produire de nouvelles cellules souches : on parle de capacité d'autorenouvellement. Ces cellules sont investies d'une capacité de prolifération très importante,
- à engendrer, lors d'exposition à certains signaux biochimiques (par exemple à des facteurs de croissance), des cellules spécialisées qui constituent les différents tissus : on parle de différenciation (fig. 1).

1 - ORIGINE ET DEVENIR DES CELLULES SOUCHES

Les cellules souches sont regroupées en deux grandes familles : les cellules souches embryonnaires et les cellules souches adultes. Les cellules souches embryonnaires se trouvent dans les embryons, les fœtus ou encore dans le sang du cordon ombilical prélevé au moment de la naissance. Les cellules souches adultes se trouvent quant à elles dans certains tissus du fœtus, de l'enfant et de l'adulte.

Toutes les cellules souches ont la capacité de se différencier, mais ceci à divers degrés :

* e-mail : barbara.polla@vtz.ch

Cellules souches : implications pour la peau

- les **cellules souches totipotentes** ont la capacité de se différencier en toute cellule du corps humain. Ce sont les cellules issues des premières divisions de l'ovule fécondé, jusqu'au quatrième jour de développement ;
- les **cellules souches pluripotentes**, dont font partie les cellules souches embryonnaires prélevées plus de quatre jours après la fécondation, ont vocation à former tous les tissus de l'organisme, mais ne peuvent pas, seules, être à l'origine d'un organisme entier ;
- les **cellules souches multipotentes**, présentes dans l'embryon ou dans l'organisme adulte, sont à l'origine de plusieurs types de cellules différenciées et conservent leur capacité d'autorenouvellement. Si elles conservent la capacité à se différencier en plusieurs types cellulaires, les cellules souches multipotentes sont cependant déjà engagées dans une certaine direction : ce sont des cellules déterminées. Leurs potentialités sont donc plus restreintes que celles des cellules souches pluripotentes ;
- les **cellules souches unipotentes** se différencient en un type unique de cellules.

2 - CELLULES SOUCHES ADULTES

Les cellules souches adultes sont des cellules indifférenciées que l'on trouve au sein de tissus composés en majorité de cellules différenciées. Ce sont généralement des cellules souches multipotentes. Les cellules souches adultes sont impliquées dans le renouvellement, la régénération et la réparation tissulaires. Elles existent dans la plupart des tissus et des organes, notamment dans le sang, le cerveau, les intestins, les muscles et la peau.

Dans le tissu cutané, certaines recherches suggèrent que les follicules pileux pourraient être la structure responsable du maintien des cellules souches dans un état de non-différenciation (1, 2). Ces follicules seraient ainsi la « niche » des cellules souches. Les cellules souches multipotentes de l'épiderme ont été localisées au niveau du muscle érecteur du poil et migrent vers la surface pour reconstituer l'épiderme et vers la base pour donner naissance aux constituants mêmes du follicule pileux (3, 4) (fig. 2).

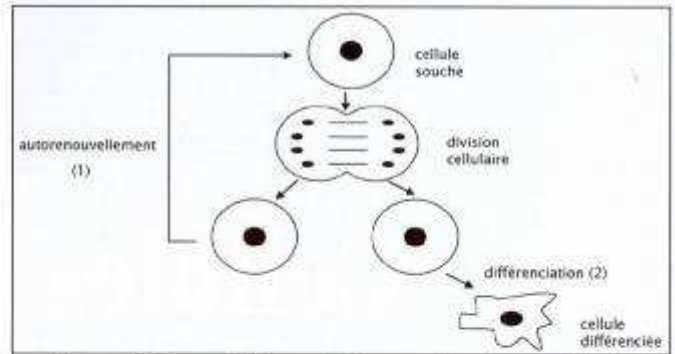


Figure 1. Capacité des cellules souches à se multiplier et à se différencier

Une cellule souche peut se multiplier à l'identique (1) ou peut se différencier (2), lors d'exposition à des signaux biochimiques, en un type donné de cellules.

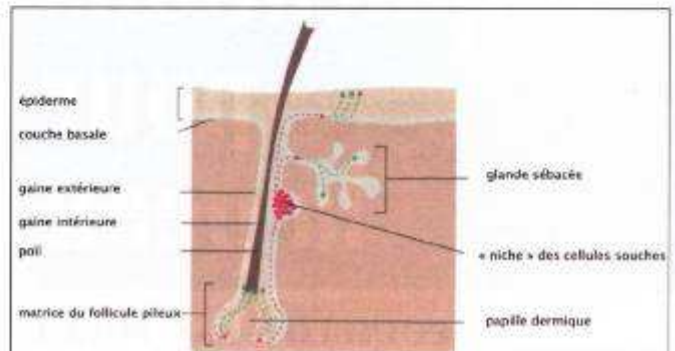


Figure 2. « Niche » et migration des cellules souches.

Les cellules souches migrent vers la matrice du follicule pileux, la glande sébacée et la couche basale de l'épiderme (flèches roses) et qui se différencient en cellules formant le poil, les glandes sébacées ou les kératinocytes (flèches vertes).

2 UTILISATION DES CELLULES SOUCHES EN THÉRAPIE CELLULAIRE

La thérapie cellulaire est fondée sur l'utilisation de cellules vivantes, contrairement aux méthodes thérapeutiques classiques qui reposent sur l'emploi de composés moléculaires chimiques (antioxydants par exemple) ou d'approches physiques (lasers). La thérapie cellulaire consiste à utiliser des cellules souches pour remplacer les tissus lésés. En effet, de nombreuses maladies résultent de la destruction d'un tissu ou d'un mauvais fonctionnement de certaines cellules. Les transplantations d'organes ou les greffes de tissus ne sont pas envisageables dans tous les cas et la thérapie cellulaire ouvre des horizons nouveaux notamment dans la lutte contre les maladies cardiaques (cardiomyopathies), neurologiques (Parkinson), métaboliques (diabète) ou sanguines (leucémies).

3 BIOTECHNOLOGIES ET UTILISATION THÉRAPEUTIQUE DES CELLULES SOUCHES

Capables de se transformer en différents types de cellules, les cellules souches constituent une source très prometteuse de cellules pour la thérapie cellulaire. Malgré les difficultés de sélection et d'amplification des cellules souches, les techniques de thérapie cellulaire semblent avoir des potentialités intéressantes et pourraient bien, à terme, se substituer aux traditionnelles greffes d'organes. La médecine régénérative est basée sur la possibilité de remplacer des tissus dégénérés ou endommagés et, par là, de guérir de nombreuses maladies actuellement incurables comme la chorée de Huntington ou la maladie de Parkinson. Cette médecine propose un concept différent : « on ne répare pas on remplace par du neuf », et pourrait même répondre à l'ancestrale quête d'immortalité poursuivie depuis toujours par l'espèce humaine éminemment mortelle (5).

Actuellement, pour ce qui concerne la peau, les cellules souches sont utilisées essentiellement pour sa reconstitution dans le cas de brûlures graves. Des fragments de peau saine sont prélevés sur la personne brûlée et cultivés *in vitro*. Une fois amplifiées, les cellules dérivées de ce tissu sain reconstituent un tissu épidermique comparable à la peau, de surface plus importante et qui peut être greffé sur les zones à traiter (6).

En 2007, Yamanaka a découvert qu'il suffisait d'introduire certains gènes dans des cellules cutanées de souris pour obtenir leur « reproduction » en cellules semblables à des cellules souches embryonnaires. Il a obtenu ainsi des cellules souches pluripotentes dites induites, capables de se multiplier à l'infini et de se différencier en n'importe quel type de cellules de l'organisme, comme les cellules souches de l'embryon (7). Cependant, l'introduction de ces gènes est réalisée à l'aide de vecteurs rétroviraux qui s'insèrent dans le génome de manière aléatoire, une approche qui n'est de ce fait pas applicable telle quelle aux sujets humains. Pour ces derniers, l'idéal serait probablement de parvenir à induire une reprogrammation cellulaire, sans modification du génome, par l'intermédiaire d'une simple surexpression transitoire de certains gènes spécifiques contrôlant la différenciation. Il faut cependant souligner que trois équipes indépendantes ont récemment réussi à convertir des cellules adultes en cellules souches « sans laisser de traces » dans le génome de la cellule transformée, en reprogrammant les cellules grâce à un vecteur transitoire qui est ensuite éliminé du génome de la cellule par excision (8, 9, 10).

Cellules souches : implications pour la peau

4 CELLULES SOUCHES EN MÉDECINE ESTHÉTIQUE ET EN COSMÉTIQUE ?

En médecine esthétique, les lasers utilisés pour l'épilation altèrent les cellules souches du bulbe du follicule pileux et préviennent ainsi la repousse du poil (11). L'expérience clinique démontre qu'en parallèle, les patients, après plusieurs séances d'épilation laser, constatent une amélioration de la qualité de leur peau. La question de savoir si ce phénomène est lié, ou non, à une stimulation parallèle de cellules souches adultes distinctes de celles du bulbe n'a pas encore été explorée, mais il est par contre établi que différents lasers dermatologiques et/ou esthétiques modulent la migration et la prolifération cellulaires dans la peau et permettent de stimuler la cicatrisation et le renouvellement cutanés (12).

Dans le domaine cosmétique, les grands groupes s'intéressent de près aux cellules souches. Lors du symposium organisé par LVMH en septembre 2007, Frédéric Bonté, directeur de la communication scientifique, a déclaré : « Mieux comprendre le potentiel de ces cellules, leur devenir au cours du vieillissement ainsi que le fonctionnement intime de la peau est la source d'innovation des produits cosmétiques de soin, crèmes anti-rides ou hydratantes de demain ». Pour les industries cosmétiques, les cellules souches adultes représentent actuellement un outil de recherche très intéressant pour explorer les modèles du vieillissement. La viabilité réduite et la sénescence prématurée des cellules souches sont une des causes du vieillissement de la peau. Le développement des produits cosmétiques dits « anti-âge » pourraient utiliser les cellules souches de la peau, par exemple, en stimulant la « niche » pour régénérer l'épiderme.

L'identification des cellules souches au niveau du follicule pileux permet d'ouvrir d'autres perspectives cosmétiques, en plus de celles de la médecine esthétique, concernant le traitement des alopecies androgéniques (la chute des cheveux liée à la présence d'hormone mâle), où il s'agirait de reconstruire les follicules pileux atrophiés, ou au contraire, les traitements d'épilation grâce à des crèmes, où il serait question de détruire sélectivement les cellules souches pour supprimer la pousse des poils.

Cellules souches : implications pour la peau

5 CONCLUSION

Les cellules souches, cellules indifférenciées capables de se multiplier à l'identique et d'engendrer des cellules spécialisées, permettent la régénération tissulaire. Actuellement les cellules souches de la peau sont utilisées pour sa reconstitution dans le cas de brûlures graves et d'anomalies cutanées. Pour les industries cosmétiques, les cellules souches adultes permettent une meilleure connaissance physiologique de la peau et représentent un outil de recherche très intéressant dans les modèles de vieillissement. Aujourd'hui, pour la cosmétologie, les cellules souches sont encore du domaine du rêve – mais peut-être que dans quelques années, des produits cosmétiques anti-âge, à la manière des lasers esthétiques, contiendront des actifs qui stimuleront la « niche » de cellules souches, pour régénérer continuellement l'épiderme et ainsi prévenir le vieillissement de la peau.

BIBLIOGRAPHIE

1. TAYLOR G., LEHRER M.S., JENSEN P.J., SUN T.T., LAVKER R.M. Involvement of follicular stem cells in forming not only the follicle but also the epidermis. *Cell*. 2000 ; 102(4) : 451-461.
2. CLAUDINOT S., NICOLAS M., OSHIMA H., ROCHAT A., BARRANDON Y. Long-term renewal of hair follicles from clonogenic multipotent stem cells. *PNAS*. 2005 ; 102 (41) : 14677-14682.
3. BLANPAIN C., FUCHS E. Epidermal stem cells of the skin. *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* 2006 ; 22 : 539-573.
4. BLANPAIN C., HORSLEY V., FUCHS E. Epithelial stem cells : turning over new leaves. *Cell*. 2007 ; 128 (5) : 445-458.
5. KAHN A., PAPILLON F. Le secret de la salamandre : la médecine en quête d'immortalité. Editions Nil. 2005 ; 366 pages.
6. BIANCO P., ROBEY P.G. Stem cells in tissue engineering. *Nature*. 2001 ; 414 (6859) : 118-121.
7. TAKAHASHI K., TANABE K., OHNURI M., NARITA M., ICHISAKA T., TOMODA K., YAMANAKA S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007 ; 51 (5) : 861-872.
8. WOLTJEN K., MICHAEL I.P., MOHSENI P., DESAI R., MILEIKOVSKY M., HÄMÄLÄINEN B., COWLING R., WANG W., LIU P., GERTSENSTEIN M., KAJI K., SUNG H.K., NAGY A. PiggyBac transposition reprograms fibroblasts to induced pluripotent stem cells. *Nature*. 2009 ; 458 (7239) : 766-770.
9. KAJI K., NORRBY K., PAGA A., MILEIKOVSKY M., MOHSENI P., WOLTJEN K. Virus-free induction of pluripotency and subsequent excision of reprogramming factors. *Nature*. 2009 ; 458 (7239) : 771-775.
10. SOLDNER F., HOCKEMEYER D., BEARD C., GAO Q., BELL G.W., COOK E.G., HARGUS G., BLAK A., COOPER O., MITALIPOVA M., ISACSON O., JAENISCH R. Parkinson's disease patient-derived induced pluripotent stem cells free of viral reprogramming factors. *Cell*. 2009 ; 156 (5) : 964-977.
11. TIERNEY E.P., GOLDBERG D.J. Laser hair removal pearls. *J. Cosmet. Laser Ther.* 2008 ; 10 (1) : 17-23.
12. EVANS D.H., ABRAHAMSE H. Efficacy of three different laser wavelengths for in vitro wound healing. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2008 ; 24(4) : 199-210.

