

Tissus spécialisés, cellules souches et renouvellement tissulaire

23

Les cellules se sont d'abord développées en tant qu'êtres vivants unicellulaires, mais les cellules qui nous intéressent le plus, en tant qu'êtres humains, sont des membres spécialisés d'une communauté multicellulaire. Elles ont perdu les caractéristiques nécessaires à une survie indépendante et ont acquis des particularités qui servent les besoins du corps dans sa totalité. Bien qu'elles partagent le même génome, elles sont étonnamment différentes : plus de 200 types cellulaires différents sont décrits dans le corps humain. Elles collaborent entre elles pour former une multitude de tissus différents, organisés en organes possédant des fonctions très variées. Pour comprendre ces fonctions, il n'est pas suffisant de les étudier en boîte de culture : nous avons aussi besoin de savoir comment elles vivent, travaillent et meurent dans leur habitat naturel, le corps intact.

Dans les Chapitres 7 et 21, nous avons vu comment s'effectue la différenciation cellulaire au cours de l'embryogenèse et comment la mémoire cellulaire et les signaux échangés entre cellules voisines leur permettent par la suite de demeurer différentes. Dans le Chapitre 19, nous avons examiné les mécanismes de construction des tissus multicellulaires – les systèmes qui lient les cellules entre elles, et les matériaux extracellulaires qui leur servent de support. Dans ce chapitre, nous considérerons les fonctions et le mode de vie des cellules spécialisées dans le corps d'un vertébré adulte. Nous décrirons comment les cellules fonctionnent ensemble, afin d'accomplir leurs tâches, comment de nouvelles cellules spécialisées naissent, vivent et meurent et comment l'architecture tissulaire est préservée en dépit du renouvellement cellulaire constant. Nous examinerons en particulier le rôle joué dans de nombreux tissus par les *cellules souches* – cellules dont la spécialité est de fournir un apport infini de cellules fraîchement différenciées, quand celles-ci sont perdues, éliminées, ou que le corps en a besoin en grand nombre.

Nous examinerons ces thèmes au travers d'une série d'exemples – certains choisis parce qu'ils illustrent des principes généraux, d'autres parce qu'ils mettent en lumière des points particulièrement étudiés, et d'autres enfin parce qu'ils posent des questions auxquelles la biologie cellulaire n'a pas encore répondu. Finalement, nous aborderons la question pratique qui sous-tend l'intérêt actuel pour les cellules souches : comment pouvons-nous utiliser notre compréhension des mécanismes de différenciation cellulaire et de renouvellement des tissus pour améliorer la nature, et remédier aux blessures et aux défaillances du corps humain qui semblaient jusqu'ici au-delà de tout espoir de réparation.

L'ÉPIDERME ET SON RENOUELEMENT PAR LES CELLULES SOUCHES

Nous commencerons par un tissu très familier : la peau. Comme presque tous les tissus, la peau est un mélange de plusieurs types cellulaires différents. Pour assurer sa fonction principale de barrière, la couche externe de la peau dépend d'une variété de cellules de soutien et de structure, dont beaucoup sont aussi nécessaires à d'autres tissus. Elle a besoin d'un support mécanique largement fourni par le cadre de la matrice extracellulaire, sécrétée essentiellement par les *fibroblastes*. Elle a besoin d'une irrigation sanguine qui fournit les éléments nutritifs et l'oxygène et permet l'élimination des déchets cellulaires et du gaz carbonique ; cela suppose l'existence d'un réseau de vaisseaux sanguins, tapissés par des *cellules endothéliales*. Ces vaisseaux sont aussi une voie d'accès pour les cellules du système immunitaire qui permettent de se défendre contre les infections : *macrophages* et *cellules dendritiques*, qui phagocytent les agents pathogènes envahissants et aident à l'activation des *lymphocytes*, et lymphocytes eux-mêmes qui sont les intermédiaires de réponses adaptées plus sophistiquées du système immunitaire (voir Cha-

Dans ce chapitre

L'ÉPIDERME ET SON RENOUELEMENT PAR LES CELLULES SOUCHES	1417
ÉPITHÉLIUMS SENSORIELS	1429
VOIES AÉRIENNES ET INTESTIN	1434
VAISSEAUX SANGUINS, LYMPHATIQUES ET CELLULES ENDOTHÉLIALES	1445
RENOUELEMENT PAR DES CELLULES SOUCHES MULTIPOTENTES : LA FORMATION DES CELLULES SANGUINES	1450
GENÈSE, MODULATION ET RÉGÉNÉRATION DU MUSCLE SQUELETTIQUE	1463
LES FIBROBLASTES ET LEURS TRANSFORMATIONS : LA FAMILLE DES CELLULES DU TISSU CONJONCTIF	1467
INGÉNIERIE DES CELLULES SOUCHES	1476

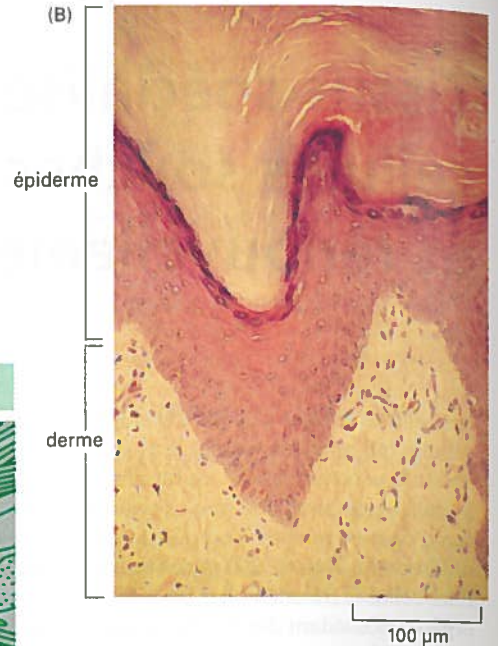
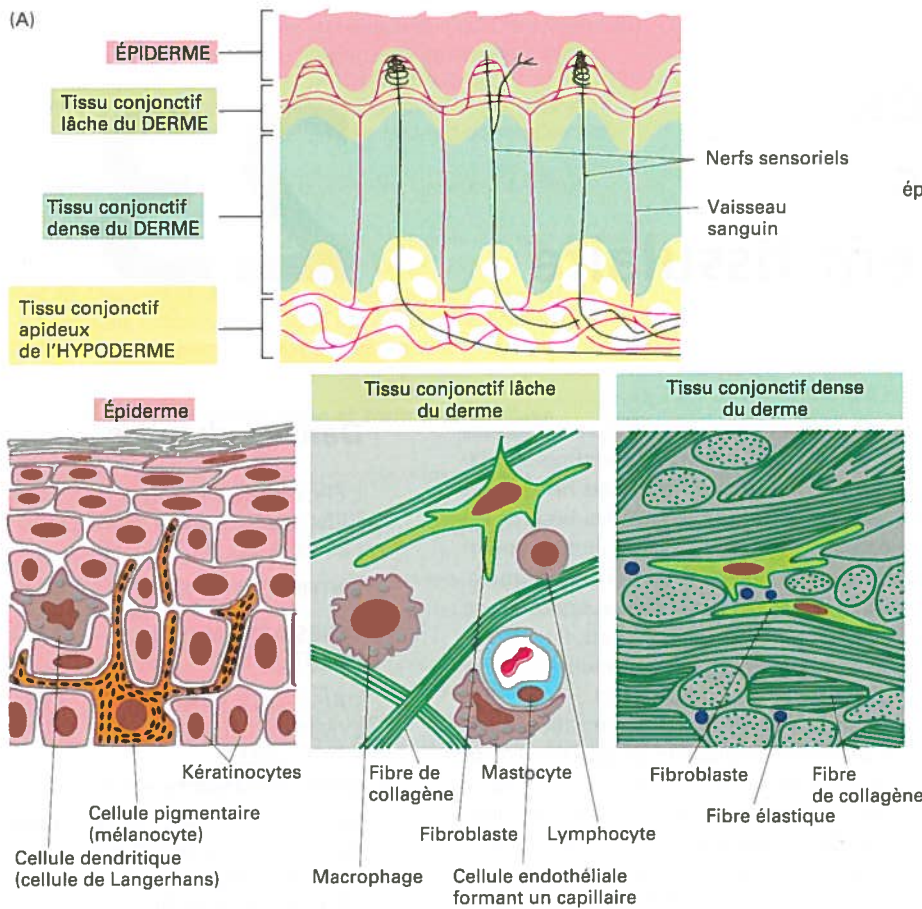
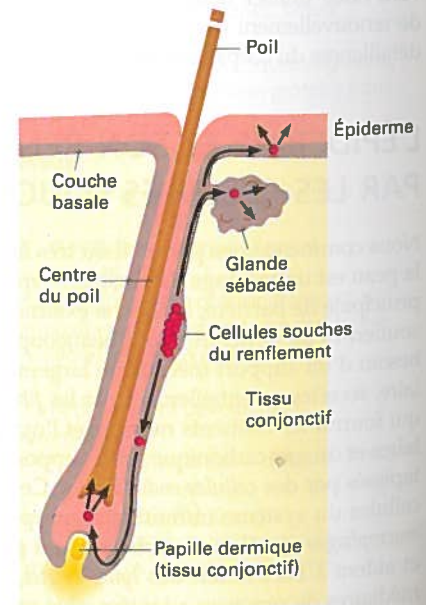


Figure 23-1 Peau de mammifère. (A) Dessins de l'architecture cellulaire d'une peau épaisse. (B) Micrographie d'une coupe transversale d'une plante de pied humaine, colorée à l'hématoxyline-éosine. La peau peut être considérée comme un grand organe, constitué de deux tissus principaux : l'épiderme et le tissu conjonctif sous-jacent, formé du derme et de l'hypoderme. Chaque tissu est composé de plusieurs types cellulaires différents. Le derme et l'hypoderme sont richement irrigués et innervés. Quelques terminaisons nerveuses s'étendent jusqu'à l'épiderme.

pitre 24). Les *fibres nerveuses* sont nécessaires à la conduction de l'information sensorielle des tissus vers le système nerveux central et, dans la direction opposée, à la délivrance du signal de sécrétion glandulaire ou de contraction des muscles lisses.

La **Figure 23-1** illustre l'architecture de la peau et montre comment elle satisfait à toutes ces exigences. Un épithélium, l'**épiderme**, forme la couverture extérieure, créant une barrière imperméable à l'eau qui se répare elle-même et se renouvelle continuellement. Au-dessous se trouve une couche de tissu conjonctif relativement épaisse, qui comprend le **derme** (avec lequel on fait le cuir), dur et riche en collagènes, et la *couche adipeuse sous-cutanée* ou *hypoderme*. Dans la peau, comme ailleurs, le tissu conjonctif, parcouru de vaisseaux et de nerfs, est responsable de la plupart des fonctions générales habituelles décrites précédemment. Cependant, l'épiderme est la composante essentielle de la peau, dont il est la quintessence – c'est le tissu particulier à cet organe, bien qu'il n'en représente pas la masse la plus importante. Des appendices tels que cheveux, ongles, glandes sébacées et sudoripares, sont des développements spécialisés de l'épiderme (**Figure 23-2**). Des mécanismes complexes régulent la répartition de ces structures, et leurs schémas particuliers de croissance et de renouvellement. Les régions d'épithélium moins spécialisé, plus ou moins plat, qui couvre la surface du corps entre les follicules pileux et les autres appendices, sont appelées *épiderme interfolliculaire*. Celui-ci a une organisation simple et est une bonne introduction au mécanisme de renouvellement continu des tissus du corps adulte.

Figure 23-2 Un follicule pileux et la glande sébacée qui lui est associée. Ces structures sont une spécialisation de l'épiderme. Le poil pousse vers le haut à partir de la papille qui est à sa base. La glande sébacée contient des cellules bourrées de lipides, qui sont sécrétés pour maintenir le poil convenablement huilé. Toute la structure est soumise à des cycles de croissance, régression (quand le poil tombe), et reconstruction. Comme le reste de l'épiderme, elle dépend des cellules souches pour sa croissance et sa reconstruction à chaque cycle. Un groupe important de cellules souches (en rouge), capable de donner naissance à la fois au follicule pileux et à l'épiderme interfolliculaire, est situé dans une région appelée « renflement » juste sous la glande sébacée.



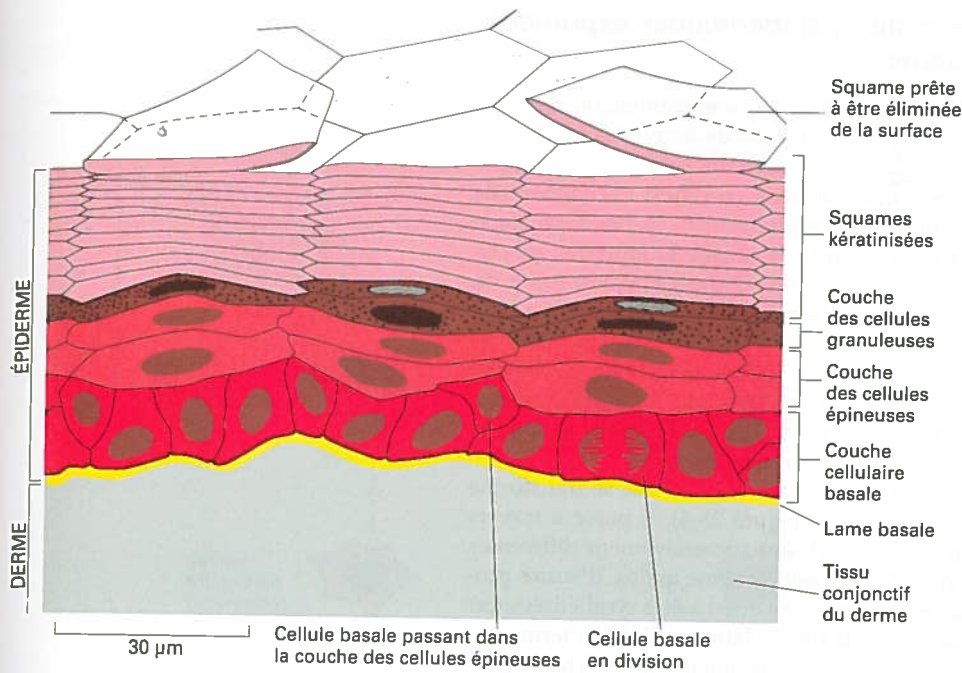


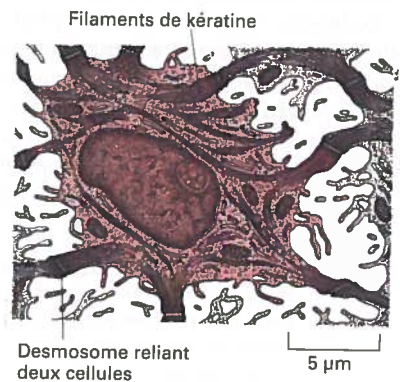
Figure 23-3 Structure stratifiée de l'épiderme (de souris). Les contours des squames kératinisées sont révélés en les faisant gonfler dans une solution de soude. L'organisation hexagonale très ordonnée de colonnes de cellules empilées montrées ici se trouve uniquement dans des endroits où l'épiderme est épais. Chez l'homme, les empilements de squames sont généralement plus grands et moins réguliers. Quand la peau est très épaisse, les cellules mitotiques sont observées non seulement dans la couche basale, mais également dans les premières couches au-dessus. En plus des cellules destinées à la kératinisation, les couches profondes de l'épiderme contiennent un petit nombre de cellules de différents types cellulaires (comme indiqué en Figure 23-1) qui comprennent les cellules dendritiques appelées cellules de Langerhans, dérivées de la moelle osseuse, les mélanocytes (cellules pigmentaires) dérivés des crêtes neurales, et les cellules de Merkel, qui sont associées aux terminaisons nerveuses dans l'épiderme.

Les cellules épidermiques forment une barrière stratifiée imperméable à l'eau

L'épiderme interfolliculaire est un épithélium *stratifié* (formé par plusieurs couches de cellules superposées) composé majoritairement de *kératinocytes* (nommés ainsi en raison de leur capacité à synthétiser des kératines, protéines des filaments intermédiaires, qui donnent à l'épiderme sa solidité) (Figure 23-3). Ces cellules modifient leur apparence d'une couche à l'autre. Celles de la couche la plus profonde, attachée à la membrane basale, sont appelées *cellules basales* et sont généralement les seules à se diviser. Au-dessus des cellules basales se trouvent plusieurs couches de cellules plus volumineuses, les *cellules épineuses* (Figure 23-4), dont les nombreux desmosomes – chacun étant un point d'ancrage pour d'épaisses touffes de filaments de kératine – sont visualisés en microscopie photonique comme de petites épines à la surface cellulaire (d'où le nom de ces cellules). Au-dessus des cellules épineuses se trouve une fine couche de cellules granuleuses, qui prennent une coloration sombre (voir Figure 23-3). C'est à ce niveau que les cellules sont scellées les unes aux autres afin de former une couche imperméable à l'eau. Les souris qui ne peuvent pas fabriquer cette barrière, en raison d'un déficit génétique, meurent tôt après la naissance d'une perte liquidienne rapide, bien que leur peau apparaisse normale à d'autres égards.

La couche granuleuse, qui forme une barrière à l'eau et aux solutés, marque la limite entre la couche interne métaboliquement active et la couche externe constituée de cellules mortes dont les organites cellulaires ont disparu. Ces cellules externes se réduisent à des écailles aplaties, ou *squames*, remplies de kératine très dense. Les membranes plasmiques des squames et des cellules granuleuses externes sont renforcées sur leur surface cytoplasmique par une couche fine (12 nm) et dure, constituée par l'accumulation de protéines réunies par des liaisons croisées, comprenant une protéine intra-cytoplasmique appelée involucrine. Les squames elles-mêmes sont normalement si minces et comprimées qu'elles sont difficiles à mettre en évidence en microscopie photonique. On peut cependant les faire gonfler légèrement dans une solution de soude ou dans un bain chaud. Leurs contours deviennent ainsi visibles (voir Figure 23-3).

Figure 23-4 Une cellule épineuse. Dessin à partir d'une photographie en microscopie électronique de coupe d'une cellule épineuse de l'épiderme, montrant les faisceaux de filaments de kératine qui traversent le cytoplasme et sont insérés au niveau de desmosomes qui lient la cellule à ses voisines. Les nutriments et l'eau diffusent librement au travers des espaces intercellulaires dans les couches métaboliquement actives de l'épiderme, occupés par les cellules épineuses. Plus à l'extérieur, au niveau des cellules granuleuses, se trouve une barrière imperméable vraisemblablement formée d'un matériau d'étanchéité sécrété par les cellules granuleuses. (D'après R.V. Krstić, *Ultrastructure of the Mammalian Cell* : an Atlas. Berlin : Springer-Verlag, 1979.)



Au cours de leur maturation, les cellules épidermiques expriment successivement des gènes différents

Après avoir décrit l'organisation statique de l'épiderme, voyons maintenant comment l'épiderme est continuellement renouvelé par la production de nouvelles cellules de la couche basale. Alors que quelques cellules basales se divisent, s'ajoutant à la population de la couche basale, d'autres (leurs sœurs ou leurs cousines) s'échappent de la couche basale vers la couche des cellules épineuses, effectuant la première étape de leur voyage vers l'extérieur. Quand elles atteignent la couche granuleuse, les cellules commencent à perdre leur noyau et leurs organites cytoplasmiques, selon un mécanisme de dégradation qui implique une activation partielle de la machinerie de l'apoptose ; elles se transforment alors en squames kératinisées de la couche kératinisée. Finalement, celles-ci se détachent par écailles de la surface de la peau (et deviennent l'un des constituants principaux de la poussière domestique). Le temps compris entre la naissance d'une cellule dans la couche basale de la peau humaine et son élimination à la surface est de l'ordre d'un mois, selon la région du corps.

Pendant que le nouveau kératinocyte formé dans la couche basale, se transforme en squame dans les couches les plus externes (voir Figure 23-4), il passe à travers une succession d'états d'expression génique, synthétisant successivement différentes protéines, membres de la famille des kératines. Pendant le même temps, d'autres protéines caractéristiques, comme l'involucrine, commencent aussi à être synthétisées, car elles font partie d'un programme coordonné de **différenciation cellulaire terminale** – le processus au cours duquel une cellule précurseur acquiert ses caractéristiques spécialisées finales, et généralement arrête définitivement de se diviser. Tout le programme est initié dans la couche basale. C'est là que se décide le destin des cellules.

L'épiderme est renouvelé par des cellules souches situées dans la couche basale

Les couches externes de l'épiderme sont renouvelées un millier de fois au cours de la vie humaine. Dans la couche basale, il doit y avoir des cellules qui peuvent rester indifférenciées et continuer à se diviser durant toute cette période, fournissant continuellement des descendants qui se différencient, quittent la couche basale et finalement sont éliminés. Ce processus ne peut être maintenu que si la population de cellules basales se renouvelle d'elle-même. Il doit par conséquent y avoir quelques cellules qui génèrent un mélange de descendants, incluant des cellules filles qui demeurent indifférenciées comme leurs parents, et des filles qui se différencient. Les cellules qui possèdent de telles propriétés sont appelées **cellules souches**. Elles ont un rôle si important dans une grande diversité de tissus qu'il est utile d'en avoir une définition conventionnelle.

La cellule souche est définie par les propriétés suivantes :

1. Elle n'est pas elle-même totalement différenciée (c'est-à-dire qu'elle n'a pas atteint la fin d'un processus de différenciation).
2. Elle peut se diviser indéfiniment (au moins durant la vie de l'animal).
3. Quand elle se divise, chaque cellule fille a le choix : soit rester une cellule souche comme la cellule parentale, soit entrer irréversiblement dans une succession d'étapes qui mènent à la différenciation terminale (Figure 23-5).

Les cellules souches sont nécessaires chaque fois qu'il faut remplacer périodiquement des cellules différenciées qui ne peuvent pas se renouveler d'elles-mêmes. La cellule souche elle-même est capable de se diviser – cela fait partie de sa définition – mais il n'est pas indiqué qu'elle peut le faire rapidement ; en fait, les cellules souches se divisent habituellement à un rythme relativement lent.

Le besoin en cellules souches peut naître dans de nombreux tissus différents. Les cellules souches appartiennent donc à différents types cellulaires, spécialisés dans la genèse des différentes classes de cellules différenciées – cellules souches épidermiques pour l'épiderme, cellules souches intestinales pour l'intestin, cellules souches hématopoïétiques pour le sang, etc. Néanmoins, chaque système de cellules souches pose des questions identiques. Quels sont les caractères distinctifs d'une cellule souche en termes moléculaires ? Quels sont les facteurs qui déterminent si une cellule souche se

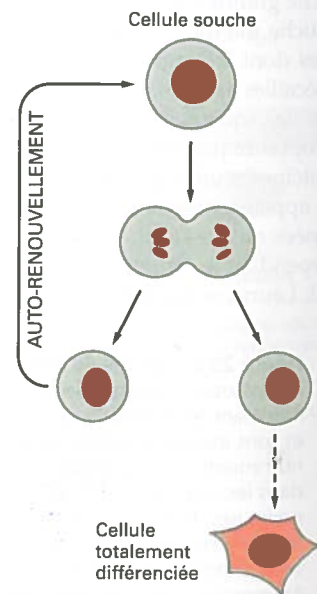


Figure 23-5 Définition d'une cellule souche. Chaque cellule fille, issue de la division d'une cellule souche, peut soit rester une cellule souche, soit devenir totalement différenciée. Dans de nombreux cas, la cellule fille qui choisit la différenciation subit des divisions supplémentaires avant de se différencier complètement.

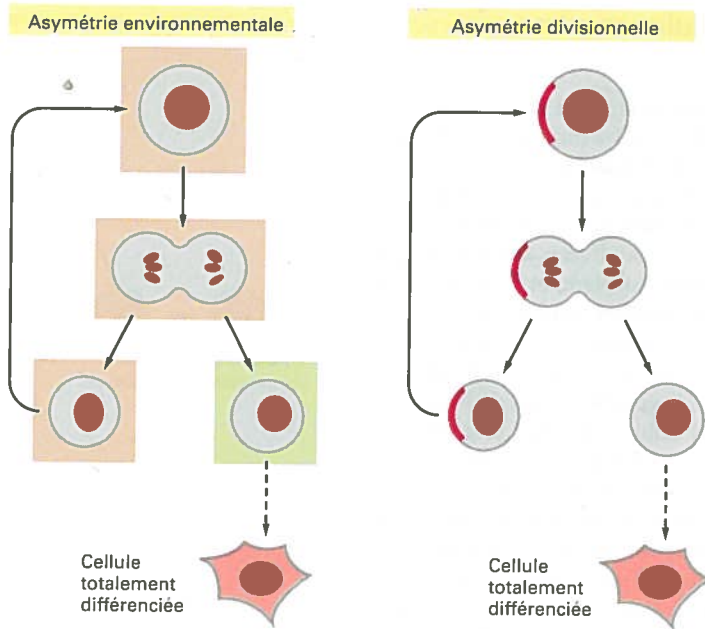


Figure 23-6 Deux façons, pour une cellule souche, de produire des cellules filles aux destins différents. Dans la stratégie basée sur l'asymétrie environnementale, les cellules filles d'une cellule souche sont initialement identiques, et sont engagées dans des voies différentes selon l'influence de l'environnement, qui agit sur elles après leur naissance. L'environnement est représenté par les *cadres colorés* autour des cellules. Avec cette stratégie, le nombre de cellules souches peut être modulé (augmenté ou réduit) en fonction de la niche disponible. Dans la stratégie basée sur la division asymétrique, la cellule souche possède une asymétrie interne, et lorsqu'elle se divise en deux, ses cellules filles sont déjà dotées de déterminants différents à leur naissance. Dans certains cas, le choix entre les destins alternatifs peut être fait au hasard pour chaque fille, mais avec une probabilité définie, comme « à pile ou face », qui reflète la part intrinsèque de hasard ou « bruit de fond » de tout système de contrôle génétique (voir Chapitre 7).

divise ou reste quiescente ? Qu'est-ce qui décide si une fille de cellule souche s'engage dans la différenciation ou reste une cellule souche ? Quand une cellule souche donne naissance à plus d'un type de cellule différenciée, comme c'est souvent le cas, qu'est-ce qui détermine la voie de différenciation à suivre ?

Les deux cellules filles d'une cellule souche ne deviennent pas obligatoirement différentes

À l'équilibre, pour maintenir une population stable de cellules souches, 50 p. 100 précisément de cellules filles à chaque génération doivent rester des cellules souches. En principe, cela peut se faire selon deux modes : une *asymétrie environnementale* ou une *asymétrie divisionnelle* (Figure 23-6). Dans la première stratégie, la division d'une cellule souche pourrait engendrer deux cellules filles initialement identiques, dont les devenir seraient gouvernés par leur environnement ultérieur, ou par un processus aléatoire dont la probabilité serait contrôlée par un environnement approprié ; 50 p. 100 de la population de cellules filles demeurerait des cellules souches, mais les deux cellules filles d'une cellule souche individuelle pourraient avoir le même devenir. À l'opposé, la division de la cellule souche pourrait toujours être asymétrique : une cellule fille hériterait du caractère « cellule souche » alors que l'autre hériterait de facteurs qui la contraindraient à se différencier. Les neuroblastes du système nerveux central de *Drosophila* (voir Chapitre 22) sont un exemple de cellules qui présentent ce type de division asymétrique. Cette stratégie dans sa forme stricte, a un inconvénient : le nombre de cellules souches existantes ne pourrait jamais augmenter et toute perte de cellules souches serait irréparable, à moins de pouvoir recruter un autre type de cellules qui deviendraient des cellules souches. La stratégie de contrôle par asymétrie environnementale est plus souple.

En fait, si une partie de l'épiderme est détruite, la lésion est réparée par des cellules épidermiques environnantes qui vont migrer et proliférer afin de recouvrir la zone mise à nu. Dans ce processus, une nouvelle plaque auto-régénératrice est établie, ce qui implique que des cellules souches supplémentaires ont été engendrées pour compenser la perte. Elles doivent avoir été produites par des divisions symétriques dans lesquelles une cellule souche donne naissance à deux cellules souches. De cette façon, la population de cellules souches ajuste son nombre afin de maintenir une réserve disponible.

Ces observations suggèrent que le maintien du caractère « cellule souche » dans l'épiderme, pourrait être contrôlé par le contact avec la lame basale – une perte de contact déclenchant la différenciation terminale et le maintien du contact tendant à préserver le potentiel des cellules souches. Cette idée contient une part de vérité mais n'est pas toute la vérité. Comme nous allons l'expliquer maintenant, toutes les cellules de la couche basale ne sont pas capables de servir de cellule souche

La couche basale contient à la fois des cellules souches et des cellules transitoires amplificatrices

Pour en savoir plus!

Les kératinocytes basaux peuvent être dissociés de l'épiderme intact et mis en culture, donnant naissance à de nouvelles cellules basales et à des cellules différenciées de façon terminale. Même au sein d'une population de kératinocytes basaux en culture, qui semblent tous indifférenciés, il existe de grandes variations dans la capacité de prolifération. Quand les kératinocytes humains sont pris un par un, et testés pour leur capacité à former de nouvelles colonies, certains semblent incapables de se diviser, d'autres ne passent que par un nombre limité de cycles de division puis s'arrêtent, et d'autres encore se divisent un nombre suffisant de fois pour former de grosses colonies. Ce potentiel prolifératif est directement corrélé à l'expression de la sous-unité $\beta 1$ de l'intégrine qui facilite l'adhésion à la lame basale. Une concentration élevée de cette molécule peut être également trouvée dans des groupes de cellules de la couche basale de l'épiderme humain intact, dont on pense qu'elles contiennent les cellules souches (Figure 23-7). Nous n'avons toujours pas de marqueur absolu pour les cellules souches elles-mêmes, et nous ne savons toujours pas ce qui définit fondamentalement une cellule souche en termes moléculaires. C'est l'un des problèmes principaux de la biologie des cellules souches et nous en parlerons encore dans les sections ultérieures de ce chapitre.

Paradoxalement, beaucoup, sinon toutes, les cellules épidermiques capables de générer des grandes colonies en culture semblent être des cellules qui, en règle générale, se divisent rarement elles-mêmes. L'expérience suivante en est une des preuves. On administre une injection unique (*pulse*) d'un analogue de la thymidine (bromodésoxyuridine, BrdU), à un jeune animal dont l'épiderme se développe rapidement, ou à un animal adulte après une blessure qui provoque une réparation rapide. Il faut ensuite attendre plusieurs jours ou semaines avant de fixer le tissu, et de le colorer à l'aide d'anticorps qui reconnaissent l'ADN dans lequel le BrdU a été incorporé. Le BrdU est incorporé dans les cellules qui sont en phase S du cycle cellulaire au moment du pulse initial. On peut donc supposer que le BrdU sera diminué de moitié à chaque division cellulaire suivante, et que toute cellule qui sera encore fortement marquée au moment de la fixation n'aura subi qu'un nombre faible, sinon nul, de divisions depuis qu'elles ont répliqué leur ADN au moment du pulse. De telles *cellules qui retiennent le marqueur* peuvent être dispersées parmi les cellules peu ou pas marquées, dans la couche basale de l'épiderme, même après une période de plusieurs mois, et beaucoup sont visibles dans les follicules pileux, dans une région appelée « renflement » (voir Figure 23-2). Des procédés ingénieux de marquage montrent que les cellules qui retiennent le marqueur, dans le follicule pileux au moins, sont en fait des cellules souches : quand un nouveau cycle de croissance du poil commence, après l'élimination du vieux poil, les cellules

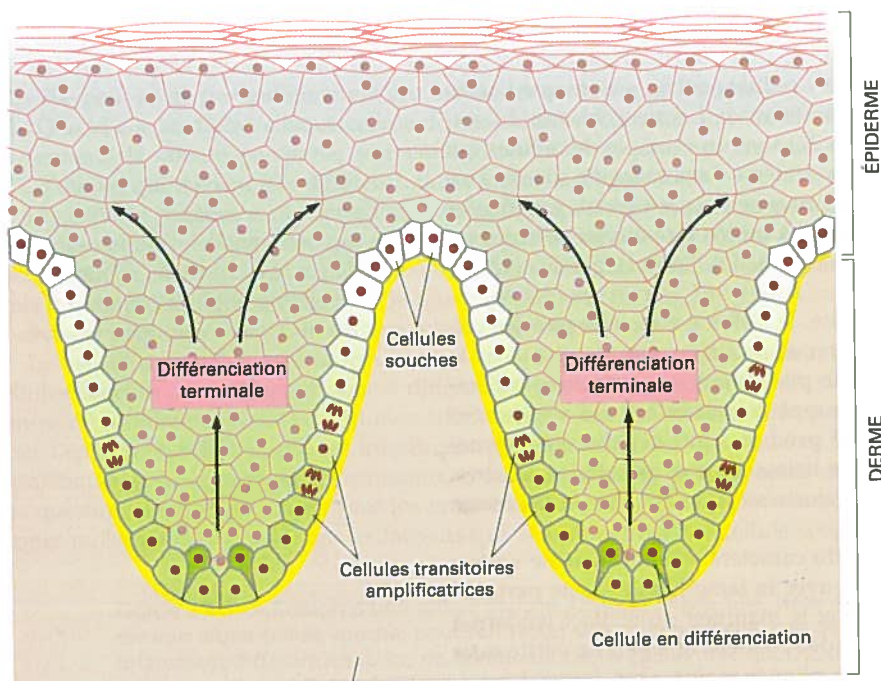


Figure 23-7 Distribution des cellules souches dans l'épiderme humain et modèle de la production des cellules épidermiques. Ce diagramme est basé sur des spécimens dans lesquels la localisation des cellules souches a été faite par marquage de l'intégrine $\beta 1$, et celle des cellules différenciées, par marquage de la kératine-10, un marqueur de différenciation des kératinocytes ; les cellules en division ont été identifiées par marquage au BrdU, un analogue de la thymidine, qui est incorporé dans les cellules en phase S du cycle de division cellulaire. Les cellules souches semblent groupées près du sommet des papilles dermiques. Elles se divisent rarement, elles donnent naissance (grâce à des mouvements latéraux) aux cellules transitoires amplificatrices, qui occupent les régions intermédiaires. Ces cellules se divisent fréquemment, mais pour un nombre limité de cycles de division, après lesquels elles commencent à se différencier et quittent la couche basale. La distribution précise des cellules souches et des cellules transitoires amplificatrices varie d'une région à l'autre de l'épiderme. (Adapté d'après S. Lowell et al., *Curr. Biol.* 10 : 491-500, 2000. Avec autorisation de Elsevier.)

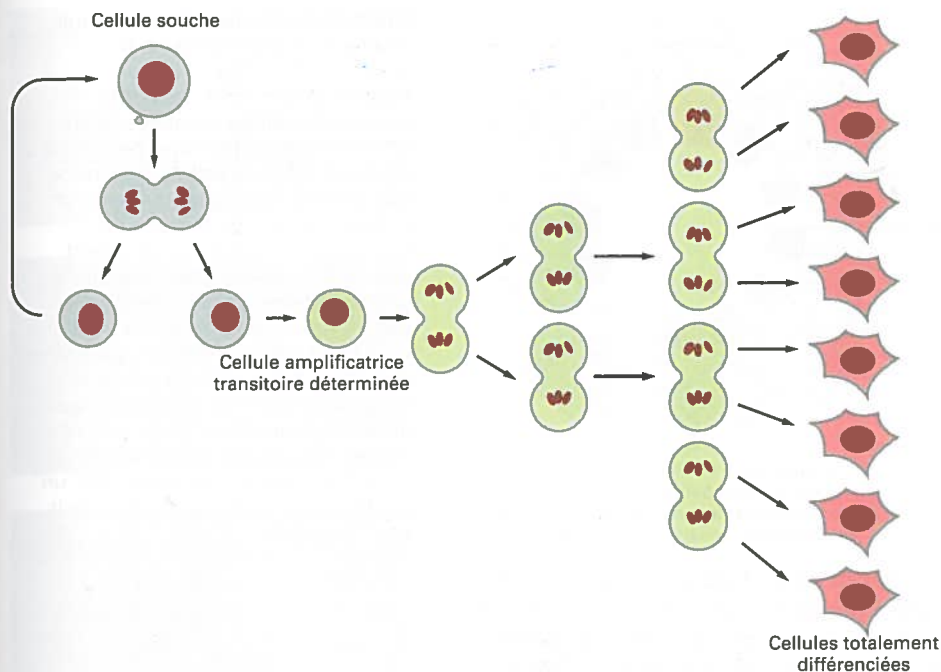


Figure 23-8 Cellules transitoires amplificatrices. Dans beaucoup de tissus, les cellules souches ne se divisent que rarement, mais donnent naissance aux cellules transitoires amplificatrices – cellules filles engagées dans la différenciation, qui a lieu après une série limitée de divisions plus rapides. Dans l'exemple montré ici, chaque division de cellules souches donne naissance de cette façon à 8 cellules filles totalement différenciées.

retenant le marqueur dans le renflement se divisent enfin et fournissent les cellules qui vont régénérer le follicule pileux. Bien qu'il ne soit pas certain que toutes les cellules souches du follicule pileux retiennent le marqueur, certaines le font certainement, et cela semble être vrai également des cellules souches de l'épiderme interfolliculaire. De plus, les cellules basales qui expriment fortement l'intégrine $\beta 1$ – les cellules qui peuvent donner naissance à de grandes colonies en culture – se divisent rarement.

Mélangées à ces cellules, il y en a d'autres qui se divisent plus fréquemment – mais seulement pour un nombre limité de cycles de divisions, après quoi, elles quittent la couche basale et se différencient. Ces dernières sont appelées **cellules transitoires amplificatrices** – « transitoires » car elles se trouvent entre un état cellule souche et un état cellule différenciée ; « amplificatrices » car les cycles de division dans lesquels elles s'engagent ont pour effet d'amplifier le nombre de descendants différenciés, qui résultent d'une unique division de cellule souche (**Figure 23-8**). De cette manière, une petite population de cellules souches qui se divisent rarement peut produire un apport abondant de cellules nouvellement différenciées.

Les cellules transitoires amplificatrices font partie d'une stratégie de contrôle de la croissance

Les cellules transitoires amplificatrices sont une caractéristique fréquente des systèmes de cellules souches. Cela signifie que dans la plupart de ces systèmes, il y a quelques vraies cellules souches, et qu'elles sont mélangées avec un nombre beaucoup plus important de cellules de leur descendance qui n'ont qu'une capacité limitée à se diviser. Comme nous l'avons vu dans le Chapitre 20, cela semble être vrai non seulement pour les tissus normaux qui se renouvellent, mais aussi pour de nombreux cancers, où seule une petite minorité de cellules dans la population tumorale est capable de servir de cellules souches du cancer. Comment expliquer cela ? Il y a plusieurs réponses possibles, mais une partie de l'explication tient probablement à la stratégie développée par les grands animaux multicellulaires (comme les mammifères) pour contrôler la taille de leurs populations cellulaires.

Les proportions des différentes parties du corps sont déterminées pour l'essentiel, tôt au cours du développement, au moyen de signaux qui opèrent sur une distance de quelques centaines de diamètres cellulaires au plus : pour chaque organe ou tissu, un petit rudiment ou population cellulaire fondatrice, est délimité de cette manière. La population cellulaire fondatrice doit ensuite grandir, mais – au moins chez les mammifères – seulement jusqu'à une limite définie, où elle doit s'arrêter.

Un mécanisme qui permet d'arrêter la croissance à une taille donnée est constitué par les signaux de rétrocontrôle négatif qui peuvent opérer sur de beaucoup plus grandes distances dans un organisme mature ; nous verrons que ces signaux jouent effectivement un rôle important dans le contrôle de la croissance, au moins dans certains tissus.

division supplémentaires peuvent, à la fois, amplifier le stock de cellules souches et augmenter brusquement la production de cellules engagées dans une différenciation terminale. Ainsi par exemple, si on retire une petite surface de peau avec des poils, les cellules souches qui se divisent lentement dans la région du renflement du follicule pileux survivant près de la blessure, entrent en division rapide, et quelques unes de leurs cellules filles migrent sous forme de nouvelles cellules souches et forment un nouvel épiderme interfolliculaire pour couvrir la surface blessée de la peau.

Le renouvellement de l'épiderme est gouverné par de nombreux signaux interagissant entre eux

Pour en savoir plus!

Le renouvellement cellulaire de l'épiderme paraît simple au premier abord, mais cette simplicité apparente est trompeuse. De nombreuses étapes du processus doivent être contrôlées en fonction des circonstances : le taux de division des cellules souches, la probabilité pour qu'une cellule souche fille demeure une cellule souche ; le nombre de divisions des cellules transitoires amplificatrices ; le moment où une cellule sort de la couche basale et le temps qu'elle met pour terminer sa différenciation et desquamier à la surface. La régulation de ces étapes doit rendre l'épiderme capable de répondre à un usage intense en devenant épais et calleux, et à s'autoréparer quand il est lésé. Dans des régions spécialisées de l'organisme, comme celles qui forment les follicules pileux, avec leurs propres sous-ensembles spécialisés de cellules souches, encore plus de contrôles sont nécessaires pour organiser le fonctionnement local.

Chaque point de contrôle est important individuellement, et une panoplie complète de signaux moléculaires les régule afin de s'assurer que la surface corporelle est toujours convenablement couverte. Comme nous l'avons suggéré plus haut, une des influences importantes est le contact avec la membrane basale, contrôlé par les intégrines, dans la membrane plasmique des cellules. Si des kératinocytes basaux sont cultivés en suspension, plutôt qu'attachés au fond d'une boîte de culture, ils arrêtent de se diviser et se différencient. Pour rester une cellule souche épidermique, il semble nécessaire (quoique non suffisant) d'être attaché à la membrane basale ou à un autre élément de la matrice extracellulaire. Cela permet de contrôler que la taille de la population de cellules souches n'augmente pas sans limite. Si elles sont poussées hors de leur niche normale sur la lame basale parce qu'elles sont trop nombreuses, les cellules perdent leur caractère de cellules souches. Si cette règle n'est pas respectée, comme dans certains cancers, il en résultera une tumeur qui grossira constamment.

La plupart des mécanismes de communication cellulaire décrits dans le Chapitre 15 sont aussi impliqués dans le contrôle du renouvellement de l'épiderme, que ce soit entre les cellules de l'épiderme ou entre l'épiderme et le derme. Les voies de signalisation EGF, FGF, Wnt, Hedgehog, Notch, BMP/TGF β ou intégrines sont toutes impliquées (et nous verrons que c'est également vrai dans beaucoup d'autres tissus). Une suractivation de la voie Hedgehog, par exemple, peut entraîner les cellules de l'épiderme à se diviser après qu'elles ont quitté la couche basale, et des mutations dans des composantes de cette voie sont responsables de nombreux cancers de la peau. En même temps, la voie Hedgehog participe au choix de la voie de différenciation : un déficit en Hedgehog conduit à une perte des glandes sébacées, alors qu'un excès peut conduire au développement de glandes sébacées dans des régions où elles ne devraient jamais se former normalement. De la même manière, la perte de la signalisation Wnt conduit à l'absence de développement du follicule pileux, tandis qu'une activation excessive de cette voie, entraîne une formation excessive de follicules pileux qui peuvent donner lieu à des tumeurs.

La signalisation par Notch, au contraire, semble restreindre la taille de la population de cellules souches, empêchant les voisines des cellules souches de le rester elles-mêmes, et les poussant plutôt à devenir cellules transitoires amplificatrices. TGF β a également un rôle important dans la signalisation au derme, au cours de la réparation des blessures de la peau, car il favorise la formation d'un tissu cicatriciel riche en collagène. Dans l'épiderme, les fonctions spécifiques précises de ces mécanismes variés de signalisation commencent juste à être démêlées.

La glande mammaire subit des cycles de développement et de régression

Dans certaines régions spécialisées de la surface corporelle, d'autres types de cellules se développent à partir de l'épiderme embryonnaire. En particulier les sécrétions, telles que la sueur, les larmes, la salive et le lait, sont produites par des glandes