



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Quoi de neuf en recherche 2021 ?

What's new in research?

D. Nassar

Service de dermatologie, hôpital Cochin, Paris, France ; Department of Dermatology, American University of Beirut, Beirut, Lebanon

Pour préparer le Quoi de neuf (QDN) en recherche 2021, j'ai revu les articles parus dans les grandes revues scientifiques (*Nature, Science, Cell...*), de décembre 2020 à septembre 2021, et j'en ai sélectionné ceux qui avancent des concepts ou outils nouveaux dans les domaines thérapeutiques, physiopathologiques et moléculaires en dermatologie.

From bench to bedside: innovations dans le domaine thérapeutique

Développement de traitements par ARNm messager et CRISPR-Cas9

L'utilisation de l'ARN messager (ARNm) dans les vaccins contre la COVID-19 a changé le cours de la pandémie. Son utilisation dans le domaine thérapeutique est en train de s'élargir. Un essai de phase I a utilisé avec succès l'ARNm pour un traitement par *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats and Associated Cas9 Endonuclease* (CRISPR-Cas9) *in vivo* sur 6 patients adultes atteints d'une amylose à transthyrétine (ATTR). Cette maladie se manifeste par la sécrétion d'une forme anormale de transthyrétine, une protéine produite par le foie, et conduisant à un dépôt amyloïde. Elle se manifeste par une

cardiopathie et une polyneuropathie amyloïdes sévères. La technique CRISPR-Cas9 permet la modification du génome (*Genome Editing*) par l'endonuclease Cas9, provenant du streptocoque. Cette enzyme reconnaît un gène cible par l'intermédiaire d'un ARN guide (sgRNA) complémentaire. Gillmore et al. ont traité 6 patients ayant une ATTR par injection intraveineuse de sgARN complémentaire du gène de la transthyrétine avec l'ARNm de l'endonuclease Cas9, enveloppés dans une nanoparticule lipidique à tropisme hépatique [1]. Ils ont observé une diminution des taux sanguins de transthyrétine jusqu'à 87 % du taux basal après 28 jours de traitement. Les effets secondaires étaient rares et de grade 1. Bien qu'il faille un suivi plus long pour évaluer l'efficacité sur le cours de la maladie, cette étude montre que l'ARNm et la technique CRISPR-Cas9 sont des outils thérapeutiques en cours de développement dans les maladies monogénétiques.

Thérapie cellulaire du pemphigus par des CAAR-T anti-DSG3

La thérapie cellulaire par *Chimeric Antibody Receptor T Cells* (CAR-T) consiste à prélever des lymphocytes T du patient, puis les modifier génétiquement afin de leur faire exprimer un récepteur chimérique qui reconnaît un antigène cible spécifique, et les réinjecter chez le patient afin de détruire les cellules porteuses de l'antigène cible.

Correspondance

Adresse e-mail : danyassar@gmail.com (D. Nassar).

Ainsi, les CAR-T anti-CD19 sont utilisés dans le traitement de certains lymphomes B. Chez les patients atteints de pemphigus vulgaire, les lymphocytes B produisant l'auto-anticorps anti-*Desmoglein 3* (DSG3) expriment le *B-Cell Receptor* (BCR) anti-DSG3. Lee et al. ont fabriqué un récepteur chimérique en fusionnant un domaine antigénique de DSG3 avec le domaine de signalisation CD137-CD3 [2]. Par la suite, ils ont incorporé leur récepteur chimérique dans des CAR-T obtenant ainsi des *DSG3-Chimeric Auto-Antibody Receptor T Cells* (CAAR-T) qui reconnaissent les lymphocytes B exprimant le BCR anti-DSG3 et les détruisent. Leur thérapie cellulaire inhibe la formation d'anticorps anti-DSG3 et diminue la formation de bulles dans un modèle murin de pemphigus vulgaire. Lee et al. annoncent l'accomplissement des études précliniques et l'ouverture de l'essai de phase I. Nous attendons de voir l'efficacité et la tolérance de ce type de traitement chez les patients atteints de pemphigus et de voir le développement des CAAR-T pour d'autres maladies auto-immunes.

Cibler les gènes suppresseurs de tumeurs par un anticorps bispécifique

Les thérapies ciblées constituent une avancée importante dans le traitement des cancers. Elles inhibent de façon efficace des oncogènes activés dans les cancers, comme *BRAF* par exemple. En revanche, les gènes suppresseurs de tumeur (TSG) sont naturellement inactivés dans les cancers, et il n'existe pas encore de traitement qui permette de les réactiver. *Tumor Protein 53* (*TP53*) est le TSG le plus fréquemment muté dans les cancers humains. La mutation la plus fréquente de *TP53* est sur le codon 175 du gène (*TP53^{R175H}*), qui produit un peptide muté exprimé à la surface de la cellule cancéreuse, lié à une molécule *Human Leukocyte Antigen* (HLA)-A*02 :01. Cependant, le complexe peptide muté-HLA est faiblement exprimé à la surface des cellules cancéreuses, ce qui en fait une cible thérapeutique difficilement accessible.

Afin de pouvoir cibler effectivement ce complexe, Hsiue et al. ont effectué un screening par une librairie de phages exprimant des fragments variables d'anticorps d'une grande complexité ($> 1 \times 10^{10}$). Ils ont sélectionné un clone de phage, se liant avec une forte affinité et spécificité à *P53^{R175H}*-HLA, et non pas à *P53^{WT}* [3]. Ils ont ensuite développé un anticorps bispécifique à chaîne simple (*Single Chain Bisppecific Dobody* ou scBD) en fusionnant un fragment variable de *T Cell Receptor* (TCR) spécifique de *P53^{R175H}* d'un côté avec un fragment variable d'anticorps anti-CD3 d'un autre. Cet anticorps fait ainsi le pont entre la cellule cancéreuse et le lymphocyte T. Hsiue et al. montrent que leur anticorps est capable d'attirer et d'activer les lymphocytes T vers les cellules cancéreuses et de les lyser, malgré la faible expression du peptide muté. Dans un modèle de xénotransplantations, le traitement de souris par l'anticorps bispécifique fait régresser les tumeurs humaines. Dans le futur, les scBD pourront cibler des TSG et d'autres protéines faiblement exprimées non accessibles aux traitements anticancéreux actuels.

Élaboration de marqueurs pronostiques composites par intelligence artificielle

AstroPath : l'anapath nouvelle génération

Identifier des marqueurs fiables permettant la sélection des patients répondeurs ou résistants à l'immunothérapie par anti-*Programmed Cell Death 1* (PD-1) et anti-*Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1) dans les cancers avancés est une nécessité. L'analyse de l'expression de PD-L1 par immunohistochimie (IHC) dans le tissu tumoral est le marqueur le plus utilisé, mais n'a pas forcément de pertinence clinique dans tous les cancers en particulier dans le mélanome. Les techniques de marquage par immunofluorescence de plusieurs protéines sur une même coupe histologique (immunofluorescence multiplex), combinées à l'acquisition et l'analyse d'images à spectres (ou couleurs) multiples, sont prometteuses dans ce domaine. Néanmoins, elles sont confrontées à plusieurs difficultés, notamment la variabilité de l'émission du fluorophore, le chevauchement des spectres de fluorescence de deux fluorochromes détectés dans deux cellules adjacentes, les phénomènes optiques de bord de champs, l'analyse d'un nombre limité de champs microscopiques choisis par l'opérateur, et la génération/stockage/manipulation de très larges bases de données. Dans le domaine de l'astronomie, le traitement et l'analyse de plusieurs millions d'images multispectrales acquises par des milliers d'astronomes chaque année ont connu des avancées majeures au cours des dernières décennies. Appliquant les algorithmes astronomiques à l'anatomie pathologique, Berry et al. ont développé une plateforme d'analyse de lames histologiques qu'ils appellent « AstroPath » [4]. Ainsi, ils ont mis au point une immunofluorescence multiplex en combinant six anticorps dirigés contre PD-1, PD-L1, CD163 (marqueur de monocytes/macrophages), *Forkhead Box P3* (*FoxP3*) (marqueur de lymphocytes T régulateurs [Treg]), CD8 (marqueur de lymphocytes T effecteurs), *Sox10/S100* (marqueur de cellules tumorales de mélanome), et *Di Aminido Phenyl Indol* (DAPI). Par la suite ils ont utilisé des algorithmes d'imagerie utilisés en astronomie pour : 1) l'acquisition automatisée de champs à haute résolution de la totalité de la coupe histologique (en moyenne 1 300 champs par coupe), 2) fusionner les images multispectrales adjacentes en corrigeant l'intensité et éliminant l'effet bord de champs, 3) phénotyper les cellules avec haute précision en corrigeant les erreurs dues à la variabilité de leur taille, 4) normaliser l'effet de batch en calibrant l'intensité d'expression par un contrôle de *tissue microarray*. Ainsi, AstroPath permet de quantifier l'expression de PD-1 et PD-L1 (nulle, faible, moyenne, forte) *in situ* dans les cellules immunitaires du microenvironnement tumoral en prenant en compte leur position spatiale sur la lame histologique. Berry et al. ont appliqué « AstroPath » sur une cohorte « découverte » de 53 patients et une cohorte « validation » de 46 patients ayant des mélanomes stades 3 ou 4 traités par immunothérapie, en la corrélant à la réponse au traitement. En utilisant des algorithmes d'intelligence artificielle, ils montrent qu'une densité élevée de cellules CD8⁺, FoxP3⁺, PD-1^{low/mid} est fortement corrélée à une

réponse au traitement par anti-PD-1, et qu'une densité élevée de macrophages CD163⁺ PD-L1⁻ est associée à une résistance au traitement. « AstroPath » représente l'anatomie pathologique « nouvelle génération » consistant en une analyse automatisée quantitative de l'expression de plusieurs protéines à l'échelle cellulaire sur des lames histologiques entières, et corrélée à des données cliniques à l'aide d'algorithmes d'intelligence artificielle. En termes informatiques, cette nouvelle approche en histopathologie est l'équivalent de séquençage de génome entier (*Whole Genome Sequencing*). L'acquisition d'un panel de 6 marqueurs en immunofluorescence sur une lame entière génère 50 GB de data, qui correspond globalement à un séquençage de génome entier humain avec une couverture 30X. Le volume total des données brutes pour les deux cohortes dans cette étude est de 5 TB et s'élève à 43 TB après les analyses. Cela pose un autre défi technique à ces techniques futuristes.

Une méta-analyse pan-cancers identifie de nouveaux marqueurs génétiques de réponse à l'immunothérapie

Afin d'identifier des prédicteurs génétiques et transcriptionnels de la réponse à l'immunothérapie, Litchfield et al. ont compilé, à partir de 12 études publiées, les données de plus de 1 000 patients traités par immunothérapie (*anti-Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4* [CTLA-4], anti-PD1 et anti PD-L1) pour sept cancers différents (mélanome, cancer du sein, cancer colorectal, cancer du poumon, cancer urothélial et cancer de la tête et du cou) [5]. Pour ces patients, ils ont combiné et réanalysé les données de séquençage d'exome (WES), les données de transcriptomes, et les données cliniques en utilisant un pipeline d'analyse unique. La charge mutationnelle clonale est le facteur prédictif le plus significatif, suivie par la charge mutationnelle globale et l'expression de *C-X-C Motif Chemokine Ligand 9* (CXCL9). L'analyse des altérations de nombre de copies (*Copy Number Variations* ou CNV) identifie deux autres marqueurs : la perte de *TNF Receptor-Associated Factor 2* (TRAF2) associée à une réponse au traitement et l'amplification de *Cyclin D1* (CCND1) associée à une résistance. Vu la multitude des biomarqueurs de réponse à l'immunothérapie, Litchfield et al. ont utilisé un algorithme d'intelligence artificielle qui démontre qu'une combinaison multivariable de paramètres (11 paramètres dont *Tumor Mutational Burden* [TMB], charge mutationnelle clonale, charge en Indel, signature mutationnelle tabac, signature mutationnelle ultraviolet [UV], signature mutationnelle *Apolipoprotein B mRNA Editing Catalytic Polypeptide-like* [APOBEC], signature transcriptionnelle de lymphocyte T inflammatoire, et niveau d'expression de PDL-1, CD8A, CXCL9) est plus performante qu'un seul facteur prédictif. Finalement, en analysant le transcriptome total et le transcriptome de cellules uniques (*Single Cell RNA Sequencing* [scRNA-seq]) des lymphocytes T CD8 tumoraux (TIL), ils identifient *C-C Motif Chemokine Receptor 5* (CCR5) et CXCL13 comme marqueurs de réponse à l'immunothérapie. Ainsi, l'analyse par des algorithmes d'intelligence artificielle de grandes bases de données à variables multiples (données

génomiques, transcriptomiques, protéomiques, cliniques) établira des combinaisons de marqueurs pronostiques qui orienteront le choix thérapeutique dans le futur.

De nouveaux mécanismes physiopathologiques identifiés

Réactivation de voies de signalisation embryonnaires dans les dermatoses inflammatoires

L'évolution de la cartographie cellulaire de la peau, de la vie embryonnaire à l'âge adulte, est incomplètement connue. De même, la contribution de programmes cellulaires développementaux ou prénataux dans les processus inflammatoires cutanés n'est pas connue. Reynolds et al. ont effectué une analyse transcriptomique à l'échelle cellulaire (scRNA-seq) sur des peaux embryonnaires de 7-10 semaines d'âge gestationnel, des peaux saines adultes de mammoplasties, et des peaux inflammatoires de psoriasis et de dermatite atopique [6]. Au total, plus de 500 000 cellules ont été analysées provenant de 19 individus. Ils identifient 34 populations (ou états) cellulaires dans la peau saine adulte avec des changements dynamiques de ces populations quand ils les comparent à la peau fœtale. Dans la dermatite atopique, ils montrent une expansion clonale de cellules T cytotoxiques IL-13/IL-22 prédominant dans la peau lésée. Dans le psoriasis, ils démontrent une expansion clonale de cellules Th17 prédominant dans les lésions de psoriasis. En analysant plus spécifiquement les cellules myéloïdes, ils observent deux populations de macrophages CD68⁺ dans la peau adulte : une population Mac1 exprimant CD163, et une population Mac2 exprimant F13A1 qui est superposable aux macrophages fœtaux. De manière intéressante, ils démontrent que dans la dermatite atopique et le psoriasis, il y a une augmentation des macrophages fœtaux Mac2 dans la peau lésée, recrutés par la chimiokine CXCL8. Ils observent également une diminution du nombre de macrophages fœtaux Mac2 chez les patients ayant une dermatite atopique après traitement par méthotrexate, et en corrélation avec la diminution de leur score *Eczema Area and Severity Index* (EASI). Ils confirment ainsi, en utilisant des méthodes plus précises, les résultats d'études antérieures démontrant la réactivation de voies de signalisation embryonnaires dans les dermatoses inflammatoires. Leur analyse fait partie du projet Human Skin Atlas qui constitue une ressource précieuse pour l'étude de la physiologie et physiopathologie cutanée, et le développement de traitements ciblés.

Les basophiles sont responsables des poussées de prurit dans la dermatite atopique

Dans la dermatite atopique, les patients souffrent d'un prurit chronique altérant leur qualité de vie. Récemment, des cytokines stimulant directement les terminaisons

nerveuses pour provoquer le prurit chronique, comme IL-13 et IL-31, ont été identifiées. Néanmoins, dans la dermatite atopique, les patients ont également des poussées de prurit aigu sur le fond de prurit chronique. La physiopathologie de ces exacerbations de prurit est inconnue. Wang et al. ont identifié un axe basophile-terminaisons nerveuses qui serait responsable des accès de prurit aigu [7]. Tout d'abord, ils examinent en *post hoc* les données cliniques et font des analyses de sang de patients inclus dans trois essais cliniques de dermatite atopique ($n = 159$). Ils trouvent que 46,5 % des patients ont des accès de prurit aigu sur une période de 2 mois. En analysant leur sang, 51,1 % des patients ayant des immunoglobulines E (IgE) spécifiques d'allergènes présentaient des accès de prurit contre 23 % des patients qui n'en avaient pas. Ils postulent alors que les accès de prurit sont causés par un allergène et sont dépendants des IgE. Ils développent par la suite un modèle murin de prurit aigu IgE-dépendant sur un fond d'inflammation dermatite atopique-*like* et démontrent que le prurit aigu causé par l'allergène ne dépend pas des mastocytes résidents dans la peau, mais plutôt des basophiles circulants qui expriment le récepteur des IgE. Après exposition à un allergène, les basophiles migrent dans la peau, et augmentent leur production de leukotriène C4 (LTC4), qui stimule les neurones via son récepteur *Cysteinyl Leukotriene Receptor 2* (CYSLTR2) exprimé à leur membrane. Ce travail établit la base d'une hétérogénéité clinique et biologique du prurit et identifie de nouvelles cibles thérapeutiques cellulaires et moléculaires.

Le déficit en CD28 prédispose aux infections à HPV et cause le syndrome de l'homme-arbre

Le « syndrome de l'homme-arbre » (*Tree Man Syndrome* en anglais ou TMS) est extrêmement rare. Les patients présentent des infections à *Human Papillomavirus 2* (HPV-2) des membres causant des cornes cutanées géantes et diffuses. Les patients ne présentent pas d'autre immunodéficience par ailleurs. En étudiant le cas d'un patient ayant un TMS et deux membres de sa famille ayant des verrues disséminées par analyse de polymorphismes puis par séquençage d'exome entier (*Whole Exome Sequencing*), Béziat et al. identifient une rare mutation de CD28 fortement liée au phénotype [8]. CD28 est une molécule de costimulation du lymphocyte T, se liant avec son ligand CD80 ou CD86 à la surface des cellules présentatrices d'antigène. La mutation provoque un épissage alternatif de l'ARNm et est transmise sous forme autosomique récessive. Les patients ayant la mutation ont des taux de protéines indétectables de CD28. Les souris CD28^{-/-}, chez lesquelles la protéine est invalidée, ont une susceptibilité augmentée au papillomavirus murin. Le signal de costimulation par CD28 est donc nécessaire pour contrôler l'infection des kératinocytes par HPV-2 et HPV-4. Curieusement, CD28 ne semble pas affecter la réponse immunitaire T anti-infectieuse par ailleurs, expliquant l'absence de surrisque d'infection chez ces patients. Ces découvertes permettent une meilleure compréhension de la réponse immunitaire anti-HPV, en espérant que cela aboutisse au développement de traitements spécifiques contre ces virus dans le futur.

Détection d'anticorps autoréactifs dans la fibromyalgie

La fibromyalgie est caractérisée par des signes fonctionnels tels que des douleurs chroniques et une fatigue. Son étiologie est inconnue. Elle est plus fréquemment observée chez les patients atteints de maladie auto-immune. Goebel et al. démontrent que les souris traitées par des immunoglobulines G (IgG) des patients atteints de fibromyalgie présentent une diminution du seuil de douleur, et une diminution de la mobilité et de la force musculaire [9]. De même, les IgG du sang circulant de patients atteints de fibromyalgie diminuent le seuil d'excitabilité des fibres nerveuses des souris *in vitro*. Le marquage par immunofluorescence de ces IgG démontre leur présence sur les cellules gliales, les neurones, les fibres myélinisées et les ganglions rachidiens. Curieusement, ces IgG n'induisent aucune réponse inflammatoire chez la souris. Ces expériences montrent la présence d'IgG autoréactifs circulants chez les patients atteints de fibromyalgie, apportant une physiopathologie auto-immune à une maladie dont les signes sont purement fonctionnels. En dermatologie, un certain nombre d'entités cliniques ont également des symptômes purement fonctionnels, comme les excoirations neurogènes et le prurit *sine materia*. Ce travail devrait inciter à rechercher une explication moléculaire à ces dermatoses.

Perdre du gras à travers la peau

L'obésité est un problème de santé publique mondial et son incidence est en augmentation continue. Des études récentes montrent que le système immunitaire et notamment les cellules de type 2 jouent un rôle direct dans la régulation du métabolisme du tissu adipeux. La cytokine *Thymic Stromal Lymphopoietin* (TSLP) est sécrétée par l'épiderme et d'autres épithéliums comme le poumon et le tube digestif. Sa sécrétion est augmentée dans les pathologies de la barrière épidermique, comme dans la dermatite atopique, où elle active une réponse immunitaire de type 2. Chao et al. se sont intéressés à l'effet de la TSLP sur l'obésité [10]. Ils montrent qu'à l'état homéostatique chez la souris, la TSLP stimule la sécrétion de sébum et de peptides antimicrobiens, via les lymphocytes T, contribuant à la fonction barrière de la peau. De manière intéressante, ils montrent que dans des modèles de souris obèses, la surexpression de TSLP entraîne une perte de poids, en diminuant la masse de graisse viscérale et de graisse blanche sous-cutanée, sans modifier la masse de graisse brune et la masse musculaire. L'effet sur l'obésité s'accompagne d'une amélioration de paramètres métaboliques comme la glycémie à jeun, les taux de triglycérides et l'insulino-résistance. En observant les souris surexprimant la TSLP, Chao et al. ont remarqué qu'elles avaient les poils « gras », et une augmentation des quantités de sébum excrété. Ils dissèquent ensuite le mécanisme et démontrent que la TSLP agit via son récepteur *Thymic Stromal Lymphopoietin Protein Receptor* (TSLPR) sur les lymphocytes CD4⁺ et CD8⁺ en les faisant migrer dans les glandes sébacées. Cette migration des cellules immunitaires entraîne l'augmentation de la sécrétion de sébum et par

conséquent une perte énergétique qui sera compensée par une lipolyse de la graisse blanche, conduisant à une perte de poids. Ces données ne sont pas directement extrapolables à l'homme parce que, contrairement à la souris, il existe deux isoformes de TSLP humaines ayant des fonctions distinctes. Néanmoins, elles ouvrent la voie à une immunothérapie contre l'obésité, potentiellement à travers la peau.

De nouveaux mécanismes régulateurs des cellules souches de l'épiderme

La « chair de poule » régule les cellules souches du follicule pileux

Le muscle arrecteur du poil (MAP) est innervé par des fibres nerveuses sympathiques et s'attache au poil au niveau du bulge. Cette structure tripartite constitue une unité formée de trois lignages distincts : le MAP d'origine mésenchymateuse, les cellules souches du bulge d'origine épithéliale, et les fibres nerveuses sympathiques. Lors de l'activation des fibres sympathiques comme en cas de froid, le MAP se contracte causant la chair de poule, qui est une fonction conservée au cours de l'évolution, ayant pour but la séquestration de l'air chaud au contact de la peau. Schwartz et al. démontrent en utilisant des modèles murins et la microscopie électronique tridimensionnelle que les terminaisons nerveuses sympathiques forment des structures *synapse-like* avec les cellules souches du bulge, et interagissent directement avec ces cellules *via* une signalisation noradréline-adréline récepteur B2 (ADRB2) qui est exprimée sur les cellules souches du bulge [11]. Le dialogue entre les fibres nerveuses et les cellules souches du bulge est bidirectionnel. D'un côté, durant le développement, les cellules souches du follicule pileux sécrètent Sonic Hedgehog, qui va guider et stimuler la formation du complexe MAP-terminaisons nerveuses sympathiques. De l'autre, en condition de froid, les fibres sympathiques sécrètent la noradréline qui ne va pas uniquement induire la chair de poule, mais également l'activation des cellules souches du bulge et la stimulation de la croissance pilaire. Ces expériences soulignent la complexité des interactions entre les cellules souches et les différents éléments de leur niche.

La contractilité des kératinocytes suprabasaux régule les cellules souches de la basale

L'activité des cellules souches est régulée par des signaux provenant des différents composants de leur niche incluant les cellules mésenchymateuses, immunitaires, les neurones, les vaisseaux sanguins et lymphatiques. En utilisant des souris transgéniques, Ning et al. démontrent que la désorganisation des microtubules des kératinocytes différenciés augmente leurs propriétés contractiles [12]. L'augmentation de la contractilité des cellules différenciées suprabasales stimule la prolifération des cellules souches de l'épiderme. Dans la vie embryonnaire, l'augmentation de la contractilité des

cellules différenciées affecte le destin des cellules basales en inhibant leur migration et la formation de follicules pileux. Ce travail ajoute la contractilité des cellules différenciées suprabasales comme composant supplémentaire de la niche régulant les cellules souches de l'épiderme. Il ouvre également la voie vers la modulation de l'activité des cellules souches basales par la modification des propriétés physiques de leur progéniture.

Cellules souches de l'épiderme régulées par les terminaisons nerveuses sensibles

À l'état homéostatique, différents compartiments cellulaires de l'épiderme – comme l'épiderme interfolliculaire (ou IFE), l'isthme du follicule pileux, et la matrice pilaire – sont maintenus par des pools de cellules souches qui leur sont spécifiques. En cas de plaie, les différents pools de cellules souches des divers compartiments sont mobilisés de façon plus ou moins importante pour réépithélialiser la plaie. Les facteurs régulant la contribution des différentes populations de cellules souches épidermiques à la cicatrisation ne sont pas complètement connus. Pour répondre à cette question, Huang et al. ont utilisé des souris transgéniques exprimant des traceurs fluorescents dans des populations spécifiques de cellules souches et les ont suivis par des techniques d'imagerie 3D haute résolution *in vivo* [13]. Ils montrent qu'une population de cellules souches de l'IFE et de l'isthme, exprimant *Leucine Rich-repeat Containing G Protein-coupled Receptor 6* (LGR6), contribue massivement à la réépithélialisation des plaies cutanées. L'ablation spécifique de ces cellules retarde la cicatrisation. De manière intéressante, ils démontrent que ces cellules sont en contact avec les terminaisons nerveuses sensibles de la peau, et qu'en sectionnant ces terminaisons nerveuses, ils altèrent leur identité souche et leur contribution à la réépithélialisation. Ce travail démontre que les terminaisons nerveuses sensibles font partie de la niche régulant les cellules souches de l'épiderme et qu'elles leur donnent le « signal » de participation à la cicatrisation. L'interaction « neuro-souche » émerge comme facteur majeur dans divers processus physiologiques et pathologiques de la peau. Les mécanismes moléculaires de cette interaction sont encore inconnus et leur identification pourrait aboutir au développement de nouveaux traitements pour les plaies chroniques.

Abréviations :

IHC = immunohistochimie
 Treg = lymphocytes T régulateurs
 BCR = *B-Cell Receptor*
 CAR-T = *Chimeric Antibody Receptor T Cells*
 CAAR-T = *Chimeric Auto-Antibody Receptor T Cells*
 TSG = *Tumor Suppressor Gene*
 sgRNA = *Single Guided RNA*
 CRISPR-Cas9 = *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats and Associated Cas9 Endonuclease*

ATTR = amylose transthyréine
 scBD = *Single Chain Bispecific Dobody*
 WES = *Whole Exome Sequencing*
 WGS = *Whole Genome Sequencing*
 RNA seq = *RNA Sequencing*
 scRNA seq = *Single Cell RNA Sequencing*
 TSLP = *Thymic Stromal Lymphopoietin*

Liens d'intérêts

D. Nassar déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Cet article fait partie du numéro supplément *Quoi de neuf en 2021 ?* réalisé avec le soutien institutionnel des laboratoires Abbvie, Janssen Immunology, Lilly, Sanofi Genzyme, UCB.

Références

- [1] Gillmore JD, Gane E, Taubel J, et al. CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis? *N Engl J Med* 2021;385:493-502.
- [2] Lee J, Lundgren KD, Mao X, et al. Antigen-specific B cell depletion for precision therapy of mucosal pemphigus vulgaris. *J Clin Invest* 2020;130:6317-24.
- [3] Han-Chung Hsiue E, Wright Katharine M, Douglass J, et al. Targeting a neoantigen derived from a common TP53 mutation. *Science* 2021;371:eabc8697.
- [4] Berry S, Giraldo Nicolas A, Green Benjamin F, et al. Analysis of multispectral imaging with the AstroPath platform informs efficacy of PD-1 blockade. *Science* 2021;372:eaba2609.
- [5] Litchfield K, Reading JL, Puttick C, et al. Meta-analysis of tumor- and T cell-intrinsic mechanisms of sensitization to checkpoint inhibition. *Cell* 2021;184:596-614.e14.
- [6] Reynolds G, Vegh P, Fletcher J, et al. Developmental cell programs are co-opted in inflammatory skin disease. *Science* 2021;371:eaba6500.
- [7] Wang F, Trier Anna M, Li F, et al. A basophil-neuronal axis promotes itch. *Cell* 2021;184:422-40.e17.
- [8] Béziat V, Rapaport F, Huet J, et al. Humans with inherited T cell CD28 deficiency are susceptible to skin papillomaviruses but are otherwise healthy. *Cell* 2021;184:3812-28.e30.
- [9] Goebel A, Krock E, Gentry C, et al. Passive transfer of fibromyalgia symptoms from patients to mice. *J Clin Invest* 2021;131:e144201.
- [10] Choa R, Tohyama J, Wada S, et al. Thymic stromal lymphopoietin induces adipose loss through sebum hypersecretion. *Science* 2021;373:eabd2893.
- [11] Shwartz Y, Gonzalez-Celeiro M, Chen CL, et al. Cell Types Promoting Goosebumps Form a Niche to Regulate Hair Follicle Stem Cells. *Cell* 2020;182:578-93.e19.
- [12] Ning W, Muroyama A, Li H, Lechler T. Differentiated Daughter Cells Regulate Stem Cell Proliferation and Fate through Intratissue Tension. *Cell Stem Cell* 2021;28:436-52.
- [13] Huang S, Kuri P, Aubert Y, et al. Lgr6 marks epidermal stem cells with a nerve-dependent role in wound re-epithelialization. *Cell Stem Cell* 2021;28:1582-96.e6.