

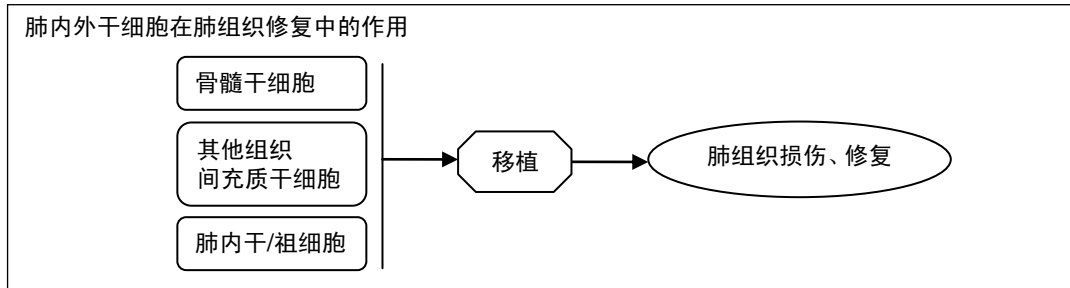
肺组织修复中肺内外干细胞的作用、功能及问题

陈 艳, 刘 弦(湖北省十堰市太和医院(湖北医药学院附属医院)呼吸科, 湖北省十堰市 442000)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.0675

ORCID: 0000-0001-6116-8980(陈艳)

文章快速阅读:



陈艳, 女, 湖北省十堰市人, 汉族, 2012年武汉大学毕业, 主要从事肺干细胞移植研究。

中图分类号:R394.2

文献标识码:A

稿件接受: 2018-08-12



文题释义:

细支气管肺泡干细胞: 主要位于细支气管分叉处和细支气管肺泡连接处一种表达克拉拉细胞标志和II型肺泡上皮细胞标志的干细胞。

细支气管肺泡连接处: 是传导气道和肺泡的分界处, 由于食管、角膜等组织内不同细胞的移行区域已经发现组织的特异干/祖细胞, 因此, 细支气管肺泡连接处也是一个潜在的干细胞巢, 并且寻找不同组织移行区域内共有的调控机制有助于发现干细胞调控因子。

摘要

背景: 干细胞局部修复受损组织的能力为细胞治疗包括慢性肺病在内的大多数不可逆疾病提供了可能性。

目的: 阐述肺内外干细胞对肺组织的修复作用。

方法: 第一作者用计算机检索中国期刊全文数据库和 Medline 数据库, 检索词分别为“干细胞, 肺组织干细胞, 气管-支气管上皮细胞, 移植, 细支气管-终末细支气管上皮细胞, 肺泡上皮细胞, 肺间质细胞”和“lung stem cells, tracheal and bronchial epithelial stem cells; transplantation; stem cells in the bronchial and terminal bronchial epithelium; stem cells at the bronchoalveolar junction; alveolar epithelial stem cells, interstitial lung stem cells”, 共计 500 余篇论文, 语言分别设定为中文和英文, 最终纳入 47 篇文献。

结果与结论: 肺内外干细胞是肺脏损伤、修复、重塑的基础, 机体内肺干细胞多处于静息状态, 当肺组织损伤或在体外培养的情况下, 肺内外干细胞分裂、增殖。此外, 在肺组织修复过程中甚至在生理条件下, 是否由于其他因素的影响而发生细胞凋亡、迁移和分化, 目前仍未知。因此, 肺内外干细胞在慢性肺疾病中的作用仍有很多问题尚待解决。

关键词:

肺组织干细胞; 移植; 气管-支气管上皮细胞; 细支气管-终末细支气管上皮细胞; 肺泡上皮细胞; 肺间质细胞; 干细胞

主题词:

肺; 干细胞; 肺疾病; 干细胞移植; 组织工程

Stem cells inside and outside of the lung for lung repair: roles, functions and existing problems

Chen Yan, Liu Xian (Department of Pneumology, Taihe Hospital (Affiliated Hospital of Hubei University of Medicine), Shiyan 442000, Hubei Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Stem cells have the ability to repair local tissue damage, which opens the possibility of cell therapy for most irreversible diseases, including chronic lung disease.

OBJECTIVE: To elucidate the effect of stem cells in the repair of lung tissue.

METHODS: The first author used the computer to retrieve CNKI and Medline databases using the keywords of “lung stem cells, tracheal and bronchial epithelial stem cells; transplantation; stem cells in the bronchial and terminal bronchial epithelium; stem cells at the bronchoalveolar junction; alveolar epithelial stem cells, interstitial lung stem cells” in Chinese and English, respectively. Approximately 500 articles were initially retrieved, and finally 47 eligible articles were included.

RESULTS AND CONCLUSION: Stem cells inside and outside of the lung are the basis of lung injury, repair and remodeling. The lung stem cells in the body are mostly in a resting state. When the lung tissue is damaged or cultured *in vitro*, the stem cells from the lung or other tissues divide and proliferate. In addition, it is still unknown

Chen Yan, Department of Pneumology, Taihe Hospital (Affiliated Hospital of Hubei University of Medicine), Shiyan 442000, Hubei Province, China

whether apoptosis, migration and differentiation will be triggered by other factors during the repair of lung tissue or even under physiological conditions. Therefore, many problems regarding stem cells for chronic lung diseases remain to be solved.

Subject headings: Lung; Stem Cells; Lung Diseases; Stem Cell Transplantation; Tissue Engineering

0 引言 Introduction

干细胞治疗在呼吸医学领域有着广阔的应用前景。事实上,干细胞局部修复受损组织的能力为细胞治疗包括慢性肺病在内的大多数不可逆疾病提供了可能性^[1]。最近发表的一些研究结果表明,利用干细胞再生肺组织是可能的^[2]。一些研究小组已经开发出多种动物模型,并证实造血干细胞、骨髓间充质祖细胞、内皮祖细胞以及胚胎细胞可改善这些动物模型肺组织病变。近年干细胞治疗各种肺脏疾病研究显示,肺组织自身的干细胞和肺外组织来源的干细胞均可参与肺损伤组织修复。然而,基于呼吸道上皮本身很低的生长更新率和有限的再生能力认识,既往应用外源性干细胞取得一定的治疗效果,但外源性干细胞在肺组织内的修复与再生作用有限,因此目前尚难以通过其促进损伤肺组织的修复与再生作用达到治疗肺脏疾病的目的。在干细胞衍生物应用于人类肺部疾病之前,仍有许多问题悬而未决。这篇综述旨在评论最近发表的一系列关于使用干细胞再生肺组织的可能性^[3-6]。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 第一作者用计算机检索中国期刊全文数据库和Medline数据库,检索词分别为“干细胞,肺组织干细胞,气管-支气管上皮细胞,移植,细支气管-终末细支气管上皮细胞,肺泡上皮细胞,肺间质细胞”和“lung stem cells, tracheal and bronchial epithelial stem cells; transplantation; stem cells in the bronchial and terminal bronchial epithelium; stem cells at the bronchoalveolar junction; alveolar epithelial stem cells, interstitial lung stem cells”,共计500余篇论文,语言分别设定为中文和英文。

1.2 入选标准

纳入标准: ①具有原创性,论点论据可靠,肺内外干细胞治疗肺疾病的文章;②文献主题内容与干细胞调控机制联系紧密的文章。

排除标准: ①与文章内容无关的文章;②重复类研究。

1.3 文献质量评估 研究内容由2人独立提取并通过讨论解决分歧。按入选标准筛选,最终共纳入47篇文章。以此为依据对肺内外干细胞治疗肺疾病的进展进行归纳和总结。

2 结果 Results

2.1 肺外干细胞参与修复肺组织损伤 骨髓是机体最大的干细胞库,肺外干细胞主要来源是骨髓池。潜在参与

肺损伤修复的细胞主要包括骨髓间充质干细胞、内皮细胞和造血干细胞,在肺部感染或急性肺损伤或骨髓动员剂作用下,以上细胞从骨髓池外流并发生定向迁移,以特定的分化形式参与损伤肺组织的修复过程。既往研究证实,在小鼠肺气肿模型肺泡再生过程中,骨髓动员剂粒细胞集落刺激因子、造血生长因子或肾上腺髓质蛋白可诱导肺毛细血管腔骨髓源性内皮祖细胞的增加。然而,骨髓源性细胞究竟是分化为肺泡细胞还是与定居细胞融合有待进一步证实。在细菌性肺炎和急性肺损伤患者中,循环内皮祖细胞数目显著增加,而且增加的数量与疾病预后相关,提示骨髓源性祖细胞在炎症刺激作用下释放到循环中,并且这些细胞促进炎症消退和损伤肺组织修复。骨髓源性间充质细胞对肺泡再生促进作用在弹性蛋白酶诱导的肺气肿模型上得到很好的验证^[7]。在临床干细胞治疗中,间充质干细胞是细胞治疗的重要候选细胞。间充质干细胞易于从骨髓和其他组织中分离。同种异体间充质干细胞由于其低表达主要组织相容性复合物I和组织相容性复合物II型蛋白且缺失T细胞的共刺激分子而易于为受体耐受。因此,同种异体间充质干细胞应用在理论上可行,间充质干细胞可以储存到治疗时使用,且无伦理学争议。近年在美国,已有超过100例间充质干细胞临床试验注册并开展^[8]。如上所述,间充质干细胞能够减轻肺组织损伤并促进修复。这些有益的效应是基于间充质干细胞调节免疫系统以及产生生长因子和细胞因子(如表皮细胞生长因子、造血生长因子和前列腺素E2)的能力。鉴于以上抗炎效应,间充质干细胞治疗严重肺疾病,包括急性肺损伤、慢性阻塞性肺疾病、肺动脉高压、哮喘和肺纤维化的潜力已有广泛研究。同时,在实验模型中,静脉或气管注射骨髓细胞或骨髓源性间充质干细胞可减轻脂多糖诱导的小鼠肺损伤,博来霉素诱导的炎症、胶原沉积和纤维化也在气管或静脉输注间充质干细胞后减轻,其作用机制主要涉及以增加抗炎递质、减少促炎递质分泌为导向的免疫调节效应、以分泌生长因子为导向的气血屏障修复效应,肺泡水肿液清除效应和肺泡上皮细胞凋亡抑制效应、以分泌生长因子为导向的气血屏障修复效应,肺泡水肿液清除效应和肺泡上皮细胞凋亡抑制效应,因此,间充质干细胞在急性肺损伤修复与再生中具有重要的临床价值。

在内毒素所致急性肺损伤模型中,肺组织损伤包括细胞凋亡和坏死^[9],这就需要正常的修复细胞替代并维持器官内环境稳定。既往有研究证实骨髓间充质干细胞在肺损伤微环境可塑性很强,能够分化为肺泡I型和II型上皮细胞、成纤维细胞、内皮细胞、支气管上皮细胞等多种类型的肺组织细胞。而且,对于骨髓重建的绿色

荧光蛋白小鼠在脂多糖注射后7 d, 扁平的绿色荧光蛋白阳性骨髓间充质干细胞出现在肺泡壁, 这些细胞分子标志角蛋白或CD34内皮细胞呈阳性染色。这就提示骨髓间充质干细胞可分化或与肺泡上皮细胞、血管内皮细胞融合, 显示移植的骨髓间充质干细胞可能参与了肺损伤的修复过程^[10]。然而, 随着观察时间的延长, 骨髓间充质干细胞逐渐减少。此外, 骨髓源性单个核细胞治疗能够改善急性肺损伤的炎症损伤和纤维化进程。尽管目前对肺内定植的骨髓源性细胞数目、停留时间以及旁分泌调节尚有诸多争议^[11], 但根据以上结果显示, 骨髓源性单个核细胞最初迁移到损伤器官并分化或与器官实质细胞融合, 随着骨髓源性单个核细胞定植于损伤器官, 便难以或不能分化或发育成新的细胞, 此时主要作用应该是对损伤局部微环境的调节, 刺激内源性修复反应。另一方面, 新近研究认为, 静脉输注骨髓间充质干细胞能够显著改善新生小鼠高氧所致的肺损伤, 逆转肺泡表面积病理性减少和呼吸功能减弱^[12], 进一步研究发现, 间充质干细胞条件培养基同样具有类似的治疗效果^[13], 其作用机制有待进一步证实。还有研究表明, 间充质干细胞对急性肺损伤的修复效应可能是通过刺激支气管肺泡干细胞增殖所致^[14]。

2.2 肺内干细胞参与修复肺组织损伤 干细胞治疗各种肺脏病研究显示, 肺组织自身的干细胞和肺外组织来源的干细胞均参与肺损伤组织修复。然而, 基于呼吸道上皮本身极低的生长更新率和有限的再生能力的认识, 既往应用外源性干细胞并取得一定的治疗效果, 但外源性干细胞在肺组织内的修复和再生作用是有限, 难以产生足够的气管上皮细胞或肺泡上皮细胞, 目前尚难以通过促进损伤肺组织的修复和再生作用达到治疗肺脏疾病的目的。事实上, 哺乳动物体内许多器官组织内都存留少量的内源性成体干细胞/祖细胞, 它们分布于特定的微环境-微龛内, 是维持正常器官组织稳定和修复损伤组织的重要细胞来源。研究表明, 成年小鼠的气管、支气管、细支气管和肺泡内都分布具有一定分化能力的干/祖细胞^[15]。人、大鼠、家兔等哺乳动物肺组织也证实存在类似的干/祖细胞的分布。尽管目前缺乏严格的内源性肺干/祖细胞标记, 且分离培养较为困难, 这种干/祖细胞的分类方法尚有一定争论, 但对其在维持肺结构稳定和肺组织修复方面的作用已获得较广泛认可^[16]。

在肺损伤修复过程中, 肺内干/祖细胞如气管和支气管干细胞、细支气管干细胞、肺泡干细胞、肺泡II型上皮细胞对于修复肺内环境稳定, 参与损伤区组织修复扮演了重要角色^[17]。在执行气体交换的主体区域肺泡壁的组成细胞中, 肺泡I型和II型上皮细胞覆盖肺泡腔的大部分区域。在肺损伤发生时, 表面积较大的肺泡I型上皮细胞损伤、坏死, 数目占绝对优势的肺泡II型上皮细胞能够分化并替代肺泡I型上皮。研究证实, 在肺炎

性刺激条件下, 可导致肺泡I型上皮损伤, 肺泡II型上皮可能分化并替代受损的肺泡I型上皮^[18]。目前有研究进一步认为, 在肺泡II型上皮中存在形态结构不同的干细胞亚群, 在终末细支气管、肺泡管连接处、肺泡壁均有分布^[19]。因此, 在肺损伤结构重塑过程中, 如何有效调动肺泡II型上皮细胞的修复潜能, 从数量、分布和细胞转化路径分析无疑具有绝对的权重优势。

应用绿色荧光蛋白嵌合小鼠实验发现, 肺损伤后再生的肺泡由骨髓源性和非骨髓源性细胞组成。肺泡II型上皮细胞能够修复损伤的肺泡上皮。然而, 肺内源性干细胞替代损伤的肺泡II型上皮的潜能尚不清楚^[20]。最近认为, 小鼠干细胞抗原阳性细胞可能是肺内源性干细胞^[21]。曾有报道称弹性蛋白酶诱导的肺损伤可增加具有干细胞标记的细胞数目, 在弹性蛋白酶作用下, 细胞数量显著增加, 如何有效增加肺内源性干细胞的数目可能是有效修复损伤肺组织的关键环节之一。激活信号通路显著增加肺干细胞的数量, 而锂等药理学调控物可使肺组织中的关键干细胞群进行强制性扩增和分化, 毫无疑问, 这将为以肺干细胞为切入点修复损伤肺脏的设想提供了新的可能^[22]。

内源性组织干细胞被认为有助于修复组织和器官。这些未分化的细胞局限于每个组织中的细胞龛内, 而在肠道和皮肤中是罕见的。在肺中, 内源性上皮干细胞和祖细胞被认为有助于上皮的维持和损伤修复。一些已发表的研究有争议, 对于小鼠、人肺内源性肺上皮干细胞或祖细胞的识别和(或)功能的研究还没有统一的一致性^[23]。内源性组织特异性干细胞最早被认为是具有自我更新能力的细胞, 它能产生子细胞, 称为“过境扩增细胞”, 从而产生更特化或分化的细胞。组织特异性干细胞具有广泛的分化潜能。与此相反, 成人内源性祖细胞被认为是没有自我更新能力但能分化成更特化细胞的组织特异性细胞^[24]。在这种能力下, 这些细胞被称为“兼性祖细胞”, 这种兼性祖细胞可以进入有丝分裂细胞池进行组织损伤修复^[25]。因此, 兼性祖细胞池作为一个大的、广泛分布的修复细胞池, 具有补充组织干细胞的修复能力^[26]。另外, 兼性前体池可用于常规的组织平衡和再生, 而干细胞只在更极端的损伤情况下发挥作用^[27]。肺是一个复杂的器官, 不同类型的上皮细胞多分布在几个不同的区域微环境^[28]。进一步跟踪人肺上皮干细胞或祖细胞增殖和迁移是必要的^[29]。在小鼠等动物肺损伤模型中, 干细胞诱导肺上皮细胞增殖和祖细胞增殖^[30]。某些损伤发生于肺上皮的特定区域, 例如, 二氧化硫、臭氧和二氧化氮吸入损伤气管和大气道上皮, 已被用于研究近端呼吸道。给予博莱霉素损伤支气管上皮和肺泡上皮, 已被用来研究更远端气道和肺泡区^[31]。这些模型为小鼠肺上皮干细胞或祖细胞的区域特异性提供了强有力的证据^[32]。至少有5群干细胞被发现在肺部损伤后修

复小鼠气道上皮细胞,分别是兼性祖细胞、基底干细胞、肺泡I型上皮细胞、肺泡II型上皮细胞和表皮祖细胞。超微结构分析表明,近端到远端轴都具有上皮分泌细胞^[33]。然而,它们表达不同的分泌蛋白。最重要的是,近端球杆样细胞来源于不同的祖细胞,而不是远端的气道细胞^[34]。气管和大气道包含2个主要的上皮细胞谱系:基底层和纤毛细胞层。研究表明,二氧化硫损伤后基底细胞能在近侧气道内产生肺细胞和纤毛细胞^[35]。细胞信号通路、组织因子调节基底上皮细胞的功能和转录^[36-40]。最近的数据表明,在小鼠中,兼性祖细胞池在正常的稳态中替代大部分气道上皮细胞,有助于细胞损伤后的组织修复^[41]。相反,脉冲追踪研究已经证明,肺干细胞是一种具有自我更新的细胞类型,是大鼠纤毛呼吸道细胞的祖细胞^[42-43]。关于干细胞是否参与上呼吸道上皮修复的研究缺乏共识。尽管如此,动物模型以及体外分析表明,基底细胞可修复小鼠上呼吸道组织干细胞或兼性祖细胞^[44]。总的来说,气管和大气道的数据虽然有限,但却为肺组织特异性干细胞提供了迄今为止最有力的证据。干细胞可以作为祖细胞,修复损伤气管上皮^[45]。最近发现,气管黏膜下腺管细胞的干/祖细胞在缺氧缺血性损伤后能再生为黏膜下腺管、导管和表面上皮^[46],充分证明了肺内源性组织干细胞对肺组织损伤修复的作用。

3 总结 Conclusions

肺脏是由胚胎的中胚层和内胚层发育而成的。肺原基是肺脏形成的基础,肺脏发育经历胚胎期、胎儿期和出生后3个阶段。成熟的肺组织大约有40多种细胞组成,生理情况下,成年肺脏的更新非常缓慢。由于肺与外界相通,并且其结构十分脆弱,极易受到损伤,因此,肺组织自身的修复能力对于维持其结构完整性,发挥其正常功能具有重要意义。

近年来,干细胞治疗各种肺脏病研究显示,肺组织自身的干细胞和肺外组织来源的干细胞均参与肺损伤组织修复。然而,基于呼吸道上皮本身极低的生长更新率和有限的再生能力的认识,应用外源性干细胞并取得一定的治疗效果,但外源性干细胞在肺组织内的修复和再生作用有限,难以产生足够的气管上皮细胞或肺泡上皮细胞,因而目前尚难以通过其促进损伤肺组织的修复和再生作用达到治疗肺脏疾病的目的。事实上,哺乳动物体内许多器官组织内都存留少量的内源性成体干细胞/祖细胞,有研究证实,这些内源性干细胞在慢性阻塞性肺疾病、肺囊性纤维化、急性肺损伤等疾病中可能发挥一定的修复与再生作用^[47],具体研究还需进一步被证实。

作者贡献: 构思并设计为陈艳,资料收集为陈艳,分析并解析数据为刘弦。

经费支持: 该文章没有接受任何经费支持。

利益冲突: 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程,没有因其岗位角色影响文章观点和对数据结果的报道,不存在利益冲突。

伦理问题: 文章的撰写与编辑修改后文章遵守了《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA指南)。

文章查重: 文章出版前已经过CNKI反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审: 文章经国内小同行外审专家双盲外审,符合本刊发稿宗旨。

作者声明: 第一作者对研究和撰写的论文中出现的不端行为承担责任。论文中涉及的原始图片、数据(包括计算机数据库)记录及样本已按照有关规定保存、分享和销毁,可接受核查。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享3.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] Mascré G, Dekoninck S, Drogat B, et al. Distinct contribution of stem and progenitor cells to epidermal maintenance. *Nature*. 2012;489(7415):257-262.
- [2] Arwert EN, Hoste E, Watt FM. Epithelial stem cells, wound healing and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(3):170-180.
- [3] Baker CM, Verstuyf A, Jensen KB, et al. Differential sensitivity of epidermal cell subpopulations to beta-catenin-induced ectopic hair follicle formation. *Dev Biol*. 2010;343(1-2):40-50.
- [4] Plikus MV, Gay DL, Treffeisen E, et al. Epithelial stem cells and implications for wound repair. *Semin Cell Dev Biol*. 2012;23(9):946-953.
- [5] Barker N, Huch M, Kujala P, et al. Lgr5(+ve) stem cells drive self-renewal in the stomach and build long-lived gastric units in vitro. *Cell Stem Cell*. 2010;6(1):25-36.
- [6] Zhang YV, White BS, Shalloway DI, et al. Stem cell dynamics in mouse hair follicles: a story from cell division counting and single cell lineage tracing. *Cell Cycle*. 2010;9(8):1504-1510.
- [7] Biedermann T, Pontiggia L, Böttcher-Haberzeth S, et al. Human eccrine sweat gland cells can reconstitute a stratified epidermis. *J Invest Dermatol*. 2010;130(8):1996-2009.
- [8] Rabbani P, Takeo M, Chou W, et al. Coordinated activation of Wnt in epithelial and melanocyte stem cells initiates pigmented hair regeneration. *Cell*. 2011;145(6):941-955.
- [9] Xiao Y, Woo WM, Nagao K, et al. Perivascular hair follicle stem cells associate with a venule annulus. *J Invest Dermatol*. 2013;133(10):2324-2331.
- [10] Botchkarev VA, Kishimoto J. Molecular control of epithelial-mesenchymal interactions during hair follicle cycling. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2003;8(1):46-55.
- [11] Petersson M, Brylka H, Kraus A, et al. TCF/Lef1 activity controls establishment of diverse stem and progenitor cell compartments in mouse epidermis. *EMBO J*. 2011;30(15):3004-3018.
- [12] Brownell I, Guevara E, Bai CB, et al. Nerve-derived sonic hedgehog defines a niche for hair follicle stem cells capable of becoming epidermal stem cells. *Cell Stem Cell*. 2011;8(5):552-565.

- [13] Woo SH, Stumpfova M, Jensen UB, et al. Identification of epidermal progenitors for the Merkel cell lineage. *Development*. 2010;137(23):3965-3971.
- [14] Chang CY, Pasolli HA, Giannopoulou EG, et al. NFIB is a governor of epithelial-melanocyte stem cell behaviour in a shared niche. *Nature*. 2013;495(7439):98-102.
- [15] Chen T, Heller E, Beronja S, et al. An RNA interference screen uncovers a new molecule in stem cell self-renewal and long-term regeneration. *Nature*. 2012;485(7396):104-108.
- [16] Snippert HJ, Haegerbarth A, Kasper M, et al. Lgr6 marks stem cells in the hair follicle that generate all cell lineages of the skin. *Science*. 2010;327(5971):1385-1389.
- [17] Collins CA, Kretzschmar K, Watt FM. Reprogramming adult dermis to a neonatal state through epidermal activation of β -catenin. *Development*. 2011;138(23):5189-5199.
- [18] Cotsarelis G. Epithelial stem cells: a folliculocentric view. *J Invest Dermatol*. 2006;126(7):1459-1468.
- [19] Cottle DL, Kretzschmar K, Schweiger PJ, et al. c-MYC-induced sebaceous gland differentiation is controlled by an androgen receptor/p53 axis. *Cell Rep*. 2013;3(2):427-441.
- [20] Doucet YS, Woo SH, Ruiz ME, et al. The touch dome defines an epidermal niche specialized for mechanosensory signaling. *Cell Rep*. 2013;3(6):1759-1765.
- [21] Driskell RR, Clavel C, Rendl M, et al. Hair follicle dermal papilla cells at a glance. *J Cell Sci*. 2011;124(Pt 8):1179-1182.
- [22] Festa E, Fretz J, Berry R, et al. Adipocyte lineage cells contribute to the skin stem cell niche to drive hair cycling. *Cell*. 2011;146(5):761-771.
- [23] Romani N, Clausen BE, Stoitzner P. Langerhans cells and more: langerin-expressing dendritic cell subsets in the skin. *Immunol Rev*. 2010;234(1):120-141.
- [24] Fuchs E, Horsley V. Ferreting out stem cells from their niches. *Nat Cell Biol*. 2011;13(5):513-518.
- [25] Fujiwara H, Ferreira M, Donati G, et al. The basement membrane of hair follicle stem cells is a muscle cell niche. *Cell*. 2011;144(4):577-589.
- [26] Garza LA, Yang CC, Zhao T, et al. Bald scalp in men with androgenetic alopecia retains hair follicle stem cells but lacks CD200-rich and CD34-positive hair follicle progenitor cells. *J Clin Invest*. 2011;121(2):613-622.
- [27] Watt FM, Driskell RR. The therapeutic potential of stem cells. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2010;365(1537):155-163.
- [28] Giangreco A, Goldie SJ, Failla V, et al. Human skin aging is associated with reduced expression of the stem cell markers beta1 integrin and MCSP. *J Invest Dermatol*. 2010;130(2):604-608.
- [29] Goldie SJ, Mulder KW, Tan DW, et al. FRMD4A upregulation in human squamous cell carcinoma promotes tumor growth and metastasis and is associated with poor prognosis. *Cancer Res*. 2012;72(13):3424-3436.
- [30] Gomez C, Chua W, Miremadi A, et al. The interfollicular epidermis of adult mouse tail comprises two distinct cell lineages that are differentially regulated by Wnt, Edaradd, and Lrig1. *Stem Cell Reports*. 2013;1(1):19-27.
- [31] Greco V, Guo S. Compartmentalized organization: a common and required feature of stem cell niches. *Development*. 2010;137(10):1586-1594.
- [32] Page ME, Lombard P, Ng F, et al. The epidermis comprises autonomous compartments maintained by distinct stem cell populations. *Cell Stem Cell*. 2013;13(4):471-482.
- [33] Green H. The birth of therapy with cultured cells. *Bioessays*. 2008;30(9):897-903.
- [34] Troy TC, Arabzadeh A, Turksen K. Re-assessing K15 as an epidermal stem cell marker. *Stem Cell Rev*. 2011;7(4):927-934.
- [35] Sotiropoulou PA, Blanpain C. Development and homeostasis of the skin epidermis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012;4(7):a008383.
- [36] Hsu YC, Pasolli HA, Fuchs E. Dynamics between stem cells, niche, and progeny in the hair follicle. *Cell*. 2011;144(1):92-105.
- [37] Huch M, Dorrell C, Boj SF, et al. In vitro expansion of single Lgr5+ liver stem cells induced by Wnt-driven regeneration. *Nature*. 2013;494(7436):247-250.
- [38] Rompolas P, Deschene ER, Zito G, et al. Live imaging of stem cell and progeny behaviour in physiological hair-follicle regeneration. *Nature*. 2012;487(7408):496-499.
- [39] Madisen L, Zwingman TA, Sunkin SM, et al. A robust and high-throughput Cre reporting and characterization system for the whole mouse brain. *Nat Neurosci*. 2010;13(1):133-140.
- [40] Steinhauser ML, Bailey AP, Senyo SE, et al. Multi-isotope imaging mass spectrometry quantifies stem cell division and metabolism. *Nature*. 2012;481(7382):516-519.
- [41] Tan DW, Jensen KB, Trotter MW, et al. Single-cell gene expression profiling reveals functional heterogeneity of undifferentiated human epidermal cells. *Development*. 2013;140(7):1433-1444.
- [42] Schmidt B, Horsley V. Unravelling hair follicle-adipocyte communication. *Exp Dermatol*. 2012;21(11):827-830.
- [43] Jensen KB, Driskell RR, Watt FM. Assaying proliferation and differentiation capacity of stem cells using disaggregated adult mouse epidermis. *Nat Protoc*. 2010;5(5):898-911.
- [44] Lesko MH, Driskell RR, Kretzschmar K, et al. Sox2 modulates the function of two distinct cell lineages in mouse skin. *Dev Biol*. 2013;382(1):15-26.
- [45] Lu CP, Polak L, Rocha AS, et al. Identification of stem cell populations in sweat glands and ducts reveals roles in homeostasis and wound repair. *Cell*. 2012;150(1):136-150.
- [46] Kretzschmar K, Watt FM. Lineage tracing. *Cell*. 2012;148(1-2):33-45.
- [47] Lapouge G, Youssef KK, Vokaer B, et al. Identifying the cellular origin of squamous skin tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(18):7431-7436.