

BIOLOGIE

INTERACTIONS CELLULE-MATRICE

I) Les épithéliums

Ce sont les tissus bordant les lumières de différents organes et assurant l'interface entre différents compartiments biologiques. Ils assurent une protection physique et des fonctions de transport spécifiques d'un organe. Ils sont constitués de cellules polarisées.

II) La matrice extracellulaire (MEC)

A) Description

Partout dans l'organisme, entre les cellules, interaction avec les cellules épithéliales/mésenchymateuses/musculaires. Elle donne la forme aux os et aux tissus mous.

C'est un réseau 3D de macromolécules qui constituent la charpente des tissus, un support pour l'adhésion et migration cellulaire et qui génère des signaux (de survie, prolifération, fonction...) relatifs à l'environnement des cellules.

Il existe des variations quantitatives et qualitatives en fonction des tissus (ex : SN, os, cartilage, cornée, tendons, mbB des épithéliums)

Elle est sécrétée par les fibroblastes (ostéoblaste, chondroblastes, myoblaste, ou adipoblastes) du TC des tissus normaux (ou stroma des tumeurs), et est organisée au contact de ces cellules, suivant l'orientation de leur cytosquelette.

B) Les constituants de la MEC

<u>Les polysaccharides de type glycosaminoglycanes.</u>		<u>Les collagènes</u>		<u>L'élastine</u>	<u>Les glycoprotéines d'adhérence.</u>
Forment un gel très hydraté qui résiste à la compression et dans lequel diffusent les substances solubles.		Protéines riches en proline et en glycine formée de 3 chaînes popyeptidiques glycosylées α enroulées les unes autour des autres en une super hélice. 25 gènes codent chacun pour une pro-chaine α . 20 types de collagène		Protéine riche en proline et en glycine, non glycosylée et très hydrophobe. Les molécules de tropoélastine s'assemblent par des liaisons covalentes transversales intermoléculaires.	Se sont des protéines glycosylées Comportent des sites de liaison spécifique pour d'autres macromolécules de la matrice et pour les cellules (séq RGD) (Fibronectine, plusieurs isoformes dont une forme soluble : laminine, entactine)
Les glycosaminoglycanes : longues chaînes polysaccharidiques non ramifiées composées d'unités saccharides (Ac hyaluronique, chondroïtine sulfate, héparane sulfate, kératane sulfate)	Les protéoglycanes : glycosaminoglycanes liés de façon covalente à un noyau protéique (Aggrécan, perlécan, décorine)	Les collagènes fibrillaires (I, II, III, V, XI) (les triples hélices s'assemblent par des liaisons confalebtes transversales intermoléculaires en fibrilles de 10-300 nm de diamètre et plusieurs μm de long	Les collagènes globulaires (IV)		

III) Les membranes basales

Ce sont des formes spécialisées de la MEC, composées de collagène IV, de perlécan, de laminine (3 chaînes polypeptidiques α , β , γ) et d'entactine qui sépare les épithéliums du TC sous jacent.

IV) Interaction cellules épithéliales matrice

A) Structure

Hémidesmosomes

Ce sont des complexes d'adhésion localisés à l'interface des cellules épithéliales avec la mbB. Ils assurent l'ancrage à la membrane des filaments intermédiaires de cytokeratine à la MEC.

Intégrines

Elles appartiennent à une famille de plus de 20 récepteurs hétérodimériques transmembranaires de la MEC. Ils unissent la MEC (fibronectine, laminine, collagène) et cytosquelette (actine et transmettent aux cellules les signaux relatifs à leur environnement.

Les chaînes β s'hétérodimérisent. Leur queue C-term β fait le lien avec l'actine.

Du côté EC liaison avec les cellules via le domaine RGD des intégrines de la MEC. Elles lient le Ca^{2+} qui permet la cohésion des 2 chaînes. → Pour détacher cellules de la MEC = ajout chélateur du Ca^{2+} (DTA)

Les points de contact focaux

Ce sont des rassemblements des \neq intégrines organisées en complexes avec la fibronectine. Leur rôle est d'organiser le cytosquelette de la MEC (qui organise les tissus) et des cellules (ex fibroblastes)

B) Les interactions génèrent des signaux intracellulaire (outside-in signaling)

La MEC est nécessaire pour la prolifération, elle contrôle la différenciation, elle est dégradée par protéolyse au cours de l'apoptose.

L'interaction cellule-MEC stimule le regroupement des intégrines (points focaux), l'association au cytosk, l'activation de TK (en particulier la focal adhesion kinase FAK)

L'autophosphorylation entraîne le recrutement de Src et entraîne la phosphorylation de la paxilline.

C) La cellule régule l'activité des intégrines (outside-out signaling)

Pendant la mitose, la phosphorylation de la queue cytoplasmique d'une intégrine $\beta 1$ diminue la capacité de liaison de l'intégrine à la fibronectine. Ceci permet à la cellule de s'arrondir et de se détacher. Ce détachement est nécessaire pour la prolifération de la cellule qui se rattachera plus tard à la MEC.

V) Remaniement de ma MEC : les enzymes de dégradation de la matrice.

Les métalloprotéases sont des enzymes de l'activité dépend d'une liaison à Ca^{2+} ou à Zn^{2+} . Elles protéolysent et hydrolysent les constituants de la MEC.

MMP1 et TIMP1 (tissue inhibitor)	Collagène I et III
MMP2 et MTMMP (membrane type)	Collagène IV et V
MMP3	Protéoglycane, laminine, fibronectine (= glycoprotéines d'adhérence)

IV) Interaction cellules épithéliales – MEC : application à la réparation tissulaire et aux tumeurs.

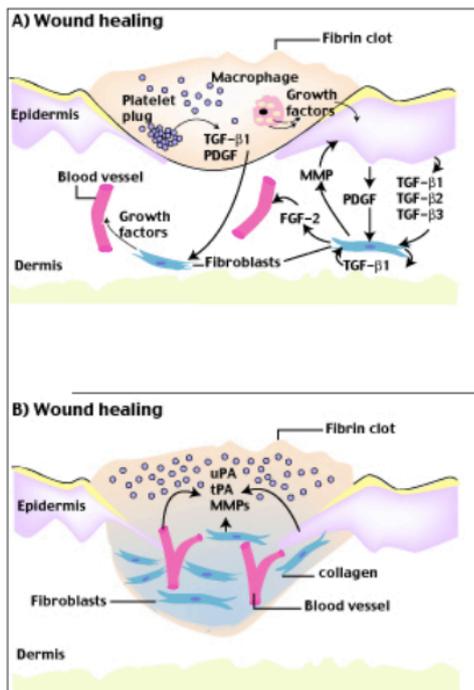
C'est une interaction fondamentale pour les cellules.

La structure normale des épithéliums nécessite l'interaction cellule-MEC.

Dans les maladies chroniques les tissus sont réparés au prix d'une cicatrice = MEC présente en excès = fibrose.

L'exemple d'un carcinome mammaire = cancer du développement des cellules épithéliales mammaires qui prolifèrent +++. Les interactions sont désorganisées : amas et cordons envahissent le tissu normal.

Dans le stade intermédiaire de réparation des tissus les interactions changent si il y a lésion des tissus non cancéreux : destruction au cours du temps des interactions : aigue = < 6 mois, chronique : > 6 mois.



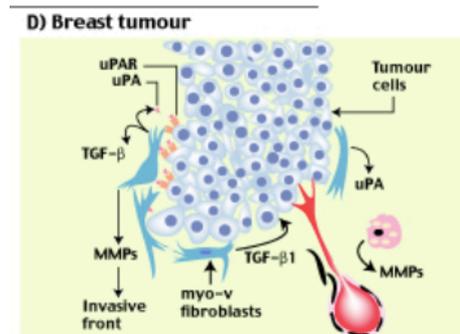
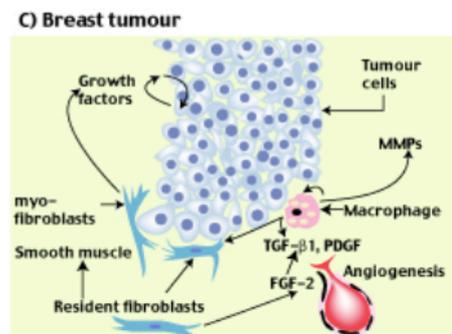
B) Sur un tissu cancéreux

Les myofibroblastes prolifèrent, les vx aussi. Les macrophages synthétisent PDGF et FGF : prolifération. Les fibroblastes synthétisent TGF β (qui fait proliférer la MEC)

Il y a un remaniement de la MEC (dégradation) puis les cellules tumorales décrochées envahissent les tissus d'à côté.

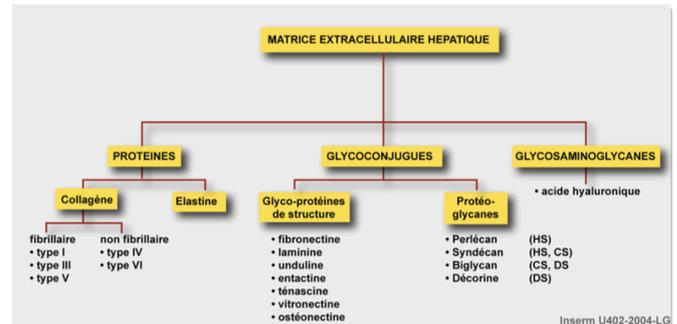
A) Sur une lésion aigue

- 1) Comblent la brèche par un caillot de fibrine + amener des éléments du sang circulant (facteur de croissance) qui activent la cicatrisation.
TGF β -1 active les fibroblastes qui augmentent la croissance de la MEC
PDGF est un facteur de croissance qui agit sur les plaquettes, sur la prolifération des fibroblastes et sur les vx.
- 2) Les enzymes de dégradation dégradent le caillot qui est remplacé par de la MEC qui donne à l'épithélium un support pour se développer.
- 3) Régénération de l'épithélium.



VI) L'exemple du foie

Dans le foie les cellules principales (80% = hépatocytes, 20% = cellules biliaires) sont organisés en travées. Il y a une structure particulière : le pôle apical est petit et forme une canalicule biliaire. Le pôle basolatéral est sur la MEC (important pour différenciation) où les interactions sont nombreuses et importantes.



Les intégrines dans le foie normal sont principalement :

Hépatocytes : épithélium lache	Cellules épithéliales biliaires	Cellules épithéliales sinusoidales	Cellules endothéliales vasculaires
$\alpha_1\beta_1$	$\alpha_1\beta_1, \alpha_2\beta_1, \alpha_3\beta_1, \alpha_5\beta_1, \alpha_6\beta_1, \alpha_6\beta_4, \alpha_V\beta_1$.	$\alpha_1\beta_1, \alpha_5\beta_1, \alpha_V\beta_3$.	$\alpha_1\beta_1, \alpha_5\beta_1, \alpha_V\beta_3, \alpha_2\beta_1, \alpha_3\beta_1, \alpha_6\beta_1, \alpha_6\beta_4$.

A) La fibrose : conséquence de toutes les maladies de foie.

Ex : surcharge pondérale chronique → lésions conservées tout le temps (Idem pour sein, bronche, intestin)

Si maladie aiguë

- 1) caillot par recrutement des éléments figurés du sang + facteur de croissance
- 2) synthèse MEC
- 3) support + facteur de croissance hépatocytes

Maladie hépatique chronique	F0	F1	F2	F3	F4	Hémorragie Insuf hépatique Cancer
	∅ fibrose	Un peu : autour des espaces portes.		Beaucoup : en pont entre les espaces portes.	Cirose : état pré-cancéreux Le foie est désorganisé au niveau des lobules et travées. Risque de mort +++ La MEC est très dense (fibres +++)	

Fibrose hépatique : interaction cellulaires.

Dans la fibrose : les cellules mésenchymateuses prolifèrent et synthétisent de la MEC. Interaction entre les cellules non parenchymateuses (mésenchymateuses) et les hépatocytes → FGF

← TFG β , HGF, TNF ←

Hépatocyte

Cellule non parenchymateuse

→ VEGF, FGF2, TGF α →

Les facteurs de croissance et leurs récepteurs à activité TK

Les facteurs de croissance sont des facteurs qui induisent la prolifération des cellules = facteurs mitogéniques. Ils sont circulants ou stockés dans la MEC d'où ils sont relargués par des enzymes de dégradation de la MEC.

Tous ces RTK ont une structure homologue :

1 dom EC qui fixe le ligand

1 dom TC

1 dom IC TK qui se dimérise, puis il y a transphosphorylation du dom TK

GF, hepatocyte growth factor" IGF-1, insulin-like growth factor 1" EGF, epidermal growth factor TGF α , transforming growth factor- α	Agit sur les cellules épithéliales : prolifération imp +++ pour régénération épithéliales.
FGF, fibroblast growth factor VEGF, vascular endothelial growth factor PDGF, platelet-derived growth factor	Sur les cellules mésenchymateuses.
GM-CSF, granulocyte monocyte-colony stimulating factor	Sur les cellules hématopoïétiques.
FGF	Sur les fibroblastes, ou cellules endothéliales : il existe plusieurs type de RTK

TGF β

!!! TGF β \neq facteur de croissance et sont R \neq RTK (son R est un R Sérine K)

TGF β 1 a un effet anti-mitogène :

- favorise la synthèse de la MEC
 - o il augmente les constituants de la MEC
 - la fibronectine,
 - la tenascine,
 - les collagènes,
 - les protéoglycanes,
 - les glycoprotéines d'adhérence
 - o et diminue les enzymes de dégradation de la MEC
 - la collagénase
 - la stromélysine
- il favorise les interactions cellules-MEC
 - o il augmente les intégrines

Le TGF β -R est synthétisé sous forme inactive dans la MEC. Il est inactivé par des protéines. Au moment de la dégradation de la MEC, il y a relargage des protéines qui le maintenaient inactif et le R devient actif.

Il existe 3 types de TGF β -R :

- Lorsque le III est activé par TGF β : il recrute le II
- Lorsque le II recruté est activé par TGF β : il recrute le I
- Le RI se dimérise et recrute Smad E et 3 qui s'y fixent
- Les protéines Smad sont phosphorylées et Smad 4 s'y fixe.
- Activation de la transcription génique (régulée par les co-act, co-rep, FT)

B) De la fibrose au cancer

Modèle expérimental chez le rat : on peut réduire la fibrose par inhibition des facteurs de croissance :

- R et GF sont des sites thérapeutiques (médecine perso et médecine de précision)
- Inhibition TK cible PDGF-R = cibles des nouvelles thérapeutiques (essai clinique)