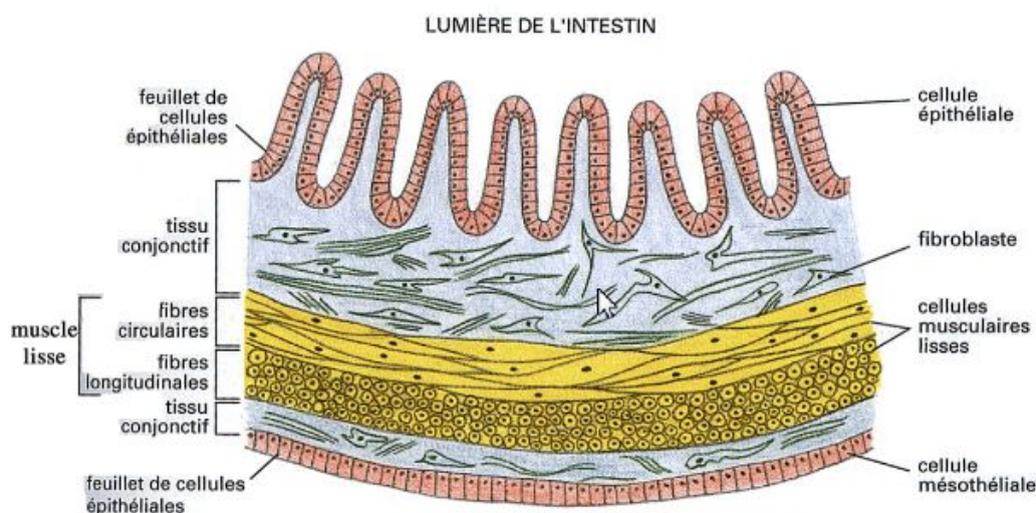


BIOLOGIE

INTERACTIONS CELLULE-MATRICE

I) Les épithéliums



Ce sont des 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**.

90% des cancers se développent dans les épithéliums → **carcinome**.

II) La matrice extracellulaire (MEC)

A) Description

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

Il existe des **variations** quantitatives et qualitatives en fonction des tissus.

Ex : SN, os, cartilage, cornée, tendons, mb des épithéliums...

Elle est sécrétée par les **fibroblastes** (ostéoblastes, chondroblastes, myoblastes ou adipoblastes) du tissu conjonctif des tissus normaux (ou stroma des tumeurs), et est organisée au contact des cellules, suivant l'orientation de leur cytosquelette.

B) Les constituants de la MEC

1) Les polysaccharides de type glycosaminoglycane

→ forme un gel **très hydraté** qui résiste à la compression et dans lequel diffusent les substances solubles

Les glycosaminoglycanes :

Longues chaînes polysaccharidiques non ramifiées composées d'unités saccharides

Ex : Ac Hyaluronique, CS, HS, KS

Les protéoglycanes :

Glycosaminoglycanes liés de façon covalente à un noyau protéique

Ex : Aggrécan, Perlécan, Décorine

2) Les collagènes

→ Protéines riches en **proline** et en **glycine** formées de 3 chaînes polypeptidiques glycosylées α , enroulées les unes autour des autres en une super hélice.

→ **25 gènes** codent chacun pour une **pro chaîne α**

→ 20 types de collagènes

Les collagènes fibrillaires :

Ex : I, II, III, V et XI

Les collagènes globulaires

Ex : IV

3) L'élastine

→ Protéine riche en **proline** et en **glycine**, **non glycosylée** et très **hydrophobe**

→ Les molécules de tropoélastine s'assemblent par des **liaisons covalentes** transversales intermoléculaires.

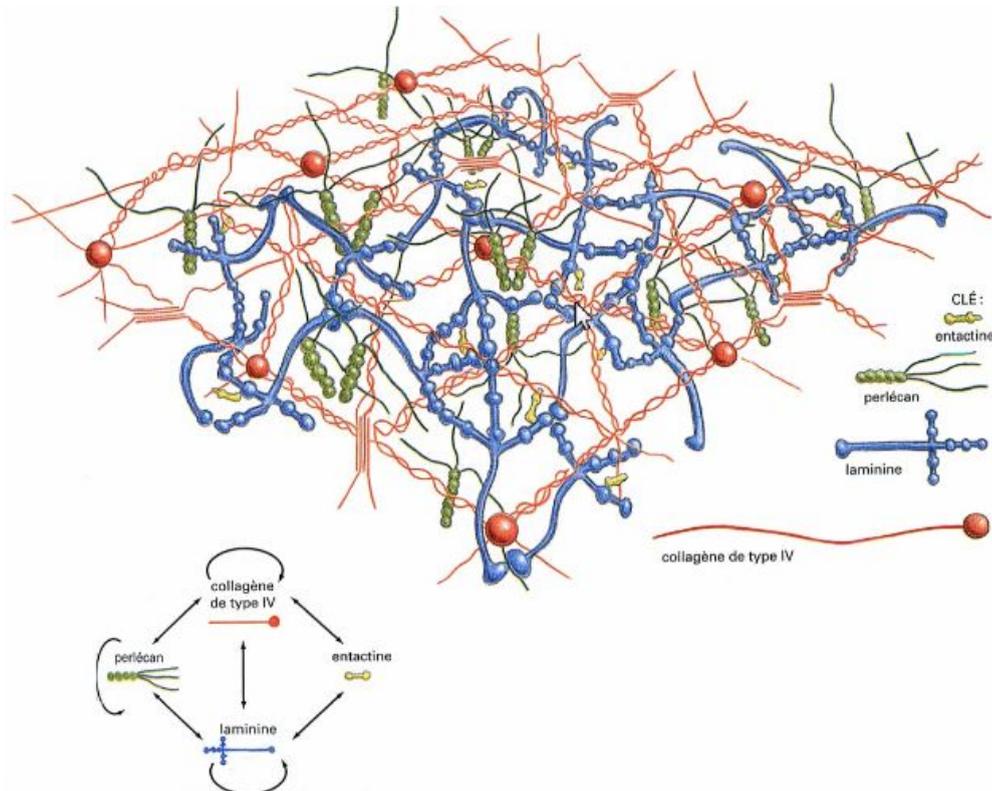
4) Les glycoprotéines d'adhérence

→ Protéines **glycosylées** comportant des sites de liaison spécifiques pour d'autres macromolécules de la matrice et pour les cellules (séquence RGD).

Ex : Fibronectine, Laminine, Entactine

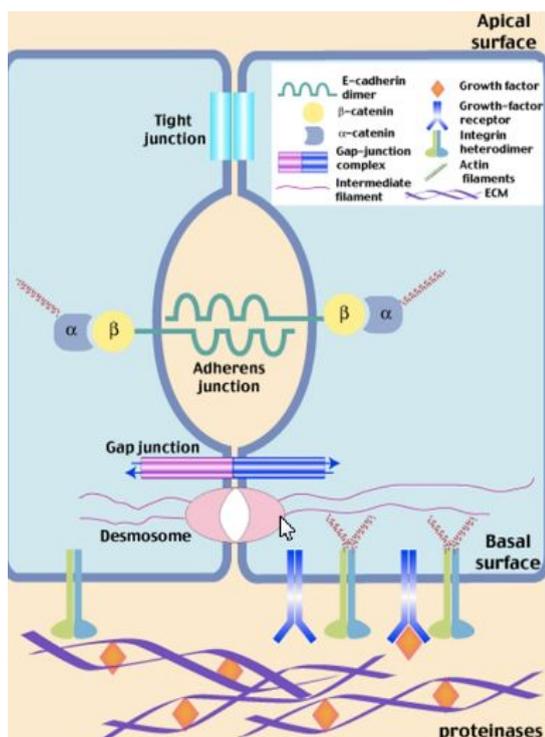
III) Les membranes basales

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



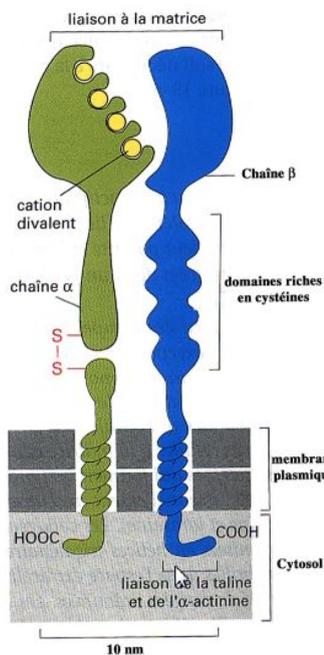
Fonction de la matrice : stocker des facteurs solubles qui peuvent envoyer des signaux aux cellules en se fixant sur les récepteurs

Hémidesmosome :

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

Intégrines :

Elles appartiennent à une famille de plus de 20 récepteurs hétérodimériques transmembranaires de la MEC. Ils unissent la MEC et le cytosquelette.



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.

La chaîne alpha lie les Ca^{2+} qui permet la **cohésion** des 2 chaînes.

Pour détacher les cellules de la MEC
→ ajout de chélateur du Ca^{2+} (DTA)

Points de contact focaux :

Ce sont des rassemblements des # intégrines organisées en **complexes** avec la fibronectine. Leur rôle est d'organiser le cytosquelette de la MEC et des cellules.

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

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

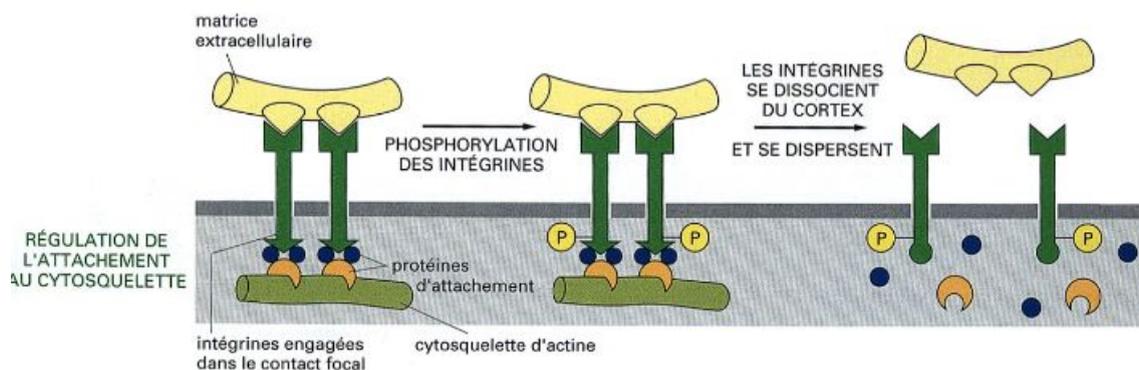
L'état différencié des cellules épithéliales, qui ont un phénotype particulier (barrière et transport), dépend de la matrice par le biais de **signaux**.

L'interaction cellule-MEC stimule le regroupement des intégrines (points focaux), l'association au cytosquelette et l'activation de TK.

→ En particulier la **Focal Adhesion Kinase (FAK)**.

L'auto-phosphorylation 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 de l'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 s'attachera plus tard à la MEC.

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

Les métalloprotéases : enzymes dont l'activité dépend d'une **liaison à Ca^{2+} ou à Zn^{2+}** . Elle protéolyse et hydrolyse les constituants de la MEC.

Les sérines protéases : qui possèdent dans leur site un domaine **sérine** très actif, par exemple **plasmine** (activateur du plasminogène de type tissulaire tPA), ou de type **urokinase** (qui se lie à un récepteur de surface cellulaire).

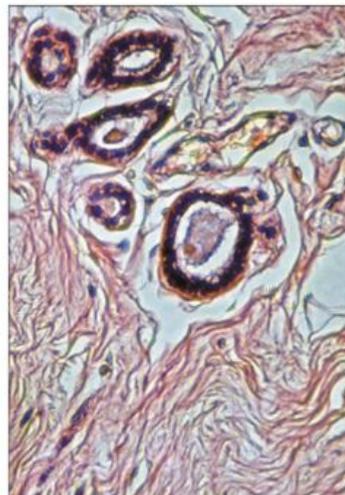
Enzymes	Substrats
MMP-1 TIMP-1 (tissue inhibitor)	collagène I,III
MMP-2 MT-MMP (membrane type)	collagène IV, V
MMP-3	protéoglycanes, laminine, fibronectine

VI) Interaction cellules épithéliales-MEC : application à la réparation tissulaire et aux tumeurs

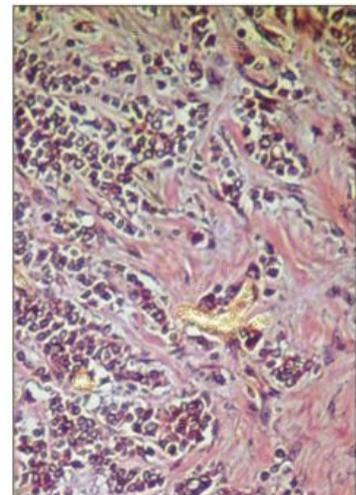
C'est une interaction **fondamentale** pour les cellules.
La structure normale des épithéliums nécessite l'**interaction cellule-MEC**.

A gauche → homéostasie
A droite → **cellules prolifèrent**, interactions désorganisées

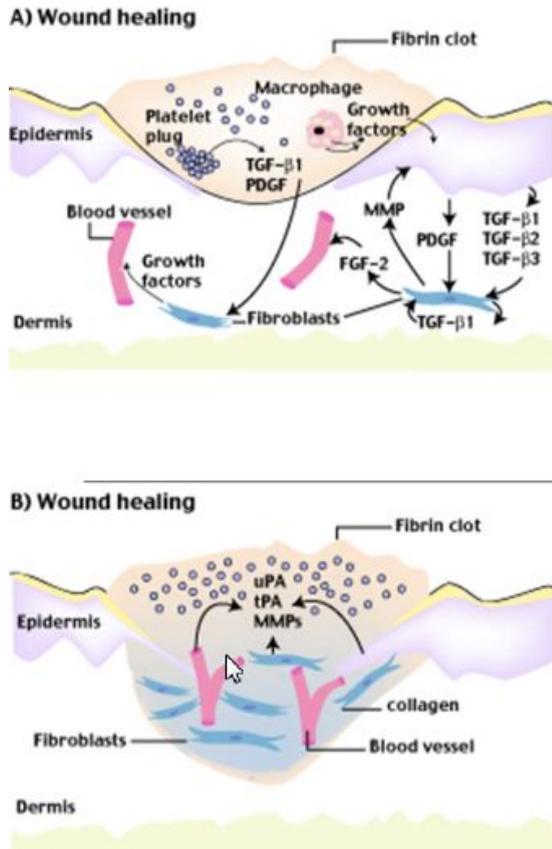
Glande mammaire normale



Carcinome mammaire



A) Sur une lésion aiguë



Représentation d'une coupure :

1) Comblent la brèche par un **caillot** de fibrine + amener les éléments du sang circulant (facteur de croissance) qui activent la cicatrisation.

TGF β 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.

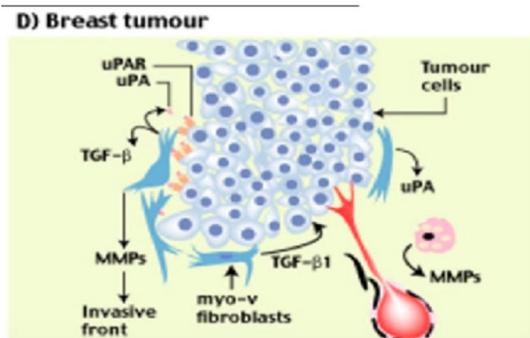
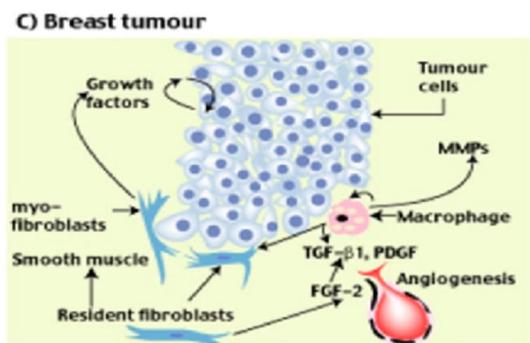
3) Re génération de l'épithélium

B) Sur un tissu cancéreux

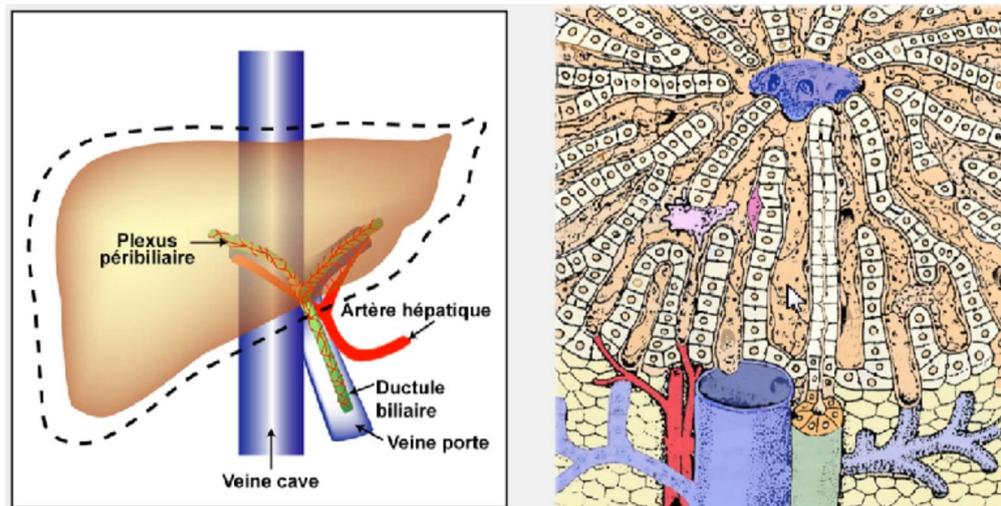
Les myofibroblastes prolifèrent, les vx aussi. Les **macrophages** synthétisent PDGF et FGF → prolifération.

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.



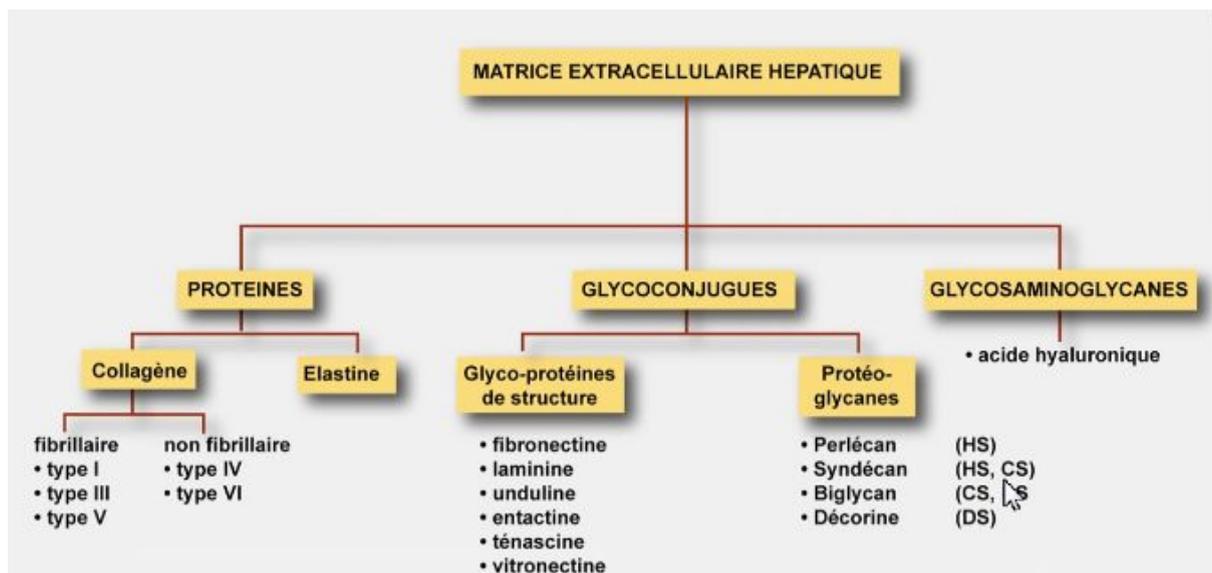
VII) L'exemple du foie



Dans le foie, les cellules principales (80% hépatocytes, 20% cellules biliaires) sont organisées en **travées**. Il y a une structure particulière : le pôle apicale est petit et forme une canalicule biliaire. Le pôle baso-latéral est sur la MEC (important pour la différenciation) où les interactions sont nombreuses.

Hépatectomie → enlèvement jusqu'à $\frac{2}{3}$ du foie, prolifération des hépatocytes permettant de recréer la masse du foie sans répercussions

A) La matrice extracellulaire du foie



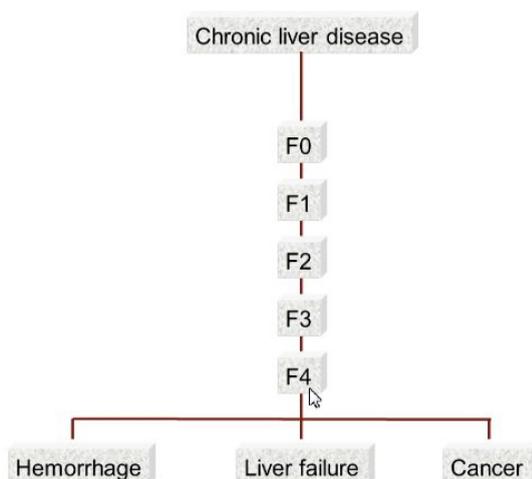
La MEC du foie n'a rien de particulier. Elle est constituée de collagène, élastine, glycoprotéines de structure. Il n'existe **pas de membrane basale** sous les hépatocytes, mais autour des vaisseaux. Les hépatocytes reposent sur une MEC.

B) Intégrines du foie normal

Hépatocytes	Cellules Épithéliales biliaires	Cellules Endothéliales sinusoidales	Cellules Endothéliales vasculaires
$\alpha_1\beta_1$	$\alpha_1\beta_1$ $\alpha_2\beta_1, \alpha_3\beta_1, \alpha_5\beta_1,$ $\alpha_6\beta_1, \alpha_6\beta_4, \alpha_V\beta_1$	$\alpha_1\beta_1, \alpha_5\beta_1, \alpha_V\beta_3$	$\alpha_1\beta_1$ $\alpha_5\beta_1, \alpha_V\beta_3, \alpha_2\beta_1,$ $\alpha_3\beta_1, \alpha_6\beta_1, \alpha_6\beta_4$

L'organisation est faite pour favoriser les échanges entre le sang et les hépatocytes. Les cellules endothéliales vasculaires et biliaires ont un répertoire particulier d'intégrines, car il existe une membrane basale très dense.

C) La fibrose, conséquences des maladies chroniques du foie



Il existe de nombreuses maladies du foie telles que les hépatites virales chroniques, les maladies biliaires, la plus fréquente étant la stéatose hépatique due à une surcharge pondérale. Elle prévient l'obésité et peut engendrer de nombreuses complications.

La cirrhose (F4) provoque le cancer, une insuffisance hépatique ainsi que des varices pouvant donner lieu à une hémorragie digestive.

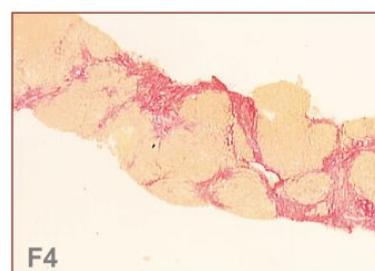
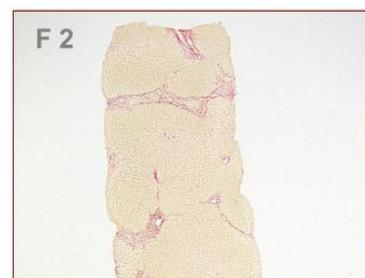
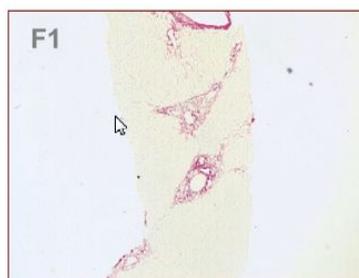
La MEC est représentée en rouge.

F0 → pas de fibrose

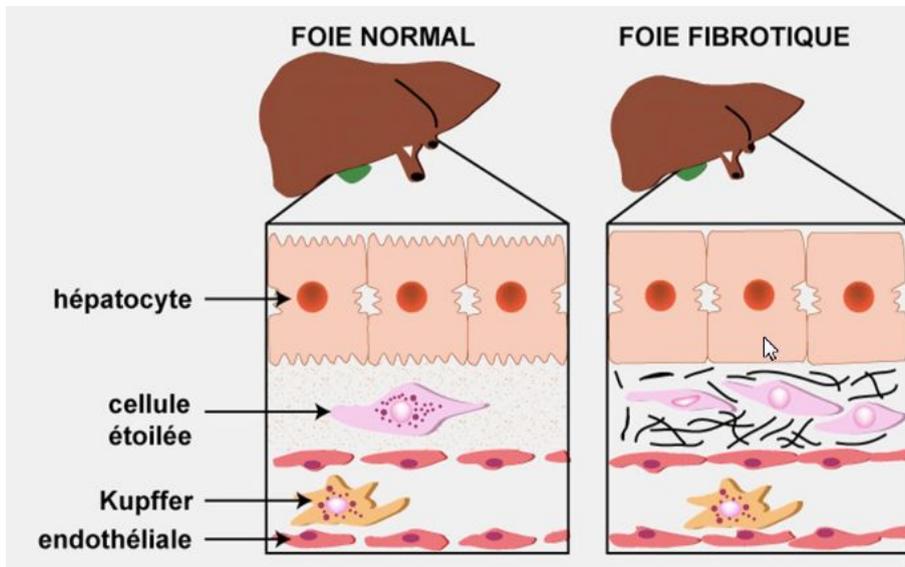
F1 → un peu autour des espaces portes

F3 → beaucoup de ponts fibreux

F4 → une MEC en excès, désorganisation de l'architecture normale ainsi que des nodules encerclés par de la fibrose

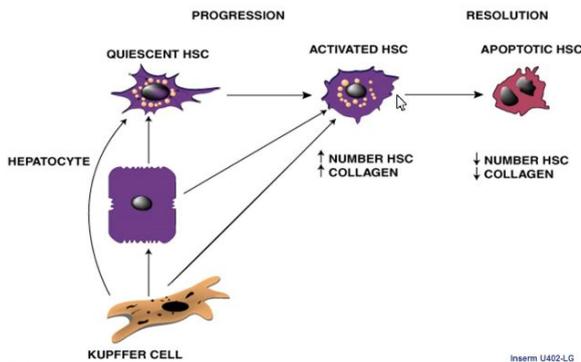


D) Mécanismes cellulaires de la fibrose hépatique



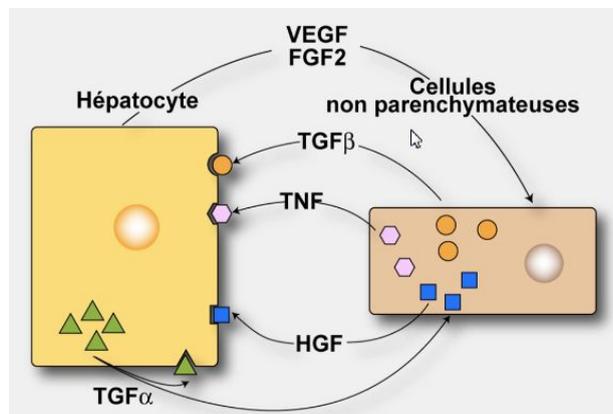
Dans le foie fibrotique, à la suite de lésions chroniques, il existe des **phénomènes de réparation**. Les éléments figurés du sang (plaquettes et cellules de Kupffer) sécrètent **TGF** et **TGF β** , entraînant la prolifération des cellules étoilées et la synthèse de MEC, formant ainsi la fibrose.

E) Fibrose hépatique : interactions cellulaires

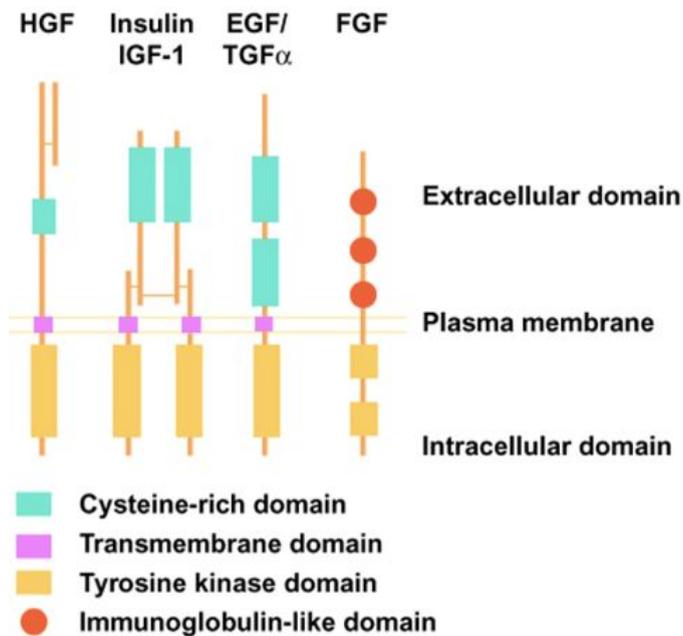


Dans la fibrose : les cellules mésenchymateuses prolifèrent et synthétisent de la MEC.

Interaction entre les cellules non parenchymateuses (mésenchymateuses) et les hépatocytes



F) Les facteurs de croissance et leurs récepteurs à activité TK



Les facteurs de croissance induisent la prolifération des cellules cibles (**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 :

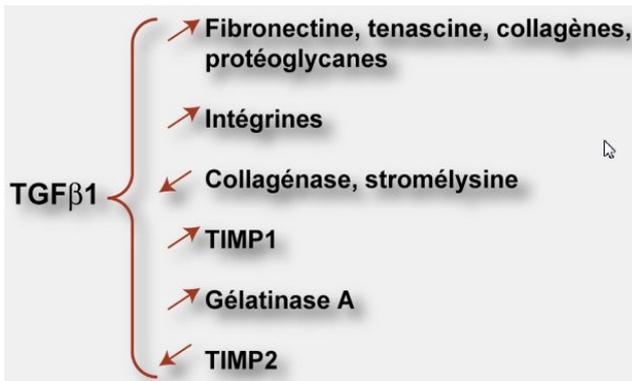
- 1 dom EC qui fixe le ligand
- 1 dom TC
- 1 dom IC TK qui se

dimérise, puis il y a transphosphorylation du dom TK

HGF, hepatocyte growth factor IGF1, Insulin-like growth factor 1 EGF, epidermal growth factor TGF α , transforming growth factor α	Agissent sur les cellules épithéliales → prolifération importante
FGF, fibroblast growth factor VEGF, vascular endothelial growth factor PDGF, platelet-derived growth factor	Agissent sur les cellules mésenchymateuses
GM-CSF, granulocyte monocyte-colony stimulating factor	Agit sur les cellules hématopoïétiques
FGF	Sur les fibroblastes , ou cellules endothéliales : il existe plusieurs type de RTK

G) Transforming growth factor β

**TGF β n'est pas un facteur de croissance !
Son récepteur est un R Sérine K !**



TGF β 1 a un effet **anti-mitogène** :

- favorise la synthèse de la MEC
- augmente les constituants de la MEC
- augmente les intégrines
- diminue les enzymes de dégradation de la MEC
- favorise les interactions cellules-MEC

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.

H) De la fibrose au cancer

On peut réduire la fibrose par inhibition des facteurs de croissance.