

Transition épithélio-mésenchymateuse et réparation des blessures cutanées

Séance commune Académie nationale de médecine, Académie nationale des sciences: La Plasticité cellulaire: de l'embryon à la fibrose et au cancer

Mardi 1^{er} décembre 2009

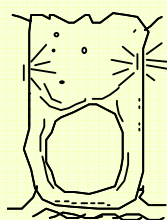
Pierre Savagner

TRANSITION EPITHELIO-MESENCHYMATEUSE

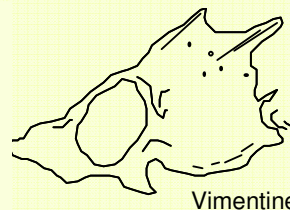
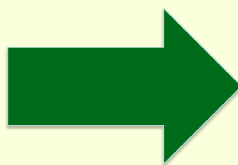
Cytokeratines
Desmosomes

Modulation de la polarité

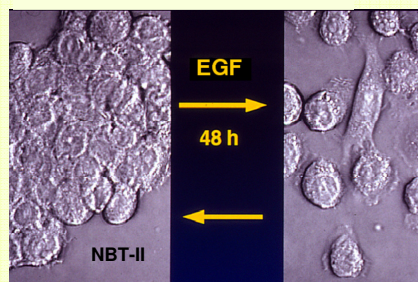
Lamellipode
mobilité



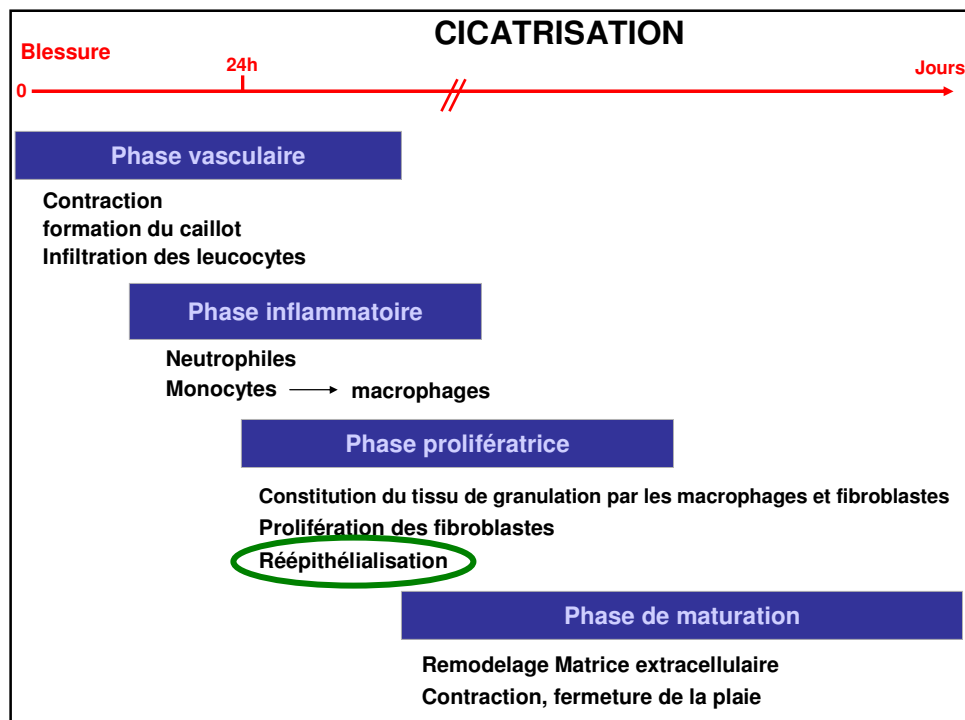
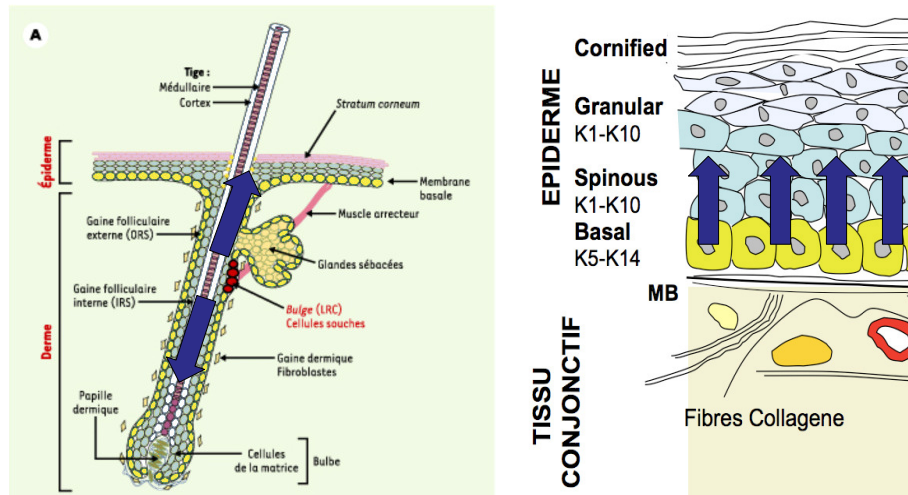
Phénotype
Epithélial



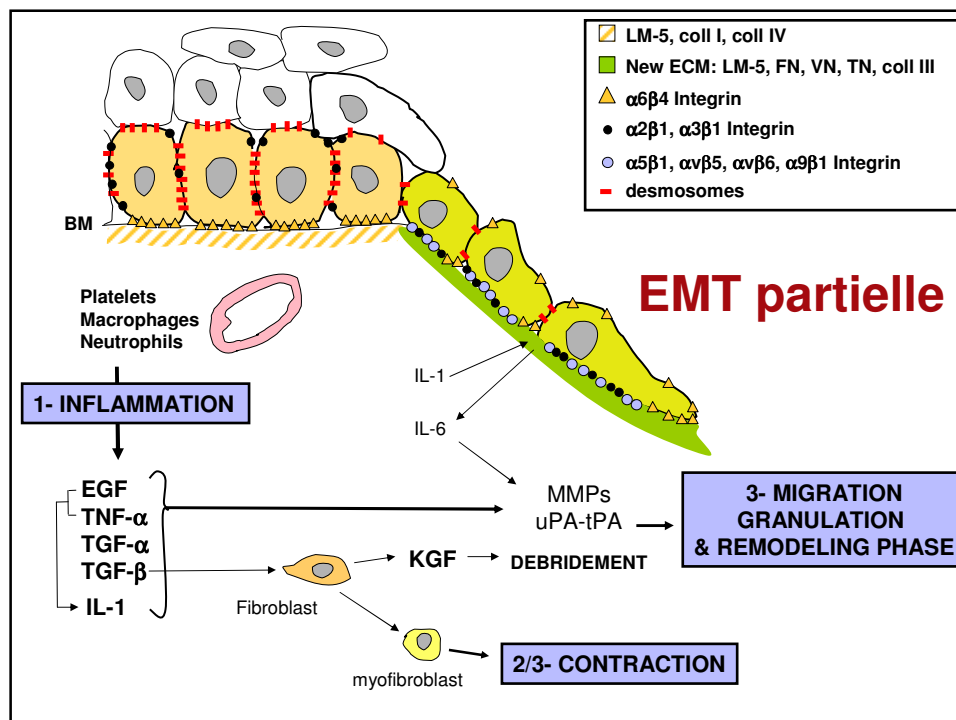
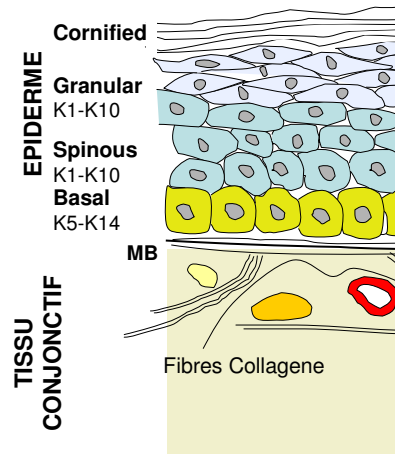
Vimentine
Phénotype
Mésenchymateux



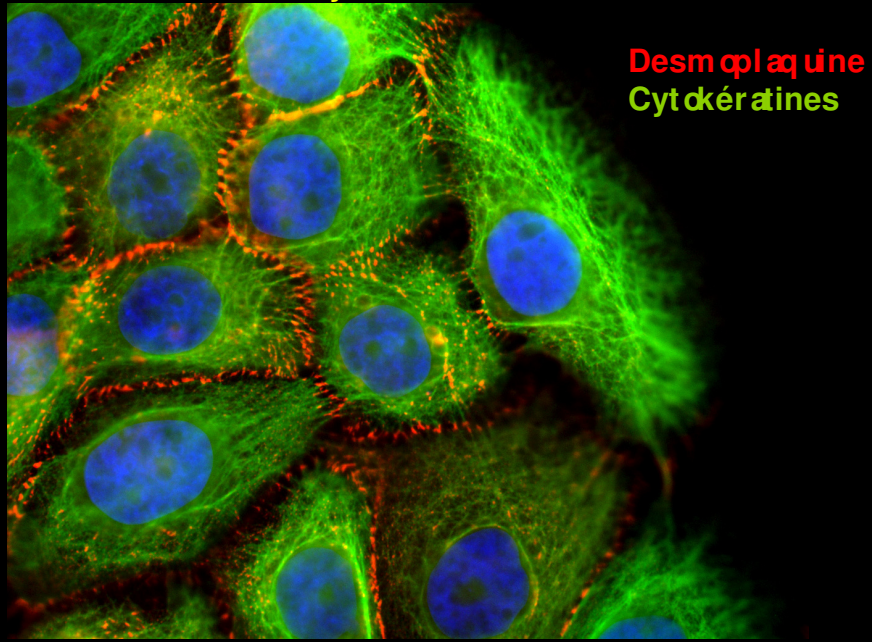
LES MIGRATIONS SONT PARTIES INTEGRANTES DE LA VIE D'UN KERATINOCYTE



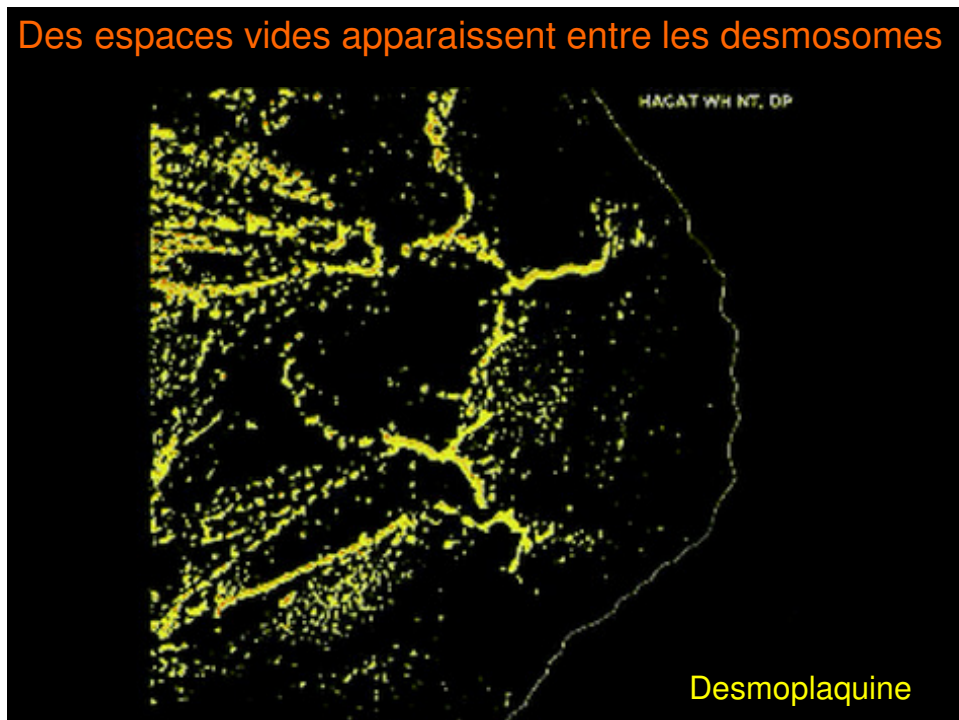
Blessure dans l'épiderme



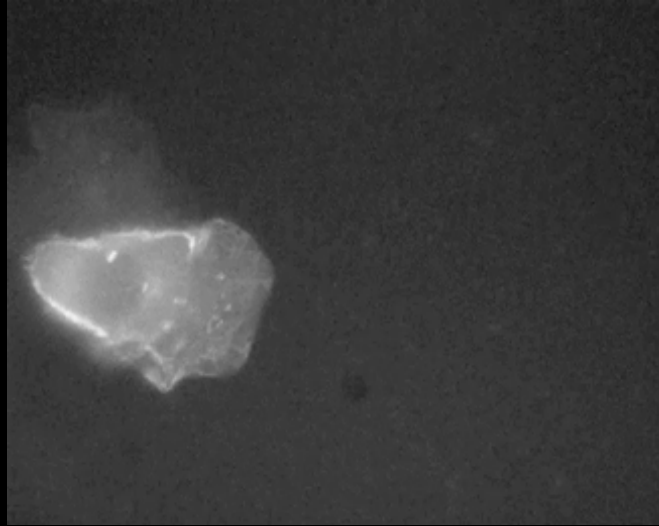
**La cicatrisation implique une dissociation partielle
des kératinocytes du front invasif**



Des espaces vides apparaissent entre les desmosomes



EMT partielle: Les cellules maintiennent des structures adhésives au cours de la migration

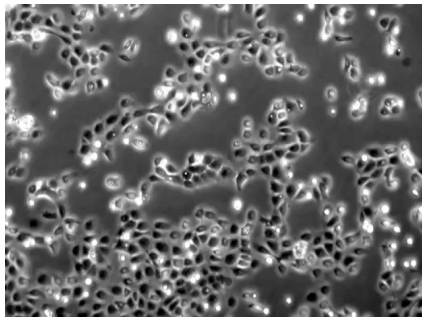


KERATINOCYTES (RAC 1-GFP)

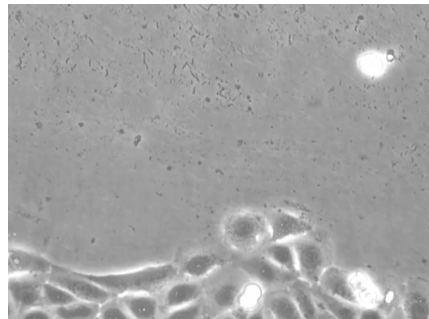
Le mode de migration et l'intensité de l'EMT sont contrôlés par des équilibres dynamiques entre les structures d'adhésion cellule-cellule et cellule-substrat

Sous confluence: EMT partielle à totale, cellules isolées en migration

Confluence (blessure): EMT partielle, cellules migrant en cohorte

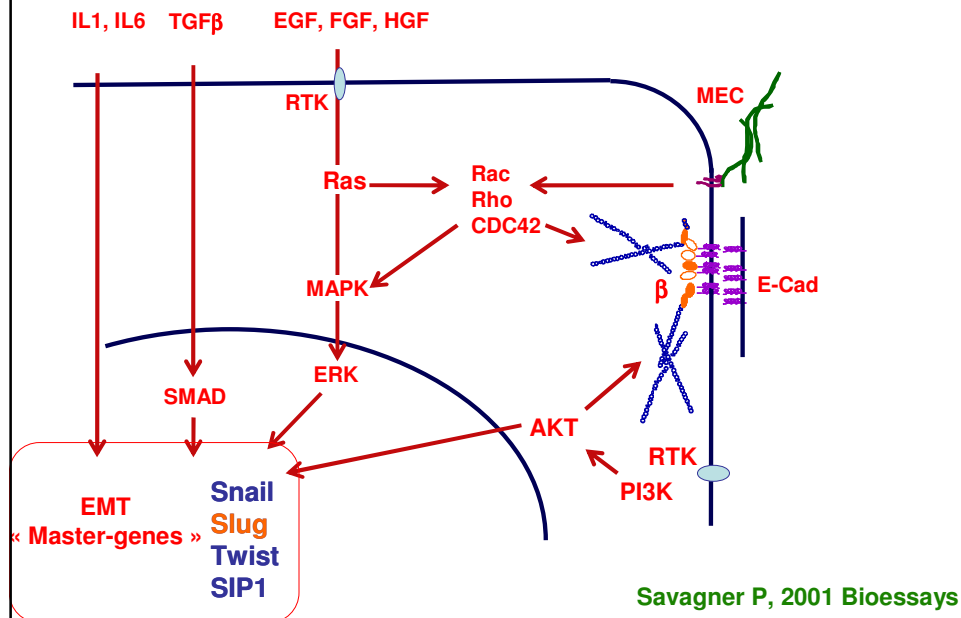


Kératinocytes sous-confluents

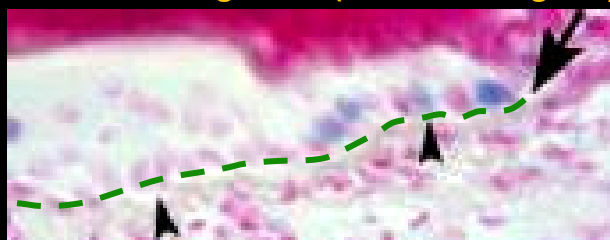


**Kératinocytes confluents
(cicatrisation)**

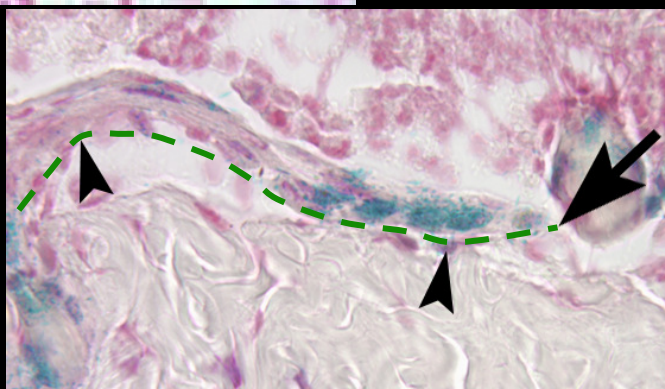
Les facteurs de cicatrisation contrôlent des voies de signalisation EMT



Expression de Slug dans les kératinoocytes du front de migration (Souris transgénique Slug)

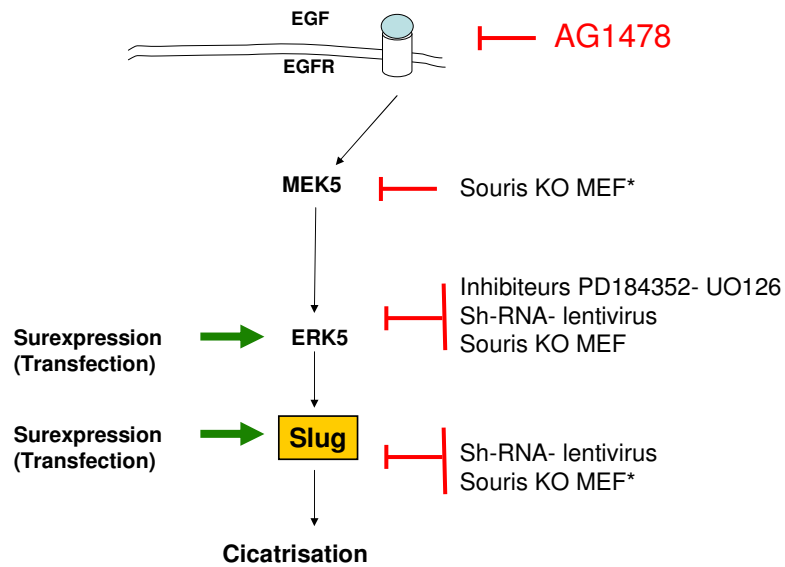


24h



48h

La voie de signalisation EGF-R / Erk5 / Slug contrôle la réépithélialisation



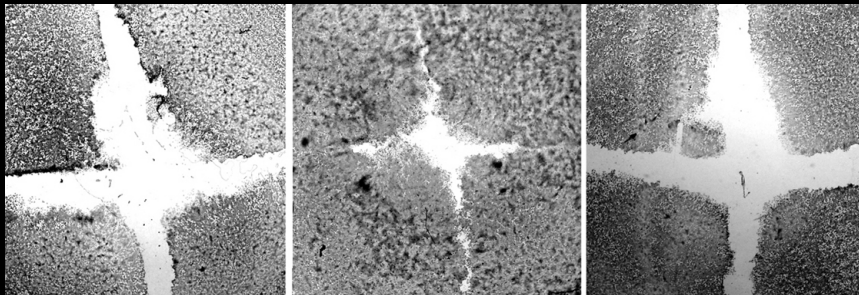
* Collaboration avec C. Tournier

EGF-R est nécessaire à la réépithélialisation

NT

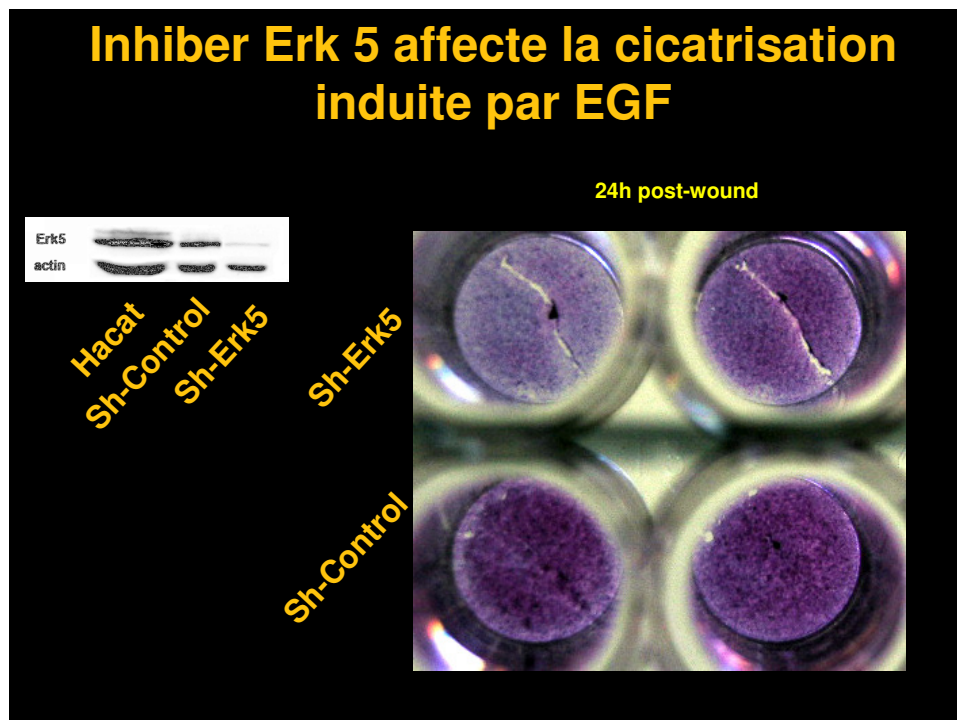
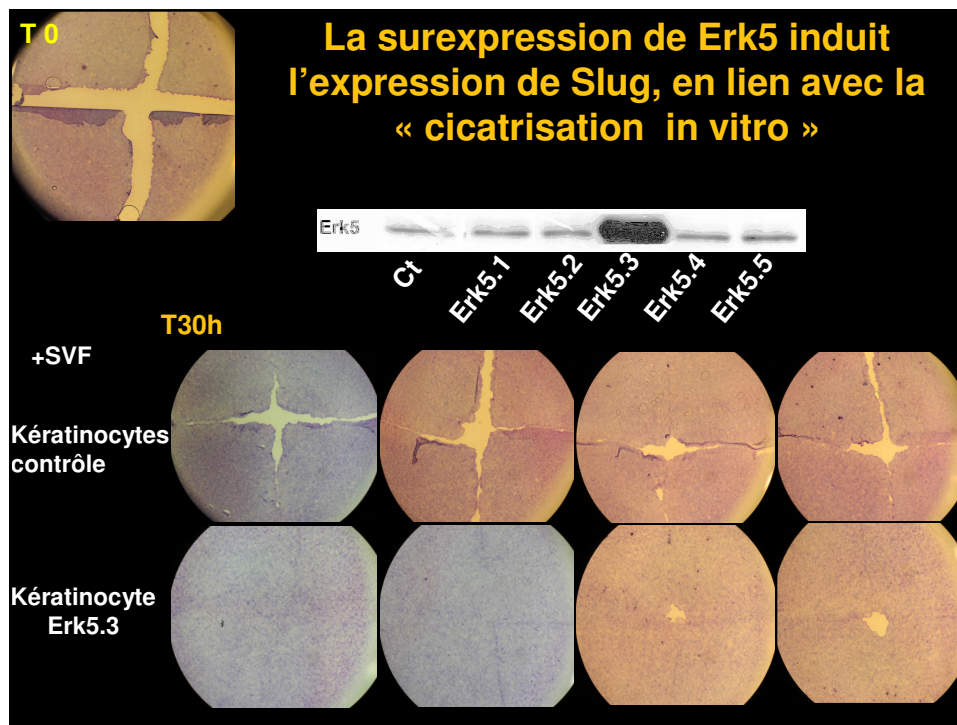
NT EGF

AG1478 EGF

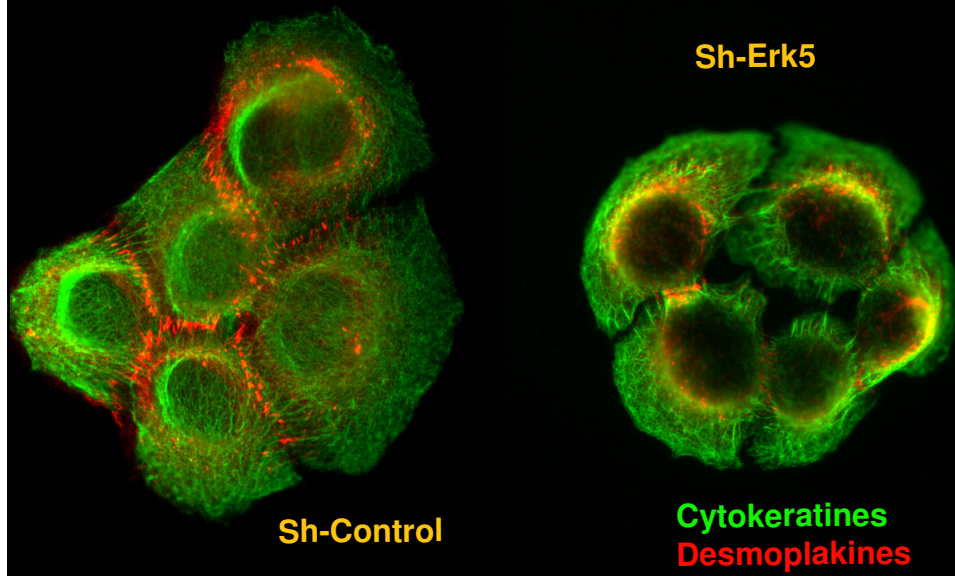


AG1478 = inhibiteur EGFR

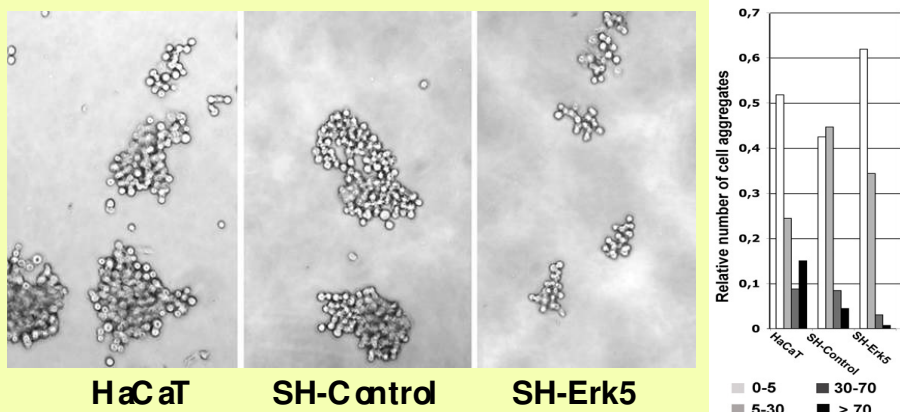
(Arnoux et al, 2007)



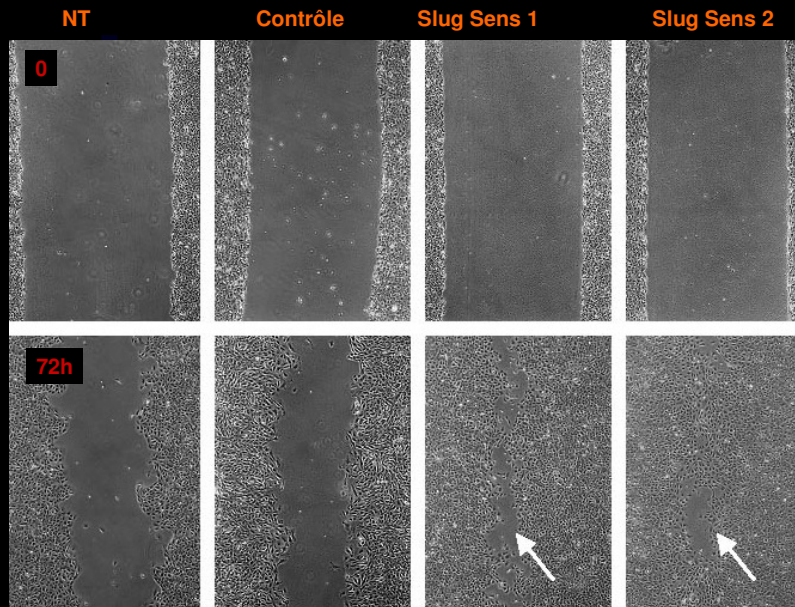
L'organisation des desmosomes de Kératinocyte Sh-Erk5 cells est perturbée



Erk5 contrôle l'aggrégation inter-cellulaire



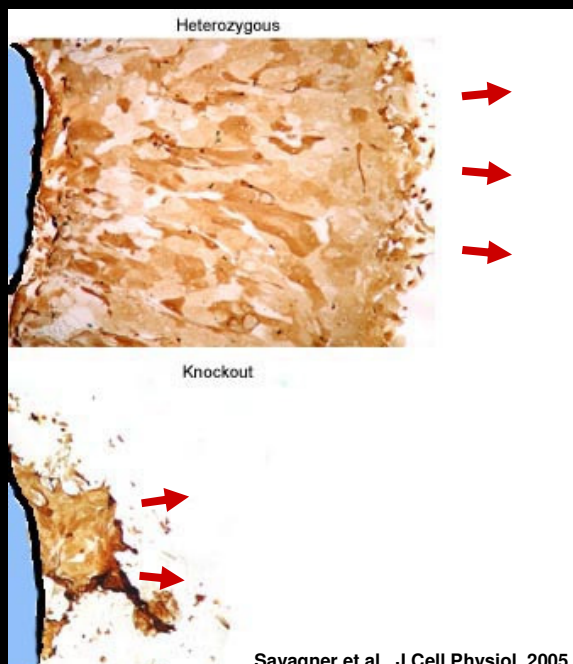
LA SUREXPRESSION DE SLUG ACCELERE LA « CICATRISATION IN VITRO »



SLUG EST NECESSAIRE POUR UNE REEPITHELIALISATION EX-VIVO

Explant
de peau

Explant
de peau

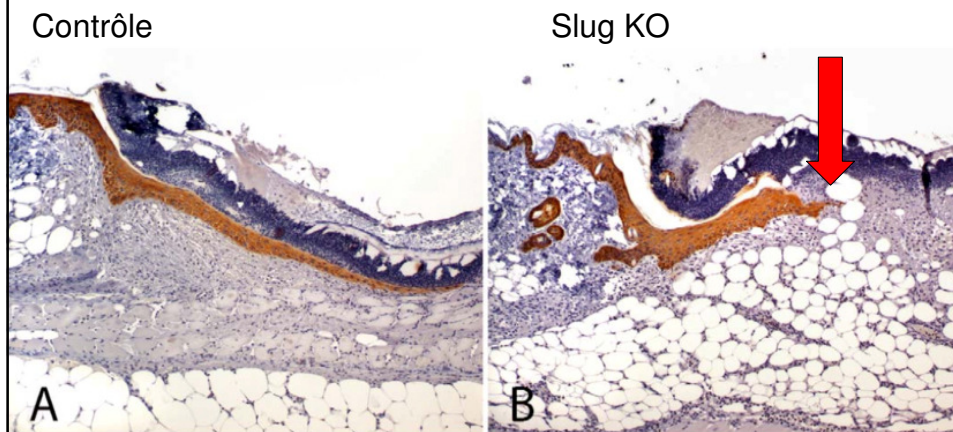


Slug
+/-

Slug
-/-

Savagner et al., J Cell Physiol. 2005

L'absence de Slug compromet la réépithélialisation In vivo dans la souris

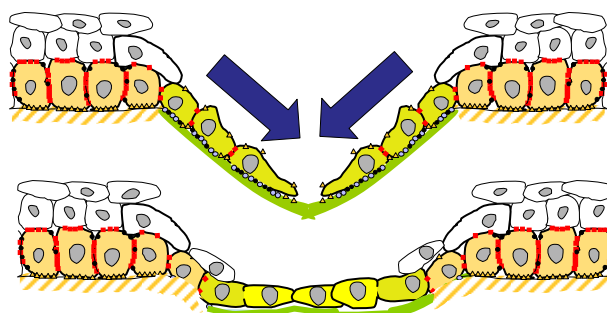


CYTOKERATINE 14

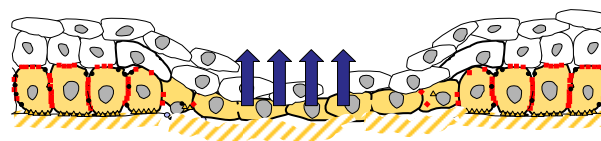
Hudson et al, J Dermatol Sci. 2009, 56:19-26.

Réépithélialisation: TEM partielle et temporaire

TEM partielle: migration



TEM temporaire: différenciation (migration)



Support

Fondation de France, Ligue Nationale contre le Cancer, GEFLUC-LR
Association pour la Recherche sur le Cancer




Collaborations

R. Hipkind	IGMM, Montpellier, France
L. Hudson	University New Mexico, Albuquerque, USA
D. Kusewitt	Dept Vet Biosciences, Ohio SU, Columbus, USA
C. Theillet	CRLC, Montpellier, France
K. M. Yamada	CRBRB, NIDCR, NIH, Bethesda, USA
L. Larue	Institut Curie, Orsay, France

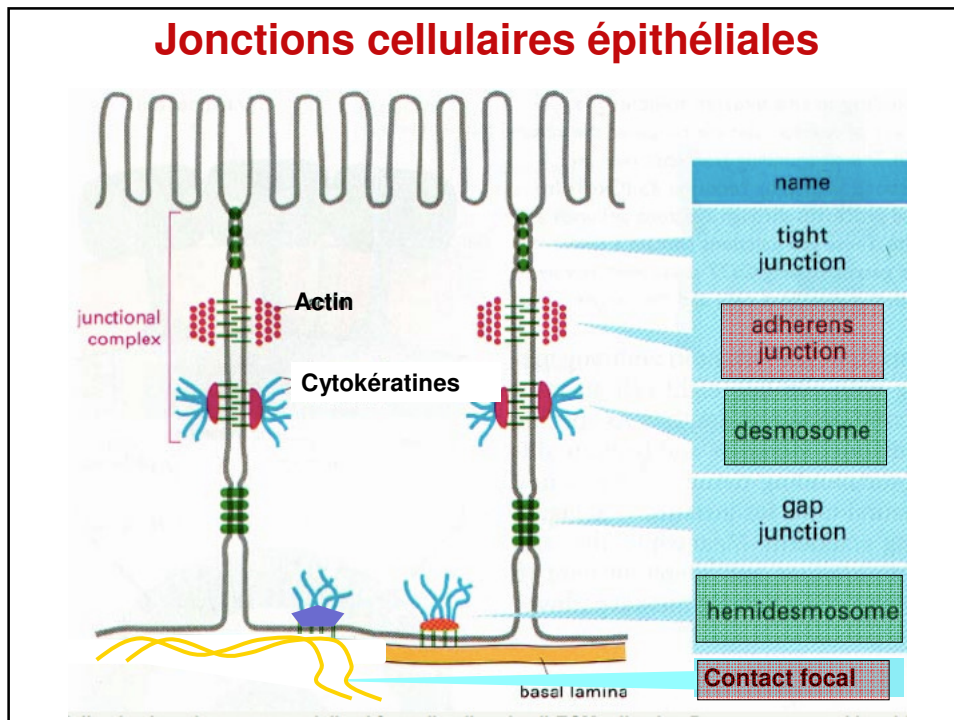
U868 INSERM, CRLC-Val d'Aurelle, Montpellier

TEM TEAM: Metastable Phenotypes

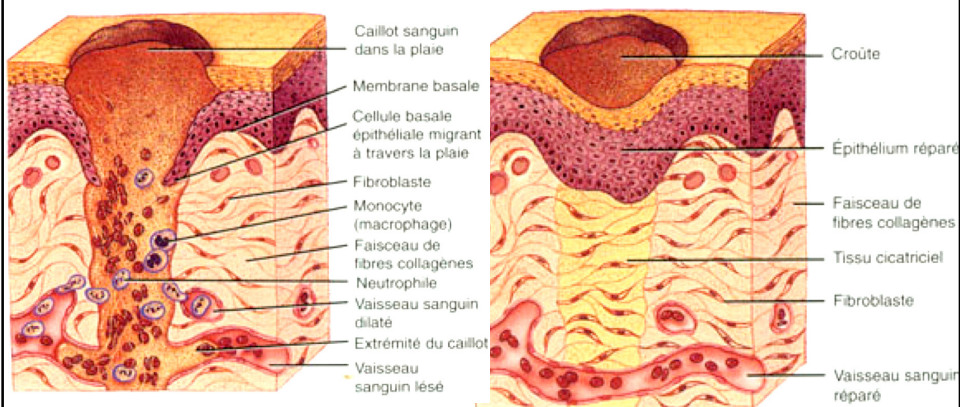
*V. ARNOUX1	PhD Student
*C. COME 2	PhD Student
*H. FONTAINE 3	Lab Tech
*F. MAGNINO 4	Post-Doc
M. NASSOUR	PhD student
P. SAVAGNER 5	CNRS, Team leader
H. VALLES 6	Lab Tech

A group photo of six people, three men and three women, standing in front of a modern building. They are wearing white lab coats or casual clothing. Red numbers 1 through 6 are overlaid on the photo to identify each person: 1 (woman on the far right), 2 (man next to her), 3 (woman in the center), 4 (man next to her), 5 (man next to her), and 6 (woman on the far left).

Jonctions cellulaires épithéliales



La cicatrisation cutanée fait intervenir une transition épithélio-mésenchymateuse partielle des kératinocytes « activés »



Activation des kératinocytes basaux (supra-basaux):

- remodellement cytosquelette (CK)
- migration cohésive

Tortora, Principes d'anatomie et de physiologie
Ed. De Boeck université)

