



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Les bases de la thérapie matricielle en médecine régénérative par les RGTA[®] : du fondamental à la chirurgie plastique

Basement of matrix therapy in regenerative medicine by RGTA[®]: From fundamental to plastic surgery

D. Barritault^{a,b}, S. Garcia-Filipe^b, G. Zakine^{c,*}

^a Société OTR3, 4, rue Française, 75001 Paris, France

^b Laboratoire CRRET CNRS EAC 7149, université Paris-Est, avenue du Général-De-Gaulle, 94000 Créteil, France

^c Service de chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, centre des brûlés, hôpital Trousseau, CHRU de Tours, avenue de la République, 37044 Tours, France

MOTS CLÉS

ReGeneraTing
Agents ou RGTA[®] ;
Fibrose ;
Cicatrice ;
Régénération cutanée ;
CACIPLIQ20[®]

KEYWORDS

ReGeneraTing
Agents or RGTA[®] ;
Fibrosis;

Résumé Nos cellules se renouvellent continuellement assurant une régénération permanente, appelée homéostasie tissulaire. La compréhension de cette loi biologique met en évidence un rôle clé des signaux de la communication cellulaire, comme les cytokines, facteurs de croissance et chimiokines mais aussi celui de la matrice extracellulaire dans l'organisation de cette communication. Ces mécanismes du vivant sont dérégulés lors des lésions tissulaires, laissant des traces ou cicatrices. En reconstituant le microenvironnement de la matrice extracellulaire, il est possible d'éviter la réparation pour favoriser la régénération du tissu lésé. Les glycosaminoglycanes, et plus particulièrement les héparanes sulfates, en participant à l'organisation de l'échafaudage matriciel, sont impliqués dans la communication cellulaire. Cet article décrit comment, en inventant des mimétiques de ces sucres ou agents de régénération tissulaire (RGTA[®]), une équipe universitaire française a pu démontrer que les mammifères pouvaient régénérer en recréant le bon microenvironnement cellulaire. Après un premier développement clinique dans deux pathologies chroniques sévères (ulcères de cornée et de peau), nous montrons maintenant dans cet article le potentiel en chirurgie plastique de ces agents RGTA[®], tant pour réguler la fibrose que pour assurer une réparation rapide et de meilleure qualité.

© 2010 Publié par Elsevier Masson SAS.

Summary Cells present continuous renewal, permitting permanent regeneration which is called tissue homeostasis. The signaling protein, known as growth factors, cytokines, interleukins and chemokines, but also the extracellular matrix play a key role in the cellular communication. All processes are deregulated after tissue injury, inducing scars. By reconstituting the extracellular matrix, it is possible to avoid the development of scar and to favorize the

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : zakinegilbert@yahoo.fr (G. Zakine).

Scar;
Cutaneous
regeneration;
CACIPLIQ20[®]

regeneration of the injured tissue. Glycosaminoglycans, and particularly heparan sulfates, by participating to the extracellular matrix structure, are implicated in cellular communication. This article describes how, by creating heparan sulfate mimetic or Regenerating Agent (RGTA), a French academic team has demonstrated that mammals have the ability to regenerate, by restoring the proper cellular micro-environment. After a first clinical development in two severe and chronic pathologies (corneal and skin ulcers), we show now the potential of these agents in plastic and reconstructive surgery, to regulate fibrosis and to enhance speed and quality of tissue healing.

© 2010 Published by Elsevier Masson SAS.

La matrice extracellulaire et son rôle dans la régulation de l'homéostasie tissulaire

Aujourd'hui, les informations utilisées pour stimuler une cellule à migrer et se multiplier afin de remplacer la cellule voisine qui vient de mourir ont été en grande partie identifiées. Près de 200 signaux protéiques régulent localement ces activités selon les cellules et organes considérés. Ces signaux sont connus sous les noms facteurs de croissance, cytokines, interleukines, *Colony stimulating factors*, facteurs angiogènes, facteurs neurotrophiques, chimiokines, interféron... et seront nommés facteur de croissance (FC) dans la suite de cet exposé.

Les FC sont stockés dans les tissus et organes autour des cellules dans l'espace désigné comme la matrice extracellulaire, dans des proportions et dispositions variables d'un tissu à l'autre. Lorsqu'une cellule meurt naturellement (phénomène connu sous le nom d'apoptose), la cellule signale sa mort et sécrète des enzymes. Il y a alors libération des FC disposés autour d'elle afin de les rendre disponibles pour inviter la cellule voisine à se multiplier et assurer le remplacement à l'identique. L'organisation des FC dans cet espace de la matrice extracellulaire est assurée par une architecture constituée de réseau de protéines de structure (comme les collagènes, la fibronectine, l'élastine, etc.) relié par de grandes molécules de sucres appelés GAG, ou glycosaminoglycans. Ce réseau constitue un véritable échafaudage, entourant la cellule (Fig. 1). Dans ce schéma, les

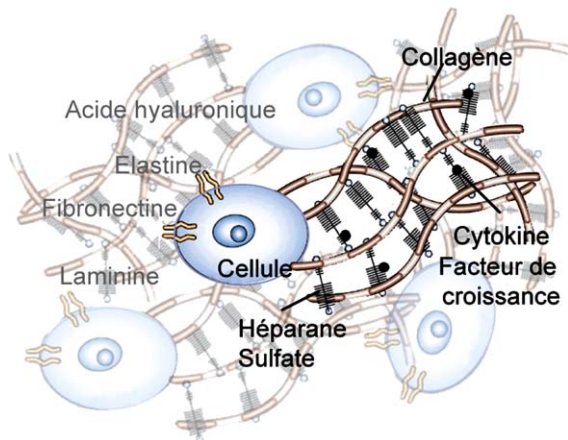


Figure 1 Organisation de la matrice extracellulaire composée de protéines de structure (collagène, élastine, fibronectine, laminine, etc.), de protéines de la communication cellulaire (facteurs de croissance, cytokines, etc.) et de glycosaminoglycans (héparanes sulfates, acide hyaluronique, etc.).

pylônes représentent les protéines de la matrice et le lien spécifique entre ces pylônes, les plateaux, schématisent les GAG, dont une sous-famille appelée héparane sulfate (ou HS) joue un rôle bien particulier. Les HS servent à accrocher et à protéger les FC (les points noirs sur le schéma) dans cet échafaudage.

Cette organisation spatiale de l'information (les FC) autour de la cellule régule parfaitement l'homéostasie, le renouvellement naturel des cellules.

Agression tissulaire ou rupture de l'homéostasie tissulaire

Une agression tissulaire, de toute nature (physique, chimique, virale, bactérienne, ischémique) entraîne une mort massive de cellules et la destruction de l'architecture matricielle. Les HS sont très rapidement dégradées entraînant la destruction des FC qui ne sont alors plus protégés.

Les cellules circulantes et inflammatoires, arrivées très rapidement sur le site de la lésion tissulaire, apportent leur cargaison d'enzymes de nettoyage et également de FC. Ces FC ne correspondant pas aux FC présents dans le tissu d'origine vont faire un « travail d'urgentistes », visibles ni aux bonnes proportions ni dans la bonne organisation par les cellules locales. Ces cellules vont répondre aux nouveaux FC pour « combler le trou, réparer ». Il en résultera une cicatrice ou encore un tissu fibreux de comblement appelé fibrose. Cela est vrai pour tous les organes ou tissus chez les mammifères.

Cette réparation peut ne pas aller jusqu'au comblement total et dans certains cas, une inflammation va entretenir un cycle de destruction suivi par un cycle de réparation mais qui n'ira pas au bout et sera à nouveau suivi d'une destruction etc. Cette boucle « réparation destruction » va s'installer et devenir chronique (Fig. 2).

La technologie des RGTA[®]

Notre idée a été de remplacer les HS par des molécules résistantes à la dégradation et capables, comme les HS, d'assurer à la fois la protection des FC et la fonction du « plateau » reliant les protéines de structure dans l'organisation de l'échafaudage matriciel. Nous avons donc modifié des sucres naturels pour obtenir les agents de régénération tissulaire (RGTA[®]) avec ces propriétés afin de recréer le microenvironnement cellulaire initial et une organisation spatiale à nouveau reconnue par les cellules. Ainsi, les FC synthétisés par les cellules autour de la lésion du tissu d'origine se repositionnent dans cette architecture et sont

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3185068>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3185068>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)