

## Comment modéliser les événements de la fibrose cutanée ?

Marie-Catherine Vozenin-Brotons, Alain Mauviel

> Classiquement, les fibroses cutanées sont considérées comme l'étape ultime d'un processus inflammatoire chronique et persistant, qui pérennise l'hyperplasie et la différenciation fibroblastique ainsi que l'accumulation de matrice extracellulaire. Le retentissement clinique de ces fibroses s'exprime tant au niveau esthétique que fonctionnel, et se révèle d'autant plus problématique qu'il n'existe à ce jour ni régression spontanée, ni thérapeutique antifibrosante efficace et sûre. Le développement et le maintien de la fibrose cutanée impliquent les différents composants cellulaires de la peau ainsi que plusieurs médiateurs paracrines, qui activent différentes voies de signalisation intracellulaires : ce réseau d'interaction est complexe et difficile à modéliser. Cette revue présente les modèles cellulaires et expérimentaux permettant de modéliser la fibrose cutanée, et expose leurs apports dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de fibrogenèse cutanée. Ces modèles constituent des outils performants pour tester de nouvelles hypothèses mécanistiques et thérapeutiques. <



UPRES EA27-10,  
Institut de radioprotection  
et de sûreté nucléaire/  
Institut Gustave-Roussy,  
39, rue Camille Desmoulins,  
94800 Villejuif, France.  
LRPAT/SRBE,  
Institut de radioprotection  
et de sûreté nucléaire,  
92262 Fontenay-aux-Roses  
Cedex, France.  
Inserm U.697, Pavillon Bazin,  
Hôpital Saint-Louis,  
1, avenue Claude Vellefaux,  
75010 Paris, France.  
[alain.mauviel@stlouis.inserm.fr](mailto:alain.mauviel@stlouis.inserm.fr)

Cette hyperplasie conjonctive peut dans certains cas être associée à une acanthose [1, 2] ou à une atrophie de l'épiderme [3]. Si les étapes d'initiation de la fibrose peuvent être assimilées à un processus cicatriciel normal, les étapes chroniques se caractérisent par une non-résolution des signaux d'activation cellulaire, qui pérennise la prolifération et la différenciation myofibroblastique et l'accumulation de matrice extracellulaire. Le caractère chronique de la fibrose peut alors être perçu comme la conséquence d'une rupture de deux équilibres : celui qui régule l'état quiescent ou activé (état prolifératif et prosécrétoire) des fibroblastes du derme, et celui qui régule la synthèse et la dégradation de la matrice extracellulaire. En outre, l'évolution spontanée des tissus fibreux s'effectue vers une aggravation progressive de la pathologie, selon des mécanismes d'activation chronique encore mal connus.

La majorité des fibroses cutanées est consécutive à une agression tissulaire : cicatrices hypertrophiques, chéloïdes se développant après un traumatisme cutané (acte chirurgical, vaccin, acné, *piercing*...), fibroses chimio- ou radio-induites (séquelles tardives de traitements antitumorales ou d'expositions accidentelles)...

La peau exerce une fonction de barrière essentielle au maintien de l'intégrité de l'organisme. Elle se trouve en première ligne de la réponse aux agressions environnementales d'ordre mécaniques, thermiques, chimiques ou radiatives. Cette réponse cicatricielle initiale consiste en la formation d'un tissu de granulation destiné à compenser rapidement la perte de substance et à restaurer sa fonction de barrière. Cependant, lorsque l'inflammation perdure, une réponse cicatricielle pathologique se met en place, conduisant au développement d'un tissu fibreux : ainsi, la fibrose intervient comme le processus ultime de l'inflammation chronique. Elle est caractérisée par une hyperplasie du tissu conjonctif, avec une prolifération et une différenciation des fibroblastes du derme en myofibroblastes qui conduit à une élaboration accrue de matrice extracellulaire.

Le développement d'une fibrose cutanée est également observé chez les patients atteints de sclérodémie, une maladie rare impliquant le système immunitaire, existant sous deux formes, l'une localisée à la peau, l'autre systémique. L'étiologie de cette pathologie est encore mal connue, mais des causes génétiques, virales ou chimiques ont été identifiées chez certains patients.

Dans tous les cas, la perte d'élasticité cutanée causée par le développement de la fibrose engendre des troubles esthétiques (cicatrices) et fonctionnels (durcissement de la peau) particulièrement invalidants pour les patients, et contre lesquels il n'existe pas de traitement satisfaisant. La compréhension des mécanismes physiopathologiques, cellulaires et moléculaires contrôlant les processus d'initiation et de maintien des fibroses cutanées a donc nécessité le développement de plusieurs stratégies expérimentales *in vitro* et *in vivo*, afin de modéliser les processus complexes de fibrogenèse et de maintien de la fibrose au cours du temps.

### Modèles cellulaires

Les fibroblastes dermiques assurent le contrôle de l'homéostasie matricielle, et sont donc considérés comme les acteurs cellulaires prépondérants des processus cicatriciels et des fibroses (Figure 1). Après une agression tissulaire, les fibroblastes du derme se différencient en myofibroblastes, cellules possédant des caractéristiques ultrastructurales et biochimiques intermédiaires entre celles des fibroblastes et celles des cellules musculaires lisses [4]. Un complexe d'adhésion focal transmet les signaux mécaniques et les forces contractiles de la cellule vers le micro-environnement, et inversement. La composition des fibres de stress (réseaux d'actine, myosine, tropomyosine,  $\alpha$ -actinine et filamine) détermine la production des forces de traction nécessaires aux processus de contraction cicatricielle [5]. Les myofibroblastes possèdent également des capacités sécrétoires accrues : ils synthétisent des protéines de la matrice extracellulaire (collagènes, fibronectine...) en excès, ainsi que des facteurs de croissance participant de façon autocrine au maintien de la différenciation myofibroblastique.

Plusieurs stratégies de culture cellulaire ont été développées pour étudier les mécanismes de différenciation myofibroblastique dans un contexte de fibrose : on distinguera les modèles adaptés à l'étude des mécanismes d'initiation de la différenciation myofibroblastique, et les modèles pertinents pour l'étude du maintien de cette différenciation au cours du temps (Figure 2).

### Induction de la différenciation myofibroblastique

Cette stratégie consiste à induire la différenciation myofibroblastique *in vitro* en soumettant les fibroblastes du derme à des agents profibrosants exogènes (rayonnements ionisants, bléomycine) ou endogènes : facteurs de croissance (TGF $\beta$ 1, CTGF/CCN2, PDGF), facteurs vasoactifs (angiotensine II, ET1), facteurs procoagulants (thrombine) et médiateurs inflammatoires (espèces oxygénées réactives, histamine, cytokines pro-inflammatoires). Ces différents stimulus permettent de mimer partiellement l'induction du phénotype fibrogénique, qui est alors acquis indépendamment du micro-environnement et sous l'action d'un nombre limité de facteurs paracrines.

L'exposition des fibroblastes du derme à des agents profibrosants exogènes augmente la synthèse des protéines de la matrice extracellulaire via l'induction précoce du facteur profibrosant TGF $\beta$ 1 [6]. En effet, l'apport exogène de TGF $\beta$ 1 stimule la différenciation des fibroblastes en myofibroblastes [7] par l'activation directe de la transcription des gènes de l'actine des muscles lisses de type  $\alpha$  ( $\alpha$ -sm actine) et des collagènes, et par la répression des gènes codant pour les enzymes assurant la dégradation de la matrice extracellulaire [8]. L'activation transcriptionnelle des gènes des collagènes induite par le TGF $\beta$ 1 dépend de l'activation du complexe Smad3/4, mais peut nécessiter l'intervention de facteurs de transcription, tels que Sp1, ou celle du cofacteur p300 [9]. D'autres cascades de signalisation peuvent également contribuer à la transactivation des gènes impliqués dans les processus de fibrogenèse, dont les voies associées aux protéines G et aux MAPK : ERK, p38/MAPK et SAPK/JNK [10].

Ces modèles miment de façon simplifiée l'étape d'acquisition du phénotype, mais ne reflètent que partiellement le profil de différenciation acquis au sein du tissu. En effet, *in situ*, le programme de différenciation myofibroblastique dépend des multiples facteurs environnementaux que sont les facteurs de croissance, les interactions cellules-cellules et cellules-matrice, ou encore les

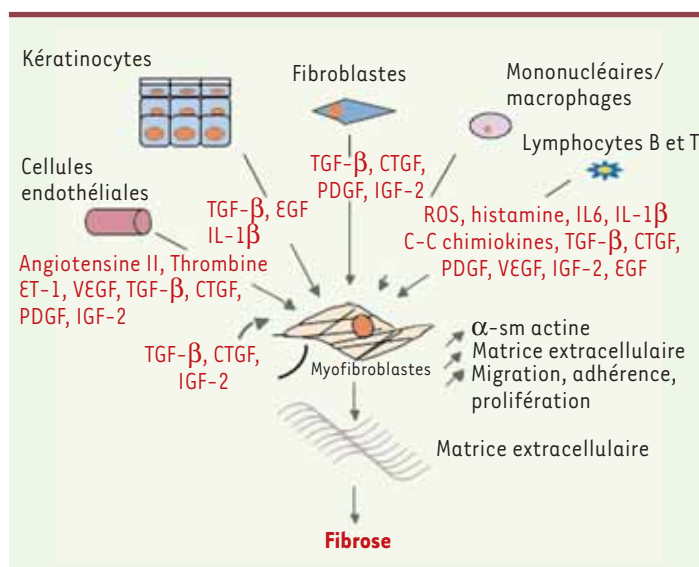
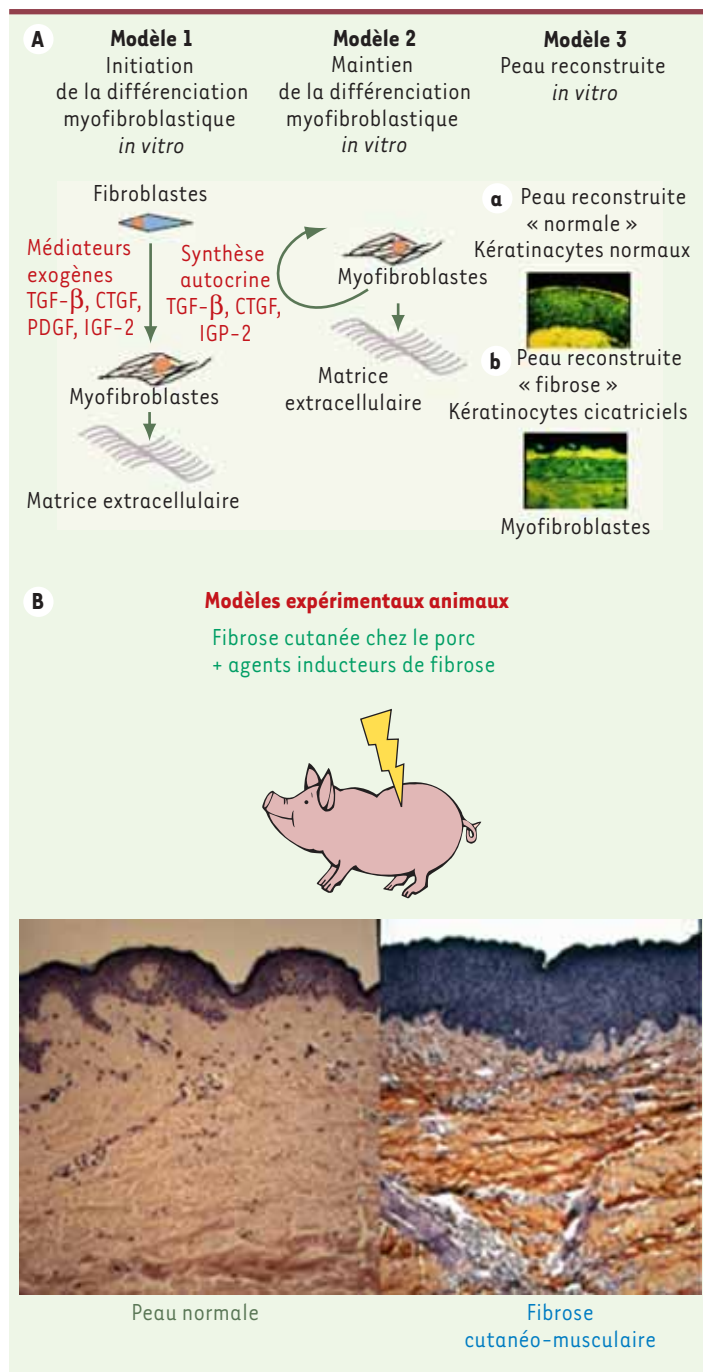


Figure 1. La différenciation myofibroblastique au cours de la fibrose cutanée.

forces de tension mécanique. Aussi, afin d'étudier les signaux moléculaires responsables du maintien de la différenciation myofibroblastique, des modèles de culture de fibroblastes primaires isolés de tissus pathologiques ont été développés : ils permettent d'étudier un phénotype fibrogénique établi et acquis au sein d'un tissu.



**Figure 2. Modèles d'études de la fibrose cutanée.** A. Modèle d'initiation et de maintien de la différenciation myofibroblastique *in vitro*. B. Le tégument cutané porcin comme modèle expérimental de fibrose cutanée.

## Maintien

### de la différenciation myofibroblastique

Les myofibroblastes isolés de fibrose cutanée radio-induite conservent un phénotype sécrétoire et contractile analogue au phénotype pathologique *in situ*. Ils présentent une forte expression constitutive du TGF $\beta$ 1, mais celle-ci n'engendre pas d'inhibition de croissance, peut-être à cause d'un défaut de translocation nucléaire de Smad3 [11]. Les fibroblastes isolés de peau de patients atteints de sclérodémie, quant à eux, présentent un défaut de régulation de la voie TGF $\beta$ 1 corrélé à l'induction du récepteur de type I et/ou à une altération de l'activité de Smad3 [12]. Ces fibroblastes surexpriment constitutivement le CTGF, un amplificateur des signaux fibrogéniques, induit par le TGF $\beta$ 1, qui semble nécessaire au maintien de la fibrose au cours du temps [13]. La comparaison des phénotypes des fibroblastes normaux soumis au TGF $\beta$ 1 et des fibroblastes isolés de sclérodémie montre l'activation de voies de régulation différentes pour le contrôle de l'expression du CTGF : en effet, dans les fibroblastes sains, l'activation transcriptionnelle du CTGF par le TGF $\beta$  dépendrait de Smad3 et du site TEF, alors que dans les fibroblastes isolés de sclérodémie, la surexpression constitutive de CTGF ne dépendrait pas des éléments de réponse au TGF $\beta$  (boîte Smad et TGF $\beta$  RE), mais plutôt de l'élément Sp1 présent dans le promoteur du CTGF [14].

Ces modèles de culture de cellules sont très pratiques pour la mise en évidence des dysfonctionnements cellulaires fins et persistant dans le temps qui illustrent le caractère chronique des fibroses *in situ*. En outre, ils permettent la mise en évidence de voies moléculaires et de modes de régulation spécifiques dans les cellules issues de fibroses tissulaires, permettant ainsi de tester de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblées.

### Modèles de culture organotypique

Les modèles de culture cellulaire classique placent les cellules sur des supports en plastique qui modifient de façon substantielle la physiologie cellulaire. En revanche, les modèles de peaux reconstruites, qui replacent les cellules dans un environnement tridimensionnel en contact avec le stroma, permettent l'étude des processus de contraction et des communications intercellulaires.

Les systèmes de culture organotypique reconstituent un environnement dans lequel les processus d'adhérence cellulaire se produisent dans les trois dimensions de l'espace [15]. Dans ces modèles, la contraction matricielle se produit en réponse aux forces de traction exercées par les cellules. En retour, ce changement de

conformation de la matrice induit une véritable régulation phénotypique. Ainsi, des fibroblastes ensemencés dans une matrice de collagène flottante deviennent quiescents en 24 heures, par inhibition de la voie ERK. En revanche, des fibroblastes ensemencés dans une matrice de collagène soumise à des tensions mécaniques se différencient en myofibroblastes, néosynthétisent l' $\alpha$ -sm actine, et contractent la matrice extracellulaire environnante, *via* l'activation des petites protéines G de la famille Rho et de leurs effecteurs ROCK [16].

Ces modèles de culture organotypique ont permis de mettre en évidence la capacité contractile accrue des fibroblastes cicatriciels [17], ainsi que la contribution directe des kératinocytes cicatriciels aux processus de fibrogenèse [18] : les kératinocytes stimulent ainsi la production de matrice extracellulaire des fibroblastes normaux et des myofibroblastes isolés de cicatrices hypertrophiques, grâce à des médiateurs encore inconnus.

Enfin, ces modèles complexes de culture organotypique permettent l'étude des mécanismes d'action de molécules thérapeutiques antifibrosantes *in vitro*, notamment des antioxydants [19].

### Modèles animaux

Même si les modèles expérimentaux fondés sur la culture cellulaire, tels ceux décrits ci-dessus, permettent des avancées significatives dans la compréhension des mécanismes moléculaires d'activation et de régulation des fonctions fibroblastiques, les processus fibrogéniques n'en restent pas moins beaucoup trop complexes pour n'être étudiés qu'*in vitro*. En effet, les fibroses résultent de la conjonction des phénomènes complexes de ré-épithélialisation, d'activation vasculaire et inflammatoire, de dépôt de matrice extracellulaire et de contraction, qui nécessitent des systèmes physiologiques intégrés afin d'être appréhendés dans leur ensemble : c'est pourquoi des modèles expérimentaux animaux sont indispensables, d'autant qu'ils présentent l'avantage de permettre la validation de nouvelles approches thérapeutiques, ensuite extrapolables à l'homme.

La peau du porc domestique présente des caractéristiques structurales et fonctionnelles (pilosité, structure collagénique, vitesse de renouvellement des kératinocytes, caractéristiques enzymatiques) semblables à celle de l'homme. Par ailleurs, l'adhérence de la peau au tissu sous-cutané et la structure du réseau lymphatique impliquent des processus cicatriciels similaires chez le porc et l'homme. Le tégument cutané porcin constitue donc un modèle pertinent d'étude des fibroses cutanées, notamment radio-induites [20].

Les modèles murins sont également très utilisés, malgré d'importantes différences entre les peaux murine et humaine : épaisseur totale de la peau (400  $\mu\text{m}$  chez les rongeurs, contre 1400  $\mu\text{m}$  chez l'homme), épaisseur de l'épiderme (10  $\mu\text{m}$  chez les rongeurs, contre 60-90  $\mu\text{m}$  chez l'homme), densité des follicules pileux (1000/ $\text{mm}^2$  chez les rongeurs, contre 25/ $\text{mm}^2$  chez l'homme), structure vasculaire superficielle et absence d'adhérence aux tissus sous-cutanés chez la souris, par exemple. De plus, les mécanismes cicatriciels des rongeurs produisent peu de tissu de granulation et, en conséquence, la fibrogenèse est rare. Si ces modèles ne reproduisent que partiellement les processus

complexe de la fibrogenèse humaine, ils conviennent néanmoins à l'étude de certains paramètres précis de la fibrose.

### Modèles d'induction exogène de la fibrose

Les agents profibrosants exogènes, tels que la bléomycine (injection sous-cutanée quotidienne) ou les rayonnements ionisants (irradiation localisée à forte dose), produisent une réponse inflammatoire et vasculaire aiguë, qui évolue vers une ulcération épidermique majeure et une fibrose très cellularisée et riche en matrice extracellulaire en 4 à 5 semaines. Ces stratégies emploient des agressions tissulaires très sévères et produisent des fibroses à évolution rapide, conséquence des lésions initiales aiguës : elles sont donc difficilement assimilables aux fibroses induites par les traitements antitumoraux de chimio- ou radiothérapie, qui sont des séquelles plus tardives, ne se développant pas nécessairement après des lésions aiguës sévères ; en revanche, ces protocoles permettent d'étudier les voies moléculaires impliquées dans la fibrogenèse.

Le développement des fibroses cutanées chimio- et radio-induites est partiellement inhibé chez les souris déficientes en Smad3 [21-22], ce qui confirme l'implication de la voie du TGF $\beta$  dans le contrôle de la fibrogenèse. Les études mettent également en évidence des particularités liées à l'agent inducteur : dans le modèle radio-induit, les souris Smad3<sup>-/-</sup> montrent une diminution de l'atteinte épithéliale (moins d'acanthose, d'ulcération et d'hyperkératose), de l'inflammation intradermique, de l'expression du TGF $\beta$  et du nombre de myofibroblastes, alors que, dans le modèle chimio-induit (bléomycine), la cible principale semble être le fibroblaste, car la déficience en Smad3 n'induit pas de modification de la réponse inflammatoire précoce.

Le modèle murin Scl GVHD représente également un modèle de fibrose cutanée fulgurante, qui mime une forme sévère de sclérodémie humaine à évolution rapide. Cette fibrose est obtenue par greffe de cellules de moelle osseuse et de rate chez des souris irradiées à dose létale. Dans ce modèle, les atteintes épithéliales et vasculaires sont mineures, tandis que les monocytes/macrophages et des lymphocytes T déclenchent la réponse fibrogénique : production de chimiokines de la famille C-C (MCP-1, MIP1 $\alpha$  et RANTES), qui exercent une action chimiotactique sur les cellules immunocompétentes et entretiennent la réponse inflammatoire aiguë, et libération de TGF $\beta$ 1, qui stimule la différenciation des fibroblastes et la synthèse de matrice extracellulaire (Figure 1). Dans ce modèle, la neutralisation du TGF $\beta$ , par un anticorps ou par le LAP, prévient le développement de la fibrose [23].

## Modèles de prédisposition génétique, modèles génétiquement modifiés

L'existence de facteurs de prédisposition génétique a été mise en évidence par l'observation d'une réponse fibrogénique différente dans deux lignées murines : les souris C57BL6 présentent un phénotype profibrosant, tandis que les C3H sont relativement résistantes au développement des fibroses radio-induites cutanées, pulmonaires ou intestinales. Plus récemment, des locus chromosomiques de prédisposition au développement des fibroses pulmonaires ont été décrits sur les chromosomes murins 1, 6, 17 et 18. La région *radpf-1* du chromosome 17, située dans le complexe majeur d'histocompatibilité, semble notamment être un locus « universel » de prédisposition à la fibrose, puisqu'il est génétiquement lié au développement des fibroses radio-induites, chimio-induites ou particulières ; la région *radpf-1* contient des gènes potentiellement impliqués dans le développement des fibroses, notamment ceux codant pour le TNF, la MnSOD, le plasminogène ou p21 [24].

Le modèle murin TSK (*tight skin*) présente un phénotype analogue à celui des sclérodermies systémiques (accumulation de matrice extracellulaire dans la peau et les viscères). Cette mutation spontanée, létale à l'état homozygote, touche le gène de la fibrilline-1 et cause une altération structurale des microfibrilles, ainsi que la production d'auto-anticorps dirigés contre la protéine mutante chez les hétérozygotes. Chez les animaux *TSK<sup>+/-</sup>*, le dépôt collagénique intradermique dépend des lymphocytes B CD19, via une production combinée d'auto-anticorps et de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine 6 [25].

## Conclusions

Les modèles d'étude de la fibrose cutanée ont permis d'appréhender la complexité des mécanismes physiopathologiques de la fibrogenèse et du maintien de la fibrose. Ces travaux, qui montrent que les fibroses sont des phénomènes dynamiques, permettent d'envisager des interventions thérapeutiques ciblées, préventives aussi bien que curatives. ♦

## SUMMARY

### Models for skin fibrosis study : how to mimic skin fibrosis?

Skin fibrosis is classically seen as the consequence of chronic inflammation and altered healing response that is characterized by the differentiation

of fibroblasts into secretory myofibroblasts and accumulation of connective tissue. Although fibrosis severely affects organ function and causes esthetic defects, no effective therapy is currently available to attenuate the fibrogenic process probably because the fibrogenic process is more complex than previously thought. Indeed, it might involve several interacting and mutually dependent cell types (fibroblasts, keratinocytes, endothelial cells, inflammatory cells), numerous paracrine factors, bio-active molecules and micro-environmental stimuli (growth factors, vasoactive peptides, balance between pro- and anti-inflammatory cytokines, coagulation system, reactive oxygen species, extracellular matrix...). In this perspective, the traditional approach that model individual cell response in simple cell culture system is probably inadequate and too simplistic. This article reviews the new models used to study skin fibrosis *in vitro*, in organotypic culture systems and *in vivo* and examines how these different models might be used to identify new molecular pathways involved in fibrogenesis. The monolayer cultures allow the study of fibrogenic signals induced by a single factor on a single cell type. Isolation of cells from fibrotic tissue allows to define the fibrogenic differentiation acquired *in vivo*. The organotypic models allow cell to cell and cell to matrix interaction and the experimental models in pigs and mice allowed studies in integrated physiological systems. These various and complementary models would also provide new tools to develop and test new drugs and treatments. ♦

## GLOSSAIRE

- $\alpha$ -sm actine** :  $\alpha$  smooth muscle actine
- CTGF/CCN2** : connective tissue growth factor, membre de la famille CCN
- EGF** : epidermal growth factor
- ERK** : extracellular signal-regulated kinase
- ET1** : endothéline 1
- IGF** : insulin-like growth factor
- IL-1, -2...** : interleukine-1, -2...
- LAP** : latency associated protein
- MAPK** : mitogen-activated protein kinases
- MCP-1** : macrophage chemoattractant protein-1
- MIP1 $\alpha$**  : macrophage inflammatory protein 1  $\alpha$
- MnSOD** : superoxyde dismutase à Mn
- PDGF** : platelet-derived growth factor
- RANTES** : regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted
- ROCK** : Rho-associated protein kinases
- ROS** : reactive oxygen species
- SAPK/JNK** : stress-associated protein kinase/c-jun amino terminal kinase
- Scl GVHD** : modèle murin sclerodermatous graft-versus-host disease
- Smad3/4** : similar to mothers against decapentaplegic homolog (*Drosophila*) 3/4
- TEF** : transcription enhancer factor
- TGF $\beta$ 1** : transforming growth factor  $\beta$ 1
- TNF** : tumor necrosis factor
- VEGF** : vascular endothelium growth factor





## RÉFÉRENCES

- Sivan V, Vozenin-Brotons MC, Tricaud Y, et al. Altered proliferation and differentiation of human epidermis in cases of skin fibrosis after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 ; 53 : 385-93.
- Miliani de Marval PL, Gimenez-Conti IB, LaCava M, et al. Transgenic expression of cyclin-dependent kinase 4 results in epidermal hyperplasia, hypertrophy, and severe dermal fibrosis. *Am J Pathol* 2001 ; 159 : 369-79.
- Archambeau JO, Pezner R, Wasserman T. Pathophysiology of irradiated skin and breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 ; 31 : 1171-85.
- Tomasek JJ, Gabbiani G, Hinz B, et al. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002 ; 3 : 349-63.
- Hinz B, Gabbiani G. Mechanisms of force generation and transmission by myofibroblasts. *Curr Opin Biotechnol* 2003 ; 14 : 538-46.
- Martin M, Lefaix J, Delanian S. TGF-beta1 and radiation fibrosis : a master switch and a specific therapeutic target? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 ; 47 : 277-90.
- Serini G, Bochaton-Piallat ML, Ropraz P, et al. The fibronectin domain ED-A is crucial for myofibroblastic phenotype induction by transforming growth factor-beta1. *J Cell Biol* 1998 ; 142 : 873-81.
- Verrecchia F, Mauviel A. Control of connective tissue gene expression by TGF beta : role of Smad proteins in fibrosis. *Curr Rheumatol Rep* 2002 ; 4 : 143-9.
- Verrecchia F, Mauviel A. Transforming growth factor-beta signaling through the Smad pathway : role in extracellular matrix gene expression and regulation. *J Invest Dermatol* 2002 ; 118 : 211-5.
- Grotendorst GR, Rahmanie H, Duncan MR. Combinatorial signaling pathways determine fibroblast proliferation and myofibroblast differentiation. *FASEB J* 2004 ; 18 : 469-79.
- Reisdorf P, Lawrence DA, Sivan V, et al. Alteration of transforming growth factor-beta1 response involves down-regulation of Smad3 signaling in myofibroblasts from skin fibrosis. *Am J Pathol* 2001 ; 159 : 263-72.
- Gore-Hyer E, Pannu J, Smith EA, et al. Selective stimulation of collagen synthesis in the presence of costimulatory insulin signaling by connective tissue growth factor in scleroderma fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 : 798-806.
- Leask A, Abraham DJ. The role of connective tissue growth factor, a multifunctional matricellular protein, in fibroblast biology. *Biochem Cell Biol* 2003 ; 81 : 355-63.
- Holmes A, Abraham DJ, Chen Y, et al. Constitutive CTGF expression in scleroderma fibroblasts is dependent on Sp1. *J Biol Chem* 2003 ; 279 : 29.
- Grinnell F. Fibroblast-collagen-matrix contraction : growth-factor signalling and mechanical loading. *Trends Cell Biol* 2000 ; 10 : 362-5.
- Lee DJ, Ho CH, Grinnell F. LPA-stimulated fibroblast contraction of floating collagen matrices does not require Rho kinase activity or retraction of fibroblast extensions. *Exp Cell Res* 2003 ; 289 : 86-94.
- Finesmith TH, Bradley KN, Davidson JM. Fibroblasts from wounds of different stages of repair vary in their ability to contract a collagen gel in response to growth factors. *J Cell Physiol* 1990 ; 144 : 99-107.
- Bellemare J, Roberge CJ, Bergeron D, et al. Epidermis promotes dermal fibrosis : role in the pathogenesis of hypertrophic scars. *J Pathol* 2005 ; 206 : 1-8.
- Vozenin-Brotons MC, Sivan V, Gault N, et al. Antifibrotic action of Cu/Zn SOD is mediated by TGF-beta1 repression and phenotypic reversion of myofibroblasts. *Free Radic Biol Med* 2001 ; 30 : 30-42.
- Lefaix JL, Daburon F. Diagnosis of acute localized irradiation lesions : review of the French experimental experience. *Health Phys* 1998 ; 75 : 375-84.
- Flanders KC, Sullivan CD, Fujii M, et al. Mice lacking Smad3 are protected against cutaneous injury induced by ionizing radiation. *Am J Pathol* 2002 ; 160 : 1057-68.
- Lakos G, Takagawa S, Chen SJ, et al. Targeted disruption of TGF-beta/Smad3 signaling modulates skin fibrosis in a mouse model of scleroderma. *Am J Pathol* 2004 ; 165 : 203-17.
- Xu J, Benyon RC, Leir SH, et al. Matrix metalloproteinase-2 from bronchial epithelial cells induces the proliferation of subepithelial fibroblasts. *Clin Exp Allergy* 2002 ; 32 : 881-8.
- Haston CK, Zhou X, Gumbiner-Russo L, et al. Universal and radiation-specific loci influence murine susceptibility to radiation-induced pulmonary fibrosis. *Cancer Res* 2002 ; 62 : 3782-8.
- Nakao A, Fujii M, Matsumura R, et al. Transient gene transfer and expression of Smad7 prevents bleomycin-induced lung fibrosis in mice. *J Clin Invest* 1999 ; 104 : 5-11.

### TIRÉS À PART

A. Mauviel



ISBN : 2-84254-108-1 67 pages

## Bon de commande

À retourner à EDK, 10 Villa d'Orléans - 75014 PARIS  
TÉL. : 01 53 91 06 06 - Fax : 01 53 91 06 07 - E-mail : editorial@edk.fr

NOM : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_

Adresse : \_\_\_\_\_

Code postal : \_\_\_\_\_ Ville : \_\_\_\_\_

Pays : \_\_\_\_\_

Fonction : \_\_\_\_\_

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Acides gras, acides aminés et peptides** : 12 € + 3 € de port = **15 € TTC**

en \_\_\_\_\_ exemplaire, soit un total de \_\_\_\_\_ €

Par chèque, à l'ordre de EDK

Par carte bancaire :  Visa  Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature : \_\_\_\_\_

Date d'expiration : | | | | | |