

Cinquantenaire de la Société Française des Tissus Conjonctifs

INTRODUCTION

Ladislav Robert, Jacqueline Labat-Robert et Alexandre Michel Robert

Laboratoire de Recherche Ophtalmologique, Université Paris 5, Hôtel-Dieu, 1 place du Parvis Notre-Dame,
75181 Paris Cedex 04, France

Auteur correspondant : Ladislav Robert, lrobert5@wanadoo.fr

Reçu le 18 janvier 2012

Résumé – La Société Française du Tissu Conjonctif a été fondée en 1962, ses bases étant jetées lors d'un colloque organisé à la Faculté Biomédicale des Saints-Pères, sous l'égide du Service de Biochimie et de son directeur, le Pr. Max F. Jayle, et publiées dans les Exposés Annuels de Biochimie Médicale en 1963. Au début « Club », avec un nombre réduit de membres, devenu vite « Société » et plus récemment « Société Française de la Biologie de la Matrice Extracellulaire », elle regroupe environ 200 chercheurs, spécialisés dans des thèmes relevant de cette discipline. Six de ces équipes seulement ont pu s'exprimer oralement au colloque organisé par la Société de Biologie à l'occasion de ce cinquantenaire, le 18 janvier 2012 à l'Institut Curie, mais d'autres contributions écrites sont venues étoffer ce numéro du Journal. Dans cette brève introduction, nous retraçons rapidement quelques étapes de l'évolution de cette discipline qui, en plus des macromolécules de la matrice extracellulaire englobe aussi, depuis la découverte des récepteurs, des intégrines et d'autres constituants médiant l'interaction cellule-matrice, une part de plus en plus importante de la biologie cellulaire.

Mots clés : Tissu conjonctif / matrice extracellulaire / collagènes / élastine / glycosaminoglycans

Abstract – Fiftieth Anniversary of the French Society for Connective Tissue Research.

The Society was founded in 1962, at an international meeting organized at the Biomedical Institute rue des Saints-Pères, in Paris in the Department of Biochemistry headed at that time by Pr. Max F. Jayle, and published in the "Exposés Annuels de Biochimie Médicale" in 1963. At its beginnings a "Club", with a limited number of participants, it expanded rapidly into a Society, renamed recently "French Society of the Biology of Extracellular Matrix", with approximately 200 members working on a variety of subjects. Only six of these teams could present an oral report at the meeting of the Biological Society on January 18, 2012, celebrating this anniversary at the Curie Institute. A few more could send written contributions for this special issue of "Biologie Aujourd'hui". In this short introduction we shall recall some important stages of the developing connective tissue science. Besides such classical subjects, as the macromolecular components of connective tissue matrix, this discipline incorporated progressively receptors, integrins and other molecules, that mediate cell-matrix interactions.

Key words: Connective tissues / extracellular matrix / collagens / elastin / glycosaminoglycans

Évolution du concept des tissus conjonctifs

Le concept de « tissus » a été créé par des médecins pratiquant des autopsies comme Xavier Bichat (1771–

1802), qui en distingue 22 sortes différentes dont les combinaisons créent les organes. Avant lui déjà les médecins béarnais, les Bordeu, ainsi que Vic d'Azir, le dernier médecin de Marie-Antoinette, ont utilisé ce terme dans leurs écrits (voir Labat-Robert *et al.*, 2010).

Grâce aux avancées de l'histologie et de l'histochimie, des descriptions de plus en plus précises ont pu être données de ces tissus. Néanmoins, leur définition et leur description sont restées floues jusqu'au 20^e siècle. Les histologistes des pays germaniques au 19^e siècle, dont le célèbre T. Schwann, à qui est attribuée la paternité de la théorie cellulaire (pour revue, voir Harris, 1999), ont encore utilisé des concepts vagues dont certains, comme « substance fondamentale » continuent à être utilisés dans les textes du 20^e siècle. Parmi ces théories fantaisistes, nous pouvons mentionner celle du « protoplasme extracellulaire » à laquelle on a attribué l'origine des fibres de la matrice, générées par « effilochement » des processus cellulaires (pour revue, voir Huzella, 1941). Certains de ces auteurs ont même supposé que cette substance extracellulaire serait « vivante », comme les cellules. Parmi les précurseurs qui ont « vu juste », le nom de Theodor Huzella (1886–1951), professeur d'histologie à la Faculté de Médecine de Budapest en Hongrie, émerge et une note lui est consacrée dans ce volume. Utilisant la microcinématographie et la micromanipulation, il a enregistré des séquences, dès les années 1920–1930, qui montrent des cellules se déplaçant dans une trame de collagène, ce qui distingue ainsi clairement le « vivant » du « non vivant ». Huzella est à l'origine de la première théorie attribuant à la matrice fibreuse un rôle primordial dans la coordination des sociétés cellulaires. C'est à cette époque que les premiers travaux importants ont été publiés en France par Nageotte et Fauré-Frémiet, sur la solubilisation et l'étude aux rayons X des fibres de collagène (cités dans Huzella, 1941). Les premiers travaux sérieux sur les « mucopolysaccharides acides », devenus plus récemment les glycosaminoglycanes (GAG-s), datent des années 1930. Les pionniers de cette chimie difficile ont été recrutés essentiellement par des services de rhumatologie. L'étude histologique du cartilage articulaire pathologique a révélé les altérations profondes subies par ce tissu chez les malades. Dans ce domaine aussi, le terme de « mucopolysaccharides » a été remplacé par celui de glycosaminoglycanes (GaG-s) vers les années 1960, à l'initiative de Balazs & Jeanloz (1964), qui ont proposé pour ces polysaccharides la nomenclature moderne qui est toujours utilisée.

Le deuxième constituant de la trame fibreuse, l'élastine, est resté énigmatique jusqu'au milieu du siècle passé. Considérée comme « artefact » par certains chercheurs à cause de sa résistance aux agents chimiques et physiques (purification par chauffage des tissus pendant 45 min à 100 °C dans la soude 0,1 N!), son étude a été finalement rendue possible par deux avancées importantes : la découverte de la première élastase par le couple Banga-Ballo à Budapest (pour

revue, voir Banga, 1963), et l'identification de ses aminoacides de pontage, la desmosine et l'isodesmosine, par Partridge (1980, pour revue). La grande résistance de cette protéine à l'hydrolyse chimique a disparu après l'addition de solvants organiques lors de l'hydrolyse alcaline, confirmant le rôle des interactions hydrophobes dans sa stabilité (Robert & Poullain, 1963) ; il devenait alors possible de travailler avec des peptides d'élastine de taille comparable à la sous-unité biosynthétique de l'élastase, la tropoélastine (environ 70 kDa) (Robert, 2010).

Quant aux protéoglycanes (PG-s), leur étude a véritablement démarré avec le travail de Hascal et Zajdela à l'Institut Rockefeller de New York avec l'isolement de ces très grosses molécules du cartilage et d'autres tissus comportant une protéine « porteuse » sur laquelle venaient se brancher par liaisons covalentes des chaînes de GAG-s de plusieurs sortes. Avant cette démonstration, d'éminents spécialistes des GAG-s eux-mêmes laissaient entendre que les peptides restant associés avec les chaînes de GAG-s étaient des « impuretés », la seule exception étant le hyaluronane, à propos duquel toutes les recherches entreprises en vue de démontrer la présence de peptides associés par covalence ont échoué. L'approche génétique des protéines « porteuses » des PG-s a révélé le grand nombre de macromolécules appartenant à cette famille de composants de la matrice. Certaines molécules polypeptidiques ne contiennent qu'une seule chaîne polysaccharidique (la décorine par ex.), et d'autres plusieurs centaines, comme les PG-s des cartilages.

La quatrième famille de macromolécules, celle des glycoprotéines de structure, a été isolée en premier lieu à partir de la cornée (Robert *et al.*, 1963). Après la fibronectine (voir J. Labat-Robert dans ce volume), de nombreuses autres glycoprotéines synthétisées par les cellules des tissus conjonctifs (et non pas par le foie, origine des glycoprotéines circulantes) ont été découvertes (pour revue, voir Labat-Robert & Robert, 2012). À l'aide des méthodes modernes de la biologie et de la génétique moléculaires, la famille des collagènes s'est aussi considérablement élargie : à partir du seul « collagène » connu jusqu'aux années 1969–1970, de nombreux autres types ont été identifiés, environ 29 chez les vertébrés et beaucoup d'autres chez les invertébrés, ces protéines fibreuses étant apparues chez les éponges au Cambrien (Garronne, 1978).

Voici, au pas de course, comment s'est enrichie la famille des macromolécules qui composent la matrice extracellulaire – rebaptisée récemment « biomatrice » par Balazs (2009). Le grand chapitre, devenu abordable au cours des dernières décennies grâce à ces méthodes modernes, est le déchiffrement des mécanismes

de régulation au niveau du génome, c'est-à-dire la séquence d'activation des gènes qui permettent aux cellules différenciées de construire la variété de matrices constitutives des divers tissus conjonctifs de l'organisme.

La contribution de la pathologie

L'essor de cette discipline au milieu du siècle passé doit beaucoup aux médecins et pathologistes qui ont compris que l'étude et le traitement des maladies des tissus conjonctifs nécessite leur connaissance préalable au niveau cellulaire et moléculaire. La fondation de notre Société en 1962 est ainsi redevable aux rhumatologues, ophtalmologistes et pathologistes qui l'ont rejointe. Le grand sujet de recherche en médecine clinique et fondamentale a été à l'époque l'étude des glycoprotéines du sang circulant, des sécrétions épithéliales (les mucines), de quelques tissus comme la gelée de Wharton du cordon ombilical et le cartilage, et de leurs modifications pathologiques. Peu avant la fondation de notre « Club Français du Tissu Conjonctif », pendant notre séjour au Collège de Médecine de l'Université Columbia à New York, nous étions (LR avec sa femme Barbara, décédée en 1974), membres fondateurs d'un Club des Glycoconjugués, créé à l'initiative du Pr. Ward Pigman, titulaire de la Chaire de Biochimie au *New York Medical College*. Nous avons réalisé en rentrant en France que cette désignation allait exclure tous les collègues qui s'intéressaient au collagène, à l'élastine et aux pathologies qui les touchent, d'où le choix de « Tissus Conjonctifs » pour dénommer cette première Société, qui regroupait ainsi les disciplines médicales et fondamentales autour de la « biomatrice ». Celle-ci s'est élargie ultérieurement, en particulier par l'adhésion de scientifiques non issus de la sphère médicale. Ces collègues des sciences fondamentales sont de nos jours majoritaires. La collaboration entre chercheurs de toutes disciplines, médecins compris, reste néanmoins une tradition solide de notre Société. Grâce à la méthodologie moléculaire récemment introduite, cette collaboration est encore plus d'actualité face aux grands défis que représente la « *translational medicine* », c'est-à-dire la médecine enrichie des avancées de la génétique moléculaire. Il ne faut pas oublier l'impulsion qu'a donnée à notre discipline la reconnaissance par Klemperer, directeur du Service de Pathologie de l'Hôpital et École de Médecine Mount Sinai à New York, d'une famille importante de pathologies comme celle des « collagénoses ». Certaines de ces pathologies, comme les « fibroses » et scléroses, en particulier la sclérodermie, restent encore

énigmatiques quant à leurs mécanismes, et sans traitement efficace. Ces maladies au cours desquelles un tissu fibreux riche en collagène « remplace » progressivement le « parenchyme », comme par exemple celui du foie au cours de la cirrhose, reste encore un grand problème non résolu de la médecine. Il en est de même avec les maladies articulaires, dues à l'incapacité des chondrocytes de réaliser leur « programme » de synthèse du cartilage.

L'avènement des récepteurs

Une nouvelle orientation a été donnée à la recherche sur la matrice extracellulaire par la découverte des récepteurs médiant l'interaction entre les cellules et la matrice extracellulaire. L'identification de la fibronectine a précédé cette nouvelle phase de nos recherches. Cette molécule intervient dans l'adhésion des cellules aux constituants de la matrice et sa description fait l'objet de l'article de Mme J. Labat-Robert dans ce numéro. Mais cette médiation entre la fibronectine, la matrice et les cellules nécessite la présence sur la membrane cellulaire de récepteurs de la famille des intégrines à laquelle se fixe la fibronectine.

Un autre récepteur qui « reconnaît » l'élastine a été identifié dans notre laboratoire (Hornebeck *et al.*, 1986 ; Fülöp *et al.*, 2001). Le rôle ainsi que les activités physiologiques et pharmacologiques de ces récepteurs dépasse largement la biologie de la « biomatrice » et concerne actuellement la plupart des disciplines de la Biologie et de la Pathologie.

Rayonnement international

La formation de notre Société, la première en Europe, a été suivie par nos collègues anglais qui, toutefois, ont créé une « Société du Collagène » et une autre « des Mucopolysaccharides ». Lors d'une réunion en septembre 1967 à Paris, à l'Institut Pasteur, où ces deux sociétés britanniques étaient invitées ainsi que le Pr. Klaus Kühn de Munich, grand spécialiste du collagène en Allemagne, il a été décidé de créer la « Fédération des Sociétés des Tissus Conjonctifs Européennes » (FECTS), qui organise tous les deux ans une réunion internationale dans des villes européennes. Cette décision a, dès les premiers colloques européens qui ont attiré des chercheurs du monde entier, encouragé l'organisation de Sociétés dans tous les pays européens qui n'en avaient pas encore lors de notre réunion à Pasteur. Le rôle essentiel de ces Sociétés est de faciliter le contact entre équipes, d'offrir un

podium aux jeunes chercheurs et également de faciliter l'accès au financement des équipes. Espérons que notre Société continuera à jouer efficacement ce rôle au cours du 21^e siècle.

Références

- Balazs E.A., Introductory remarks. Structural Aspects of the Intercellular Matrix of Plants and Animals. A Special Collection of Papers. *Struct Chem*, 2009, 20, 229–232.
- Balazs E.A., Jeanloz R., A guide to the nomenclature. In Balazs E.A., Jeanloz R.W. (Eds.), *The Amino Sugars. The Chemistry and Biology of Compounds Containing Amino Sugars Distribution and Biological Role*, 1965, Academic Press, New York, Vol. IIA, pp. XIII–XIV.
- Banga I., Signification Biologique des Enzymes Élastolytiques. In Robert L., Polonovski J. (Eds.), *Exposés Annuels de Biochimie Médicale*, 1963, Masson, Paris, Vol. 24, pp. 151–164.
- Fülöp T., Jacob M.P., Wallach J., Hauck M., Seres I., Varga Z.S., Robert L., Le récepteur de l'élastine-laminine. *J Soc Biol*, 2001, 195, 157–164.
- Garrone R., Phylogenesis of Connective Tissue. Morphological Aspects and Biosynthesis of Sponge Intercellular Matrix. In Robert L. (Ed.), *Frontiers of Matrix Biology*, 1978, Karger, Basel, Vol. 5.
- Harris H., *The Birth of the Cell*, 1999, Yale University Press, New Haven.
- Hornebeck W., Tixier J.M., Robert L., Inducible adhesion of mesenchymal cells to elastic fibers: elastonectin. *Proc Natl Acad Sci*, 1986, 83, 5517–5520.
- Huzella T., Die zwischenzellige Organisation auf der Grundlage der Interzellulartheorie und der Interzellularpathologie. 1941, Gustav Fischer Verlag, Jena.
- Labat-Robert J., Robert L., Pouliquen Y., Les tissus conjonctifs, de l'origine du concept à sa « mutation » en matrice extracellulaire. Application aux tissus oculaires. Contribution à l'histoire des sciences médicales. *Pathol Biol*, 2011, 59, 183–186.
- Labat-Robert J., Robert L., Fifty Years of Structural Glycoproteins. *Pathol Biol*, 2012, 60, 66–75.
- Partridge S.M., The Lability of Elastin Structure and Its Probable Form under Physiological Conditions. In Robert A.M., Robert L. (Eds.), *Frontiers of Matrix Biology*, 1980, Karger, Basel, Vol. 8, pp. 3–32.
- Robert L., The saga of kappa-elastin, or the promotion of elastin degradation products from “garbage” to receptor agonists and pharmacologically active principles. *Connect Tissue Res*, 2010, 51, 8–13.
- Robert L., Poullain N., Études sur la structure de l'élastine et le mode d'action de l'élastase. I. Nouvelle méthode de préparation de dérivés solubles de l'élastine. *Bull Soc Chim Biol*, 1963, 45, 1317–1326
- Robert B., Parlebas J., Robert L., Étude immunochimique d'une glycoprotéine de la cornée, la kératoglycosaminoglycane. *C R Acad Sci*, 1963, 256, 323–325.