

Cinquante ans de recherche sur le tissu conjonctif : du Club Français du Tissu Conjonctif à la Société Française de Biologie de la Matrice Extracellulaire

François-Xavier Maquart et Jacques-Paul Borel

Université de Reims Champagne-Ardenne, CNRS FRE 3481, CHU de Reims, Faculté de Médecine, 51 rue Cognacq-Jay, 51095 Reims Cedex, France

Auteur correspondant : François-Xavier Maquart, fmaquart@chu-reims.fr

Reçu le 18 janvier 2012

Résumé – C'est vers le milieu du 19^e siècle que la notion de tissu conjonctif a vu le jour. Il a fallu encore une cinquantaine d'années pour que, dans la première moitié du 20^e siècle, les premières notions biochimiques concernant les macromolécules de la matrice extracellulaire commencent à apparaître. En 1965, grâce à Ladislav et Barbara Robert, de retour des États-Unis, la première société savante intitulée « Club Français du Tissu Conjonctif » est créée à Paris. Le premier bureau est constitué d'Albert Delaunay, Suzanne Bazin et Ladislav Robert. Très rapidement, sous l'impulsion de ces pionniers, des réunions nationales et internationales sont organisées et, en 1967, est créée, à l'initiative de Ladislav Robert (Paris) et John Scott (Manchester), la Fédération des Clubs Européens du Tissu Conjonctif. Celle-ci s'étend rapidement aux principales nations européennes. En 1982 survient la transformation des « Clubs » en « Sociétés », appellation plus conforme aux exigences scientifiques actuelles. En 2008, enfin, la « Société Française du Tissu Conjonctif » devient « Société Française de Biologie de la Matrice Extracellulaire » (SFBMEc), appellation permettant de mieux mettre en évidence l'importance de la matrice extracellulaire et de ses fonctions dans la biologie des organismes vivants. La SFBMEc a aujourd'hui pour mission de promouvoir et développer les échanges scientifiques entre les laboratoires académiques, industriels et hospitaliers impliqués dans la recherche sur la matrice extracellulaire. Elle organise ou subventionne des réunions scientifiques et attribue des bourses à des doctorants ou post-doctorants pour participer à des congrès internationaux

Mots clés : Matrice extracellulaire / collagène / élastine / protéoglycanes / glycoprotéines de structure

Abstract – 50 years of connective tissue research: from the French Connective Tissue Club to the French Society of Extracellular Matrix Biology.

The history of connective tissue research began in the late 18th century. However, it is only 50 years later that the concept of connective tissue was shaped. It took another fifty years before biochemical knowledge of extracellular matrix macromolecules began to emerge in the first half of the 20th century. In 1962, thanks to Ladislav and Barbara Robert, back from the US, the first society called “French Connective Tissue Club” was created in Paris. The first board was constituted of Albert Delaunay, Suzanne Bazin and Ladislav Robert. Very quickly, under the influence of these pioneers, national and international meetings were organized and, in 1967, a “Federation of the European Connective Tissue Clubs” was created at the initiative of Ladislav Robert (Paris) and John Scott (Manchester). It spread rapidly to the major European nations. In 1982 the transformation of “Clubs” in “Societies” occurred, a name more in line with the requirements of the time. In 2008, the “French Connective Tissue Society” became the “French Society of Extracellular Matrix

Biology” (“*Société Française de Biologie de la Matrice Extracellulaire*”, *SFBMEc*), to better highlight the importance of the extracellular matrix in the biology of living organisms. The SFBMEc’s mission today is to promote and develop scientific exchanges between academic, industrial, and hospital laboratories involved in research on the extracellular matrix. SFBMEc organizes or subsidizes scientific meetings and awards scholarships to Ph.D. students or post-docs to participate in international conferences. It includes 200 to 250 members from different disciplines, developing strong interactions between scientists, clinicians and pathologists. It is present all around the French territory in many research laboratories. During these last 50 years, the extraordinary advances made possible by the development of new investigation techniques, in particular molecular biology, cell and tissue imaging, molecular modeling, etc., have permitted a considerable increase of the knowledge in the field of connective tissue.

Key words: Extracellular matrix / collagen / elastin / proteoglycans / structural glycoproteins

Introduction

Les tissus conjonctifs représentent une proportion très importante des tissus des mammifères, environ 2/3 du volume total des tissus humains. Par définition, ce sont des tissus d’origine mésenchymateuse, constitués de proportions variables de cellules plus ou moins spécifiques et de fibres (fibres de collagène et fibres élastiques) baignant dans un gel amorphe appelé substance fondamentale. L’ensemble fibres et substance fondamentale est regroupé sous le terme de matrice extracellulaire (pour une revue complète, se rapporter à Rojkind, 1990).

Le tissu conjonctif est très répandu dans l’organisme et constitue l’essentiel des tissus osseux, des ligaments, des tendons, des aponévroses, du cartilage, du derme, de la dent, de la gencive, etc. Il apporte aux tissus leur solidité, est responsable de la morphologie des organes et leur permet de s’adapter à l’environnement. Au-delà d’un simple rôle architectural, il est maintenant bien établi que le tissu conjonctif tient une place majeure dans la régulation des activités cellulaires. Les travaux de recherche portant sur l’étude des interactions entre la matrice extracellulaire et les cellules se sont donc multipliés ces dernières années dans un très grand nombre de domaines, appliqués aussi bien au développement normal des tissus qu’à la pathologie.

Dans cette revue, hors de tout souci d’exhaustivité, nous exposerons les principales étapes du développement de la Société Française de Biologie de la Matrice Extracellulaire en les replaçant dans le contexte historique de la progression des connaissances dans ce domaine.

Tissu conjonctif : les origines (1750–1850)

La notion de tissu a été abordée dès 1767 par Théophile de Bordeu (1722–1776), médecin français issu de la Faculté de Médecine de Montpellier. Il est à l’origine de la notion de tissu muqueux, tissu formé de cellules séparées par une substance amorphe (Bordeu, 1767). Dans son traité des membranes, publié en 1800, Marie-François-Xavier Bichat (1771–1802) décrit très clairement le rôle des tissus comme unité anatomique fondamentale pour l’explication des propriétés physiologiques et des modifications pathologiques de l’organisme (Bichat, 1799). En 1839, le médecin et physiologiste allemand Theodor Schwann publie son ouvrage sur la théorie de la cellule (Schwann, 1839), démontrant définitivement que tous les organismes vivants sont constitués d’éléments de base appelés « cellules ». Le terme « tissu conjonctif » lui-même semble être dû au physiologiste allemand Johannes Müller (Müller, 1838). En 1859 enfin, le pathologiste allemand Rudolf Virchow (1821–1902), fondateur de l’anatomie pathologique moderne, suggérait que les fibres conjonctives et les fibres élastiques étaient secrétées par les fibroblastes du tissu conjonctif (Virchow, 1858). Enfin, Louis-Antoine Ranvier (1835–1922), médecin, anatomiste et histologiste français, surtout connu pour la découverte des « nœuds de Ranvier » qui portent son nom, consacra beaucoup de temps à étudier tous les types de tissus conjonctifs normaux et inflammatoires, mettant au point, en particulier, les premiers modèles d’inflammation expérimentale (Ranvier, 1871).

Tissu conjonctif : l'approche moléculaire (1900–1950)

Jean Nageotte (1866–1948) fut le successeur de Louis-Antoine Ranvier à la Chaire d'Histologie comparée du Collège de France. À la fois clinicien et histologiste, il fût le premier à démontrer que l'incubation de tendon de queue de rat dans une solution acide permettait l'extraction d'une substance qu'il a appelée le « collagène A », découvrant ainsi l'existence du collagène acido-soluble (Nageotte, 1922). Les travaux sur le collagène se poursuivirent pendant de nombreuses années et ce n'est qu'en 1951 que Ramachandran (1922–2001), éminent scientifique indien de l'Université de Madras, élucida, dans une série d'articles parus entre 1955 et 1961, la nature triple hélicoïdale de la molécule de collagène (Ramachandran *et al.*, 1955, 1956, 1961). Parallèlement à ces travaux importants sur le collagène, un médecin allemand, Karl Meyer (1899–1990), émigré aux États-Unis en 1932, publiait des résultats importants concernant les glycosaminoglycanes des tissus conjonctifs. Dès 1934, il caractérisait dans le vitré de l'œil un polysaccharide acide de haut poids moléculaire auquel il donna le nom d'acide hyaluronique (Meyer *et al.*, 1934). Ses travaux se poursuivirent très longtemps, et dès 1937, il réussissait à extraire du cartilage le chondroïtine sulfate, premier glycosaminoglycane sulfaté (Meyer *et al.*, 1937). En 1940, il découvrait la hyaluronidase, première enzyme capable de dégrader spécifiquement les glycosaminoglycanes (Meyer *et al.*, 1940). En 1941, il caractérisait les molécules de dermatane sulfate puis en 1953 le kératane sulfate, finalisant ainsi la caractérisation des glycosaminoglycanes des tissus conjonctifs (Meyer *et al.*, 1941, 1953).

Ce n'est qu'après 1950 que la nature du lien entre glycosaminoglycanes et protéines pour former les protéoglycanes fût démontrée (Muir, 1958). C'est également dans les années 50 que l'existence de ce lien fut établie définitivement (Shatton & Schubert, 1954 ; Muir, 1958).

Tissu conjonctif : l'explosion des connaissances (1960–...)

À partir des années 1960, de nombreux groupes dans le monde se spécialisèrent dans l'étude des différents constituants du tissu conjonctif. Dans une première période, les travaux effectués permirent d'élucider de nombreux caractères structuraux des macromolécules de la matrice extracellulaire. On pourra citer, notamment, les travaux de Partridge élucidant la nature des

liaisons croisées de l'élastine (Partridge *et al.*, 1963), ceux de Balazs sur la nomenclature des glycosaminoglycanes et des protéoglycanes (Balazs, 1970), ceux de Gross sur la fibrillogénèse du collagène (Gross, 1961), la découverte de la collagénase par Gross et Lapière (1962), du collagène de membrane basale par Kefalides (1966) ainsi que des glycoprotéines de structure par Robert *et al.* (1965).

À partir de 1970, ce sont surtout les voies métaboliques permettant la biosynthèse et la dégradation des macromolécules de la matrice extracellulaire, pour lesquelles les progrès furent les plus rapides. On citera notamment, les travaux de Prockop et Kivirikko sur la synthèse du collagène et sa pathologie (Prockop *et al.*, 1979a, 1979b), la progression rapide des connaissances sur les métalloprotéinases matricielles (Birkedal-Hansen, 1988), les élastases et leur rôle en pathologie (Robert *et al.*, 1974). À partir de 1980, enfin, c'est l'application des techniques de biologie moléculaire à l'étude du tissu conjonctif, en particulier par l'équipe de Benoît de Crombrugge (Ohkubo *et al.*, 1980), qui permirent le clonage et l'identification de nouvelles protéines matricielles, la caractérisation moléculaire de leurs gènes et de la régulation de leur expression, ainsi que des études phylogénétiques très remarquables (Garrone *et al.*, 1983).

On mentionnera encore la découverte de la fibronectine par Richard Hynes (Hynes *et al.*, 1977), puis des intégrines (Hynes *et al.*, 1987 ; Ruoslahti & Pierschbacher, 1987). Ces découvertes majeures ouvraient la voie à un nouveau domaine de la biologie de la matrice extracellulaire, celui des interactions entre les cellules et la matrice, des voies de transduction intracellulaires et de leurs implications physiologiques et physiopathologiques, en particulier dans la biologie du développement, la réparation tissulaire, les mécanismes de l'invasion tumorale, les biomatériaux. Toujours dans les années 1980, enfin, les premières utilisations thérapeutiques et cosmétiques de l'acide hyaluronique étaient proposées sur le marché par une société, Biomatrix Inc., créée par Balazs, ouvrant ainsi la voie à une valorisation des avancées des années précédentes.

La Société Française de Biologie et la Matrice Extracellulaire (SFBMEc) : cinquante ans d'histoire

L'histoire de la Société Française de Biologie de la Matrice Extracellulaire débute en fait au *College of Physicians and Surgeons* de la *Columbia University*, New-York, NY, où deux chercheurs français, Ladislas

et Barbara Robert, étaient alors en séjour post-doctoral. Sous l'impulsion de Walter Pigman, et d'autres éminents collègues Karl Meyer, Endre A. Balasz, Zaccharias Dische, et d'autres, est décidée la création de la première société savante consacrée à l'étude des constituants du tissu conjonctif, toutefois limitée à l'époque à l'étude des glycoconjugués, intitulée : « *Mucopolysaccharide Club* ».

Dès leur retour à Paris, en 1962, Ladislav et Barbara Robert, en collaboration avec Alexandre M. Robert, décident de fonder le « Club Français du Tissu Conjonctif », entièrement dévolu à l'étude de l'ensemble des constituants du Tissu Conjonctif. Les statuts du club sont déposés en 1963. Le premier Président est le Professeur Albert Delaunay, alors Chef du service de Pathologie Expérimentale de l'Institut Pasteur à Garches. Le Secrétaire Général en est Ladislav Robert, qui travaillait alors dans l'Institut d'Immunologie de l'Hôpital Broussais, dirigé par le Professeur B.N. Halpern. La Trésorière est le Docteur Suzanne Bazin, chercheur dans le laboratoire du Professeur Delaunay. Cette création fait suite à l'organisation par Ladislav et Barbara Robert, en juillet 1962 à Paris, du 1^{er} Colloque International sur la Biochimie du Tissu Conjonctif avec des conférenciers prestigieux comme Karl Meyer, Zaccharias Dische, Walter Pigman, S.M. Partridge et bien d'autres. Les statuts du Club sont déposés officiellement en 1963.

La création du Club Français du Tissu Conjonctif permet rapidement de fédérer l'ensemble des chercheurs s'intéressant à ce nouveau domaine de recherche. Plusieurs réunions nationales et internationales sont organisées dans les années qui suivent. L'idée de Club du Tissu Conjonctif essaime rapidement en Europe, en particulier au Royaume-Uni. En septembre 1967, à l'occasion du 1^{er} Colloque Franco-Britannique organisé par le Club Français du Tissu Conjonctif à l'Institut Pasteur de Paris, est décidée la création d'une Fédération des Clubs Européens du Tissu Conjonctif dont les fondateurs seront les Professeurs Ladislav Robert et John Scott (Manchester). Cette fédération européenne organise sa première réunion au *Trinity College* à Cambridge en juillet 1968.

Parallèlement, les recherches sur le tissu conjonctif continuent à se développer de manière exponentielle. En 1966, Ladislav et Barbara Robert fondent à Paris le premier laboratoire de recherche sur la biochimie du tissu conjonctif. Ce laboratoire déménagera à Créteil en 1972. Il sera une véritable pépinière de jeunes chercheurs dans le domaine du tissu conjonctif. De nombreux laboratoires consacrés à ce domaine sont créés dans toute la France, par exemple, ceux de Monique Adolphe à Paris, Robert Garrone et Daniel

Herbage à Lyon, de Jacques-Paul Borel à Reims, de Jean-Pierre Pujol à Caen, et bien d'autres. Le Club Français du Tissu Conjonctif est malheureusement endeuillé en 1974 par le décès de Barbara Robert. Sa mémoire sera honorée par les conférences « *In memoriam Barbara Robert* » qui seront organisées très régulièrement chaque année jusqu'à nos jours.

La vie du Club Français du Tissu Conjonctif sera marquée par quelques dates importantes : en 1972 un colloque international commémoratif du 10^e anniversaire de sa fondation est organisé à l'Institut Pasteur de Paris. En 1970, la Fédération Européenne des Clubs du Tissu Conjonctif se réunit à Créteil. En 1988, le 25^e anniversaire du Club est célébré dans le grand amphithéâtre du CNRS à Paris, avec un panel prestigieux de conférenciers internationaux.

La progression des connaissances sur le tissu conjonctif, qui devient un domaine complet de recherche en biologie, fait que les clubs deviennent de véritables sociétés savantes avec un nombre de plus en plus importants de membres. Cette évolution est actée en 1982, date à laquelle le Club Français devient officiellement « Société Française du Tissu Conjonctif » (SFTC). Parallèlement, la Fédération Européenne des Clubs du Tissu Conjonctif devient, la même année : « *Federation of the European Connective Tissue Societies* ». En 1992, on assiste à la création de « *l'International Society of Matrix Biology (ISMB)* », à l'initiative du Professeur Michel Van der Rest, ancien Président de la SFTC. L'année 1993 est marquée par la commémoration du 30^e anniversaire de la Société, organisé par le Professeur Jean-Pierre Pujol à l'Université de Caen. Elle est également endeuillée par le décès du Président fondateur, le Professeur Albert Delaunay. En 1994, a lieu la 14^e réunion de la Fédération Européenne des Sociétés du Tissu Conjonctif, réunissant plus de 600 chercheurs à l'École Normale Supérieure de Lyon.

En 1999, la Société est à nouveau endeuillée par le décès du Docteur Suzanne Bazin, autre membre fondateur. En 2008, enfin, ont lieu deux événements importants. Le premier est le changement d'intitulé de la SFTC qui devient « Société Française de Biologie de la Matrice Extracellulaire (SFBMEc) », s'alignant ainsi sur le changement déjà effectué quelques années auparavant par son homologue britannique. Ce changement d'intitulé visait à mieux mettre en évidence l'importance de la matrice extracellulaire dans la régulation des activités cellulaires. Le second est la 3^e réunion en France de la Fédération Européenne des Sociétés du Tissu Conjonctif (« *XXIth FECTS Meeting* »), organisé à la Faculté de Pharmacie de Marseille.

La SFBMEc aujourd'hui

La SFBMEc aujourd'hui a pour objectif de promouvoir et développer les échanges scientifiques entre les laboratoires académiques, industriels et hospitaliers impliqués dans la recherche sur la matrice extracellulaire : structure et fonction de ses constituants, régulation de l'expression des gènes des macromolécules matricielles, interactions entre cellules et matrice extracellulaire et voies de signalisation impliquées, pathologies du tissu conjonctif, biomatériaux, etc. Elle est, par essence, transversale, réunissant fondamentalistes, cliniciens et industriels pour le développement de recherches allant de la paillasse de laboratoire à la clinique. La Société organise ou subventionne de nombreuses réunions et congrès scientifiques visant à encourager les échanges entre ses membres et avec ceux des sociétés européennes du tissu conjonctif ou des sociétés scientifiques apparentées. Elle encourage les jeunes chercheurs de ses laboratoires en attribuant à des doctorants ou des post-doctorants des bourses leur permettant de participer à des congrès internationaux. En 2011, la Société regroupe environ 200 à 250 membres, scientifiques, médecins, pharmaciens, dentistes, vétérinaires provenant de disciplines très différentes : Biochimie, Biologie Cellulaire, Biologie Moléculaire, Biophysique mais aussi des spécialités médicales et chirurgicales de tout domaine. Ses principaux centres d'intérêt en pathologie sont la Cancérologie, la Dermatologie, la Rhumatologie, la Cardiologie, l'Hépatologie, la Biologie du développement, etc. Elle est implantée dans toute la France avec plus d'une vingtaine de laboratoires présents dans tous les grands centres universitaires, dont les membres participent régulièrement à ses activités.

Conclusions et perspectives

Il apparaît clairement que de plus en plus de domaines biologiques et physiopathologiques sont concernés par la matrice extracellulaire. Le risque est donc que, en raison même de son succès, la recherche sur le tissu conjonctif soit victime d'une perte de visibilité en tant que discipline, ce qui pourrait conduire à une dilution des efforts de recherche. La stratégie de la Société est donc de mieux faire connaître ses activités dans la communauté scientifique et surtout de mener une politique incitative très forte vers les jeunes chercheurs des laboratoires, en les incitant à rejoindre ses rangs. L'intérêt pour la matrice extracellulaire reste en effet très grand, avec plus de 48 000 publications indexées sous ce

mot-clé dans PUBMED entre 1999 et 2010. Son intérêt se manifeste aussi par le nombre important de jeunes chercheurs qui viennent participer aux *Gordon Research Conferences* organisées chaque année dans des domaines de recherche spécialisés : collagènes, protéoglycanes, métalloprotéinases matricielles, etc.

Au total, peu de domaines de recherche en biologie se sont développés aussi vite en un temps aussi court. Les pionniers fondateurs du Club Français du Tissu Conjonctif en 1962 n'imaginaient sans doute pas les extraordinaires progrès que leur discipline allait connaître dans les 50 années suivantes.

Du Club Français du Tissu Conjonctif à la Société Française de Biologie de la Matrice Extracellulaire, les membres de la Société ont intégré les avancées majeures liées aux développements techniques, notamment en biologie moléculaire, en imagerie cellulaire et tissulaire, en modélisation moléculaire, etc., qui ont permis un développement considérable des connaissances. Grâce aux ouvertures qu'elle a menées sur l'Europe d'abord, sur le monde ensuite, la SFBMEc fait partie d'un réseau international de sociétés savantes interagissant fortement entre elles. Ces éléments constituent des atouts majeurs qui lui permettent d'avancer sereinement vers son centenaire.

Remerciements

Les auteurs remercient très vivement M.M. Ladislas Robert, Robert Garrone et Daniel Herbage pour les documents qu'ils ont bien voulu leur confier.

Références

- Balazs E.A., Chemistry and Molecular Biology of the Intercellular Matrix. 1970, Academic Press, New-York, vol. 2.
- Bichat M.F.X., Traité des membranes en général et de diverses membranes en particulier. 1799, Richard Caillé et Ravier, Paris.
- Birkedal-Hansen H., From tadpole collagenase to a family of matrix metalloproteinases. *J Oral Pathol*, 1988, 17, 445–451.
- de Bordeu T., Recherche sur le tissu muqueux, ou l'organe cellulaire, et sur quelques maladies de la poitrine. 1767, Didot Le Jeune, Paris.
- Garrone R., Exposito J.Y., Franc J.M., Franc S., Humbert-David N., Qin L., Tillet E., Phylogénèse de la matrice extracellulaire. *CR Acad Soc Biol Fil*, 1993, 187, 114–123.
- Gross J., Collagen. *Sci Am*, 1961, 204, 121–130.

- Gross R., Lapière C.M., Collagenolytic activity in amphibian tissues: a tissue culture assay. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1962, 48, 1014–1022.
- Hynes R.O., Integrins: a family of cell surface receptors. *Cell*, 1987, 48, 549–554.
- Hynes R.O., Destree A.T., Mautner V.M., Ali I.U., Synthesis, secretion, and attachment of LETS glycoprotein in normal and transformed cells. *J Supramol Struct*, 1977, 7, 397–408.
- Kefalides N.A., A collagen of an unusual composition and a glycoprotein isolated from canine glomerular basement membrane. *Biochem Biophys Res Commun*, 1966, 22, 26–32.
- Meyer K., Chaffee E., The mucopolysaccharides of skin. *J Biol Chem*, 1941, 138, 491–499.
- Meyer K., Palmer J.W., The polysaccharides of the vitreous humor. *J Biol Chem*, 1934, 107, 629–634.
- Meyer K., Smyth E.M., On glycoproteins. VI. The preparation of chondroitinsulfuric acid. *J Biol Chem*, 1937, 11, 507–510.
- Meyer K., Obi G.L., Chaffee E., Dawson M.H., The hydrolysis of hyaluronic acid by bacterial enzymes. *J Exp Med*, 1940, 7, 137–146.
- Meyer K., Linker A., Davidson E.A., Weissmann B., The mucopolysaccharides of bovine cornea. *J Biol Chem*, 1953, 205, 611–616.
- Muir H., The nature of the link between protein and carbohydrate of a chondroitin sulphate complex from hyaline cartilage. *Biochem J*, 1958, 69, 195–204.
- Müller J., Handbuch der Physiologie des Menschen. In Hölsher J. (Ed.), 1838, Coblens.
- Nageotte J., L'organisation de la matière dans ses rapports avec la vie, 1922, Alcan, Paris.
- Okhubo H., Vogeli G., Mudryj M., Avvedimento V.E., Sullivan M., Pastan I., de Crombrughe B., Isolation and characterization of overlapping genomic clones covering the chicken alpha 2 (type I) collagen gene. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1980, 77, 7059–7063.
- Partridge S.M., Elsdon D.F., Thomas J., Constitution of the cross-linkages in elastin. *Nature*, 1963, 197, 1297–1298.
- Prockop D.J., Kivirikko K.I., Tuderman L., Guzman N.A., The biosynthesis of collagen and its disorders (first of two parts). *N Engl J Med*, 1979a, 301, 13–23.
- Prockop D.J., Kivirikko K.I., Tuderman L., Guzman N.A., The biosynthesis of collagen and its disorders (second of two parts). *N Engl J Med*, 1979b, 301, 77–85.
- Ramachandran G.N., Structure of collagen. *Nature*, 1956, 177, 710–711.
- Ramachandran G.N., Kartha G., Structure of collagen. *Nature*, 1955, 176, 593–595.
- Ramachandran G.N., Sasisekharan V., Structure of collagen. *Nature*, 1961, 190, 1004–1005.
- Ranvier L., Des lésions du tissu conjonctif lâche (tissu cellulaire) dans l'œdème. *CR Acad Sci*, 1871, 73, 124–126.
- Robert L., Payrau P., Pouliquen Y., Parlebas J., Robert B., Role of a structural glycoprotein of corneal stroma in transplantation immunity. *Nature*, 1965, 207, 383–385.
- Robert B., Robert L., Robert A.M., Elastine, élastase et artériosclérose. *Pathol Biol (Paris)*, 1974, 22, 661–669.
- Rojkind M., Connective Tissue in Health and Diseases. 1990, CRC Press, Boca Raton, FL.
- Ruoslathi E., Pierschbacher M.D., New perspectives in cell adhesion: RGD and integrins. *Science*, 1987, 238, 491–497.
- Schwann T., Mikroskopische Untersuchungen über die Uebereinstimmung in der Struktur und dem Wachstum der Tiere und Pflanzen. In Reimer G.E. (Ed.), 1839, Berlin.
- Shatton J., Schubert M., Isolation of mucoprotein from cartilage. *J Biol Chem*, 1954, 211, 565–573.
- Virchow R., Die Cellular Pathologie in ihrer Begründung auf Physiologische und Pathologische Gewebelehre. In Hirschwald A. (Ed.), 1858, Berlin.