

Échange d'informations entre cellules et matrice extracellulaire Influence du vieillissement

Jacqueline Labat-Robert

Laboratoire de Recherche Ophtalmologique, Hôtel-Dieu, Université Paris 5, 1 place du Parvis Notre-Dame, 75004 Paris, France

Auteur correspondant : Jacqueline Labat-Robert, lrobert5@wanadoo.fr

Reçu le 18 janvier 2012

Résumé – Depuis plusieurs années, nous sommes concernés par le vieillissement des populations et les maladies qui l'accompagnent. Nombre de ces dernières concernent les tissus conjonctifs. C'est ce qui motive notre intérêt pour l'étude du comportement de la matrice et des récepteurs au cours du vieillissement. Nous avons suivi l'évolution de la fibronectine, de son principal récepteur au cours du vieillissement chronique mais aussi au cours du vieillissement photo-induit. La fibronectine est souvent fragmentée au cours de ces maladies. Ses fragments possèdent des propriétés dont la molécule mère est dépourvue (matricryptines). Ceci a ouvert un nouveau champ d'investigation prometteur. La récente découverte de l'élasticité de la fibronectine ouvre aussi de nouvelles perspectives dans le dialogue cellules-matrice.

Mots clés : Vieillesse / fibronectine / intégrines / matricryptines / pathologies du vieillissement

Abstract – Information exchanges between cells and extracellular matrix. Influence of aging.

Our interest, since a number of years, has focalized on the worldwide rapid expansion of the aging population, accompanied by a progressive increase of age-related pathologies. Most of these concern connective tissues, that are rich in extracellular matrix (ECM), such as osteoarticular, cardiovascular and pulmonary diseases. Therefore age-related modifications of connective tissues become of increasing importance for the understanding of these diseases. In this article, we shall recapitulate some of our (and others') experiments on fibronectin, an important matrix glycoprotein mediating cell-matrix interactions. We studied the effect of age on fibronectin biosynthesis and also the effect of UV-radiation. Both conditions, age and radiation, produce a significant increase of fibronectin biosynthesis. Some results, when *in vitro* aging of skin fibroblasts was studied, exhibited also a passage-dependent regulation of fibronectin biosynthesis. A few studies, quoted in this review, were reported about the effect of age on integrin expression and function. An important finding was that novel biological fragments of fibronectin have proteolytic activities, pro-inflammatory activity in articular tissues, enhance malignant transformation as well as other activities. Proteolytic activity also increases with age-dependent increase of fibronectin fragmentation. This process exhibits positive feedback properties, forming a vicious circle, possibly important for the age-dependent aggravation of connective tissue diseases. Besides these observations, the recent demonstration of fibronectin elasticity suggests its implication in novel biological regulation as for instance mechano-transduction.

Key words: Aging / fibronectin / integrins / matricryptins / age-related diseases

Introduction

La plupart des sociétés occidentales sont concernées par l'augmentation continue du vieillissement des populations. Dès 1946, l'INSEE a entrepris une étude en France Métropolitaine sur l'accroissement des populations en fonction de l'âge et a pu établir que de 60 ans à 85 ans et plus, le nombre de personnes augmente dans chaque tranche d'âge, mais que cette augmentation est proportionnellement plus importante pour les tranches d'âge les plus élevées (au-delà de 80 ans). Selon des statistiques récentes, l'espérance de vie augmente d'une manière persistante de trois mois chaque année, de telle sorte qu'en 2015, en France, 10 % de la population auront plus de 75 ans. Cette tendance se retrouve au niveau de la population mondiale. En 2025, 14 % de la population mondiale (1,2 milliards) auront plus de 60 ans. En 1950, cette proportion n'était que de 8 %. Les individus de 80 ans et plus augmenteront de 13 à 137 millions ($\times 10$). L'INED a évalué le nombre de centenaires en France de 1900 à nos jours (Vallin & Mélé, 2001 ; Blanpain, 2010). En 1900, ce nombre était de 100, en 1950 de 200, pour augmenter à 977 en 1960 et atteindre en 2011 le chiffre de 16 269. Une extrapolation vers 2060 fait espérer un chiffre de 198 645, quoique l'émergence de nouvelles pathologies (obésité notamment) puisse faire revoir les chiffres à la baisse. Il existe dans le monde une catégorie de « super-centenaires », c'est-à-dire de personnes ayant dépassé 110 ans. Leur nombre est estimé dans le monde à environ 350–450 individus (Motta *et al.*, 2010). En France métropolitaine, ces super-centenaires sont toutes des femmes; la doyenne des Français a actuellement 114 ans. Aucun homme n'a dépassé 110 ans.

Le vieillissement des populations s'accompagne de maladies dites « pathologies associées », qui concernent pour la plupart les tissus conjonctifs : le cartilage, les os, les parois vasculaires et pulmonaires. Il ne faut pas négliger le vieillissement de la peau et son amincissement qui la rend vulnérable.

C'est dans ce contexte que nous nous intéressons aux relations cellules-matrice extracellulaire, au dialogue qui existe entre ces composants des tissus conjonctifs. En effet, loin d'être un support inerte pour les cellules, la matrice extracellulaire est une zone dynamique, d'une grande complexité structurale. Elle fournit aux cellules qui la synthétisent *via* les intégrines, les principaux récepteurs, des signaux qui contrôlent leur forme, leur migration, leur prolifération, leur différenciation et leur survie.

Le programme de biosynthèse de la matrice extracellulaire varie au cours du temps, en particulier durant le développement, pour se maintenir en équilibre

pendant l'homéostasie tissulaire de la maturité. Il peut varier dans des états pathologiques ainsi que lors du vieillissement. Il peut y avoir des variations quantitatives mais aussi qualitatives.

Les composants de la matrice appartiennent à plusieurs familles de macromolécules: les collagènes, l'élastine, des glycoconjugués (hyaluronane et protéoglycanes) et une famille de glycoprotéines parmi lesquelles la fibronectine.

Les glycoprotéines de la matrice : un exemple, la fibronectine

De même que les autres représentants de cette famille, la fibronectine, glycoprotéine ubiquitaire, de haut poids moléculaire, est formée de sous-unités d'environ 250 kDa (deux dans cet exemple), dont les longues chaînes peptidiques résultent de la juxtaposition de modules plus ou moins homologues, qui sont rassemblés en domaines de structure et de fonction le plus souvent autonomes.

La fibronectine (Hynes, 1990) possède de multiples domaines, formés de trois types d'homologies I, II et III. Les modules I et II sont des modules compacts présentant des liaisons disulfures. Les modules III qui représentent plus de la moitié de la molécule n'ont pas de ponts disulfures et leur structure est plus similaire à celle de domaines Ig (Hynes, 1999). Les domaines possèdent des sites de liaison pour d'autres composants de la matrice : un site de liaison avec le collagène, avec des protéoglycanes, ce qui permet d'entrevoir un rôle dans l'organisation de la matrice. La fibronectine contient également des sites qui lui permettent de se lier avec elle-même (multimérisation), de former des fibrilles pour la conformation tissulaire, d'interagir avec les bactéries, d'où un rôle dans les infections, et avec la fibrine, d'où un rôle dans la cicatrisation.

Il existe une forme soluble de la fibronectine ; présente dans le plasma, elle est synthétisée par le foie.

Une forme insoluble est présente dans les tissus, synthétisée localement, qui édifie des fibrilles et orchestre l'assemblage de la matrice (Wierzbicka-Patynowski & Schwarzbauer, 2003 ; Schwarzbauer & De Simone, 2012). Il est à noter que l'on a signalé la présence de fibronectine soluble dans la matrice extracellulaire (Moretti *et al.*, 2007).

Il existe dans l'homologie de type III₁₀ de la fibronectine une séquence d'acides aminés R-G-D qui lui permet de se lier avec les surfaces cellulaires (Ruoslahti & Pierschbacher, 1986). Pour que cette association avec les surfaces cellulaires puisse se réaliser parfaitement, la présence dans l'homologie de type III₉ d'une

séquence d'aminoacides dite de synergie (P-H-S-R-N) est nécessaire.

Toutes les fibronectines proviennent d'un seul gène par épissage alternatif du premier transcrit. Cet épissage a lieu dans trois régions : deux se trouvent dans les homologues de type III, EIIIA et EIIIB, qui sont incluses ou non lors de l'épissage, EIIIB entre III₇ et III₈ et EIIIA entre les homologues III₁₁ et III₁₂ ; elles peuvent introduire des sites de liaison avec des intégrines, comme par exemple avec les intégrines $\alpha 9\beta 1$ et $\alpha 4\beta 1$ (Liao *et al.*, 2002 ; Schinde *et al.*, 2008). Une troisième région, différente, dite IIIC, se situe entre les homologues III₁₄ et III₁₅ (Schwarzbauer *et al.*, 1983 ; Kornbliht *et al.*, 1984), où cette fois l'exon peut être inclus en entier ou subdivisé, donnant naissance à différents variants de fibronectine et générant de nouveaux sites de liaison avec les surfaces cellulaires, comme les séquences L-D-V et R-E-D-V (Guan & Hynes, 1960). La présence de ces exons peut ainsi introduire des sites de liaison avec les cellules différents de la liaison R-G-D. La fibronectine plasmatique ne contient jamais les séquences EIIIA ni EIIIB. Il existe une dizaine d'isoformes de fibronectine.

Les intégrines

Ce sont les principaux récepteurs cellulaires des protéines de la matrice, qui transmettent les signaux d'une manière bidirectionnelle à travers la membrane plasmique (Hynes, 2002, 2004). Ce sont des hétérodimères de sous-unités α (on en connaît 18) et β (8 ont été décrites), associées de façon non covalente, dont on a décrit vingt-quatre représentants pouvant se lier à différents ligands (Hynes, 2002 ; Barczyk *et al.*, 2010). C'est l'association $\alpha\beta$ qui va donner sa spécificité à une intégrine. Chaque sous-unité possède une hélice transmembranaire, un très court domaine cytoplasmique, une large portion extracellulaire formée de domaines reliés par des liens flexibles.

Les sous-unités α consistent en 4 ou 5 domaines extracellulaires : une tête ou hélice β comprenant 7 segments suivis de 3 régions *Immunoglobuline-like*. Sur les 18 sous-unités α connues, 9 possèdent un domaine I, qui est le site principal d'interaction avec le ligand et qui contient également un site MIDAS (*metal-ion-dependent-site*) pour les cations divalents ; ce domaine est inséré entre les segments 2 et 3 de l'hélice- β .

Les chaînes β possèdent 7 domaines : un domaine βI inséré dans un domaine hybride, inséré lui-même dans un domaine PSI (plexine-sémaphorine-intégrine), suivi par 4 modules EGF riches en cystéine. Le domaine βI est homologue au domaine αI .

Lorsque l'intégrine ne contient pas de domaine αI , les ligands se fixent dans un sillon à l'interface des chaînes α et β .

Les parties cytoplasmiques des chaînes β possèdent deux motifs NPXY dont l'un, le plus proche de l'hélice transmembranaire, se lie au domaine « *phosphotyrosine-binding* » (PTB) de la taline (Wegener & Campbell, 2008) tandis que le second se lie avec la kindline (Moser *et al.*, 2008), deux protéines essentielles pour l'activation des intégrines dans le cadre de l'activation « *inside-out* ».

Les intégrines sont réparties dans la membrane cellulaire sous une forme latente. Elles doivent être activées pour devenir opérationnelles. Ceci se passe lors de l'approche avec le ligand. Il se produit un changement de conformation des intégrines qui augmente l'affinité pour leur ligand, suivi de leur regroupement, puis de leur liaison avec le cytosquelette qui se réorganise et il y a induction de la signalisation « *outside-in* » et déclenchement d'une cascade de signalisations impliquant de nombreuses kinases.

Toutes les intégrines ne reconnaissent pas la séquence R-G-D, seules 8 sur 24 le font. Les intégrines qui reconnaissent par exemple les collagènes reconnaissent une séquence en triple hélice : GFOGER. En général, il n'y a pas de spécificité cellulaire pour les intégrines, bien qu'elle ait été constatée pour certaines, entre plaquettes et mégacaryocytes et $\alpha IIb\beta 3$, leucocytes et $\alpha X\beta 2$, $\alpha L\beta 2$ et $\alpha M\beta 2$, et enfin cellules épithéliales et $\alpha 6\beta 4$.

Matrice extracellulaire et vieillissement

Nous avons étudié la synthèse de la fibronectine en culture de cellules selon le modèle de Hayflick, considéré comme un modèle de vieillissement *in vitro*, et évalué parallèlement la synthèse de la fibronectine et la teneur en ARNm correspondant. Nous avons pu montrer que la synthèse de la fibronectine augmente en fonction du nombre de doublements des populations cellulaires et de cette teneur en ARNm (Rasoamantena *et al.*, 1994).

Cette étude nous a conduits à évaluer la teneur en fibronectine et celle de son ARNm dans la peau de souris d'âges différents. Là encore, nous avons pu montrer une augmentation exponentielle de la teneur en fibronectine et de son ARNm en fonction de l'âge des animaux (Boyer *et al.*, 1991). Nous avons suivi également l'effet de l'âge chronologique sur l'activité protéasique de type élastase dans la peau de souris albinos *hairless* (Labat-Robert *et al.*, 2000). Le vieillissement est accompagné d'une augmentation lente de l'activité endopeptidasique de type élastase

dans la peau de ces animaux jusqu'à 10–15 mois, rapide après 15 mois (Labat-Robert *et al.*, 2000). Chez une souris très âgée, édentée, nourrie au biberon, la teneur en fibronectine était significativement élevée, et la présence de fragments de fibronectine a pu être détectée, ce que nous avons corrélé à l'augmentation cette fois d'une sérine-protéase dans les tissus. Parmi les sérine-protéases qui peuvent dégrader la fibronectine et contribuer au remodelage des tissus, on trouve la plasmine (Smith & Marshall, 2010), l'élastase des neutrophiles, la cathepsine G (Cawton & Young, 2010).

L'exposition de la peau aux rayons UV (A ou B) induit des changements comparables à ceux d'un vieillissement accéléré. Nous avons pu le vérifier au cours d'une étude sur des souris *hairless* soumises à des rayons UV A et B à des doses sous-érythémales. Là encore, nous avons pu observer une augmentation de la synthèse de la fibronectine dans la peau de ces souris, corrélée à l'augmentation de l'ARNm responsable. Au cours de ces expériences, nous avons pu mettre en évidence l'augmentation d'une enzyme de type élastase. L'EDTA, inhibiteur des métalloprotéases, pouvait inhiber plus de 90 % de l'activité endopeptidasique des peaux non irradiées et le PMSF, inhibiteur des sérine-protéases, seulement 11 %. Dans le cas de peaux irradiées avec les UVA, les résultats étaient très similaires et la présence de fragments de fibronectine, mise en évidence par *immunoblotting* dans la peau de ces souris, laissait pressentir non seulement des changements quantitatifs mais également qualitatifs.

Récepteurs, intégrines et vieillissement

Si la baisse des récepteurs au cours du vieillissement a été montrée par Roth (1995) et leur découplage dans le cas de l'élastine (Robert, 1998), peu d'études ont été réalisées dans le cadre des intégrines. Un travail mené par l'équipe de Goldstein à Little Rock (Arkansas) avec l' $\alpha 5 \beta 1$ a montré que les cellules normales sénescents expriment moins d'intégrines (50 %) que les cellules jeunes normales (Hu *et al.*, 1996). Le polypeptide $\alpha 5$ était diminué, ce qui pouvait être attribué soit à une traduction défectueuse, soit à un taux d'ARNm non fonctionnel, puisque, dans ces cellules, un taux d'ARNm plus élevé et un renouvellement du polypeptide non modifié ont été observés. À la surface des cellules sénescents, le polypeptide $\alpha 5$ est apparu moins accessible aux anticorps monoclonaux, ce qui suggère une séquestration de cette sous-unité qui pourrait affecter la liaison avec le ligand. Au cours du vieillissement, le taux de la sous-unité $\beta 1$ s'est révélé stable, cependant elle est synthétisée sous une forme non mature. C'est

cette maturation, le passage à la forme adulte, qui est ralenti dans les cellules sénescents, aboutissant à une forme immature du dimère moins efficiente de l'intégrine. Enfin, les cellules sénescents montrent une capacité réduite à assurer l'adhésion des cellules à la fibronectine et elles prolifèrent moins bien que les cellules jeunes.

Les matricryptines

Au cours du vieillissement chronologique, nous avons pu observer non seulement une augmentation de la teneur en fibronectine des tissus, mais aussi une augmentation de certaines activités enzymatiques. À cause de sa structure, la fibronectine est très sensible à l'attaque par les protéases.

Dans les années 1990, l'équipe de V. Keil-Dlouha, à l'Institut Pasteur de Paris, a traité la fibronectine par la cathepsine D. Des fragments ont été obtenus dotés d'activités que la molécule mère ne possédait pas (Imhoff *et al.*, 1990 ; Keil-Dlouha *et al.*, 1990 ; Planchenault *et al.*, 1990 ; Emod *et al.*, 1990). Un des fragments contenait une protéinase latente qui, après activation, clivait la gélatine et la fibronectine. La gélatinase purifiée était un segment de 35 kDa, provenant de la partie N-terminale de la molécule, qui présentait une activité de fibronectinase. Un autre fragment de 27 kDa issu du début de la partie centrale de la molécule montrait une activité de collagénase. Enfin, un fragment de 25 kDa, originaire de la partie proche de la région C-terminale, était capable de cliver la laminine. C'était à notre connaissance la première mise en évidence de fragments de fibronectine ayant des activités que la molécule mère ne possédait pas.

Un nouveau champ de recherche sur la fibronectine a été ouvert dans les années 80 par l'équipe de Barlati qui a montré la présence dans le cryoprécipité de plasmas de patients atteints de diverses néoplasies la présence de facteurs capables d'augmenter la transformation maligne (de Petro *et al.*, 1981 ; Colombi *et al.*, 1983). De tels fragments avaient pour origine l'expression de l'activateur du plasminogène de type urokinase (uPA) du tissu et du plasminogène activateur (tPA) (de Petro *et al.*, 1998). Des fragments définis pourraient servir de marqueurs potentiels dans le cancer. Un peptide de la fibronectine, de 13 amino-acides, contenant le site d'interaction avec le collagène était capable d'inhiber l'invasion et la migration cellulaire (Colombi *et al.*, 2003). Plus récemment, il a été montré que ce peptide inhibait l'invasion tumorale en modulant l'organisation de l'intégrine $\alpha V \beta 3$ et en inactivant la voie de l'ILK (Zoppi *et al.*, 2007).

D'autres fragments de fibronectine doués d'activité biologique ont été mis en évidence à partir du cartilage et du liquide synovial. Ils étaient capables de dégrader le cartilage lui-même, notamment les protéoglycanes, (l'aggrécane) et le collagène. Un fragment de 29 kDa contenant le site d'interaction avec la gélatine était capable d'augmenter les activités gélatinolytiques et collagénolytiques et de provoquer la lyse des protéoglycanes dans des cultures d'explants de cartilage articulaire bovin (Homandberg *et al.*, 1999). L'activation de la protéolyse au cours de l'ostéoarthrose ou de l'arthrite rhumatoïde peut conduire à la fragmentation de la fibronectine. Des taux augmentés de fragments de fibronectine de 30 à 200 kDa ont été trouvés dans le cartilage et le liquide synovial (Xie *et al.*, 1993 ; Homandberg, 1999, 2001, 2002). Un fragment N-terminal de 50 kDa, se liant à la gélatine, et un fragment de 140 kDa de la partie centrale de la molécule ont provoqué la dégradation des protéoglycanes et peuvent également activer la phosphorylation de ERK1/2. L'ensemble des résultats suggère que les fragments de fibronectine peuvent réguler l'expression des MMP-3 et MMP-13 par l'intermédiaire des MAP-kinases (Ding *et al.*, 2008). Les mêmes fragments ont provoqué l'augmentation des MMPs et la destruction du cartilage par l'intermédiaire de la tyrosine kinase riche en proline, le NF- κ B et la protéine kinase C- δ , ce qui permet de mieux comprendre le rôle des fragments de fibronectine dans les dégâts subis par le cartilage (Ding *et al.*, 2009).

Certains fragments de fibronectine peuvent induire la production d'oxyde nitrique (Yasuda *et al.*, 2006).

Des résultats analogues ont été obtenus à propos du parodonte (Huynh *et al.*, 2002 ; Stanley *et al.*, 2008).

Davis *et al.* (2000) ont proposé de donner le nom de matricryptines à ces fragments de fibronectine, doués d'activités propres, dont on pense qu'ils dérivent de la mise en évidence de sites cryptiques dans la molécule de fibronectine. Ils ont permis d'ouvrir un nouveau champ de recherche dans le domaine des tissus conjonctifs, en particulier la mise au point de peptides qui possèdent les propriétés inhibantes des fragments générés (Yi & Ruoslahti, 2001 ; Zoppi *et al.*, 2007). Nous citerons à titre d'exemple l'anastelline, un fragment de 76 acides aminés, III1C, qui dérive de la première répétition de type III de la fibronectine et possède des propriétés anti-métastatiques. L'anastelline se lie à la fibronectine et se polymérise, ce qui donne une superfibronectine; elle se comporte de même avec le fibrinogène. L'injection intrapéritonéale de superfibronectine ou de fibrinogène polymérisé supprime la croissance tumorale chez les souris en raison de l'action anti-angiogénique de l'anastelline et inhibe aussi la formation de

métastases d'une manière plus efficace que l'anastelline. Toutes ces substances contiennent la séquence R-G-D-, se lient avec l' α V β 3 intégrine, inhibent la prolifération cellulaire et provoquent l'apoptose.

La matrice extracellulaire est une structure dynamique qui subit un processus de remodelage constant à cause d'une synthèse altérée ou de la dégradation d'un ou de plusieurs constituants. C'est un réservoir de cytokines, d'enzymes, de cellules et de macromolécules et le dialogue entre cellules et matrice est un dialogue dynamique qui implique l'élasticité de la fibronectine (Hynes, 1999). La fibronectine joue un rôle important, en particulier sous forme de fibrilles, dans les tissus. Ces fibrilles dans la matrice sont élastiques (Ohashi *et al.*, 1999) grâce à la présence des modules de type III, qui représentent plus de la moitié de la molécule et que l'on trouve également dans d'autres molécules de la matrice, dans des récepteurs d'adhésion cellulaire et des récepteurs de cytokines. Des sites de liaison additionnels pourraient ainsi être révélés lors des mouvements de la molécule.

Conclusions

Avec l'augmentation mondiale de la population âgée s'élèvent aussi la fréquence et la gravité des pathologies liées à l'âge. D'où la nécessité d'en comprendre les mécanismes concernant les tissus les plus touchés par ces pathologies : maladies ostéoarticulaires, cardiovasculaires, pulmonaires, sans oublier la peau dont l'amincissement avec l'âge la prédispose aussi à des altérations pathologiques. Parmi les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans ces pathologies, l'interaction entre cellules et matrice extracellulaire et leurs modifications avec l'âge jouent un rôle substantiel. La fibronectine est un acteur important dans ces interactions. Elle participe par l'intermédiaire des intégrines, des récepteurs cellulaires, au dialogue cellules-matrice. Or nous avons montré que la synthèse de la fibronectine augmente avec l'âge. Plusieurs auteurs ont mis en évidence des activités biologiques insoupçonnées exercées par des fragments protéolytiques de la fibronectine. De tels fragments, appelés matricryptines, peuvent exercer des effets nuisibles au niveau de la matrice : activité protéolytique, pro-inflammatoire et même potentialisation de la transformation maligne. Avec l'âge, augmente aussi l'expression de protéases pouvant dégrader la fibronectine et la matrice extracellulaire. On a ainsi mis en évidence tous les éléments d'un cercle vicieux qui s'auto-potentialise avec le vieillissement et qui peut jouer un rôle important dans la genèse des pathologies liées à l'âge.

Références

- Barczyk M., Carracedo S., Gullberg D., Integrins. *Cell Tissue Res*, 2010, 339, 269–280.
- Blanpain N., 15 000 centenaires en 2010 en France, 200 000 en 2060 ? *INSEE Première*. 2010, n° 1319.
- Boyer B., Kern P., Fourtanier A., Labat-Robert J., Age-dependent variations of the biosynthesis of fibronectin and fibrous collagens in mouse skin. *Exp Gerontol*, 1991, 26, 375–383.
- Boyer B., Fourtanier A., Kern P., Labat-Robert J., UVA- and UVB-induced changes in collagen and fibronectin in the skin of hairless mice. *J Photochem Photobiol B; Biol*, 1992, 14, 247–259.
- Cawston T.E., Young D.A., Proteinases involved in matrix turnover during cartilage and bone breakdown. *Cell Tissue Res*, 2010, 339, 221–235.
- Colombi M., Zoppi N., de Petro G., Marchina E., Gardella R., Tavian D., Ferraboli S., Barlati S., Matrix assembly induction and cell migration and invasion inhibition by a 13-amino acid fibronectin peptide. *J Biol Chem*, 2003, 16, 14346–14355.
- Davis G.E., Bayless K.J., Davis M.J., Meininger G.A., Regulation of tissue injury responses by the exposure of matricryptic sites within extracellular matrix molecules. *Amer J Pathol*, 2000, 156, 1489–1498.
- Ding L., Guo D., Homandberg G.A., The cartilage chondrolytic mechanism of fibronectin-fragments involves MAP kinases: comparison of three fragments and native fibronectin. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008, 10, 1253–1262.
- Ding L., Guo D., Homandberg G.A., Fibronectin-fragments mediate matrix metalloproteinases up-regulation and cartilage damage through proline-rich tyrosine kinase 2, c-src, NF- κ B and protein kinase C delta. *Osteoarthritis Cartilage*, 2009, 10, 1378–1382.
- de Petro G., Barlati S., Vatio T., Vaheri A., Transformation-enhancing activity of gelatin-binding fragments of fibronectin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1981, 78, 4965–4969.
- de Petro G., Tavian D., Copeta A., Fortolani N., Giulini S.M., Barlati S., Expression of urokinase-type plasminogen activator (u-PA), u-PA receptor and tissue-type pA messenger RNA in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*, 1998, 58, 2234–2239.
- Emod I., Lafaye P., Planchenault T., Lambert-Vidmar S., Imhoff J.M., Keil-Dlouha V., Potential proteolytic activity of fibronectin: fibronectin laminase and its substrate specificity. *Biol Chem Hoppe-Seyler*, 1990, 371, 117–128.
- Guan J.L., Hynes R.O., Lymphoid cells recognize an alternatively spliced segment of fibronectin *via* the integrin receptor $\alpha 4 \beta 1$. *Cell*, 1990, 60, 53–61.
- Homandberg G.A., Potential regulation of cartilage metabolites in osteoarthritis by fibronectin-fragments. *Front Biosci*, 1999, 4D, 13–30.
- Homandberg G.A., Cartilage damage by matrix degradation products: fibronectin-fragments. *Clin Orthop Relat Res*, 2001, 391S, 100–107.
- Homandberg A., Davis G., Maniglia C., Shridhande A., Cartilage chondrolysis by fibronectin-fragments causes cleavage of aggrecan at the same site as found in osteoarthritic cartilage. *Osteoarthritic Cartilage*, 1997, 6, 450–453.
- Hu Q., Moerman E.J., Goldstein S., Altered expression and regulation of the $\alpha 5 \beta 1$ integrin-fibronectin receptor lead to reduced amounts of functional $\alpha 5 \beta 1$ heterodimer on the plasma membrane of senescent human diploid fibroblasts. *Exp Cell Res*, 1996, 224, 251–263.
- Huynh Q.N., Wang S., Tafolla E., Gansky S.A., Kapila S., Armitage G.C., Kapila Y.L., Specific fibronectin fragments as markers of periodontal disease status. *J Periodontol*, 2002, 73, 1101–1110.
- Hynes R.O., Fibronectins. 1990, Springer-Verlag, New York.
- Hynes R.O., The dynamic dialogue between cells and matrices: implications of fibronectin's elasticity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96, 2588–2590.
- Hynes R.O., Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell*, 2002, 110, 673–687.
- Hynes R.O., The emergence of integrins: a personal and historical perspective. *Matrix Biol*, 2004, 23, 333–340.
- Imhoff J.M., Blondeau X., Planchenault T., Emod I., Keil-Dlouha V., Collagenase activation of latent matrix-degrading proteinases from human plasma fibronectin. *Biol Chem Hoppe Seyler*, 1990, 37, 137–144.
- Keil-Dlouha V., Planchenault T., Imhoff J.M., Emod I., Blondeau X., Lambert-Vidmar S., Proteolytic potential of fibronectin and degradation of extracellular matrix. *Path Biol*, 1990, 38, 993–998.
- Kornblihtt A.R., Vibe-Petersen K., Baralle F.E., Human fibronectin: molecular cloning evidence for two mRNA species differing by an internal segment coding for a structural domain. *EMBO J*, 1984, 3, 221–226.
- Labat-Robert J., Fourtanier A., Boyer-Lafargue B., Robert L., Age dependent increase of elastase-type protease activity in mouse skin. Effect of UV irradiation. *J Photochem Photobiol B; Biol*, 2000, 57, 113–118.
- Liao Y.F., Gotwals P.J., Kotliansky V.E., Sheppard D., Van de Water L., The EIIIA segment of fibronectin is a ligand for integrins $\alpha 9 \beta 1$ and $\alpha 4 \beta 1$ providing a novel mechanism for regulating cell adhesion by alternative splicing. *J Biol Chem*, 2002, 277, 14467–14474.
- Ohashi T., Kiehart D.P., Erickson H.P., Dynamics and elasticity of the fibronectin matrix in living cell culture visualized by fibronectin-green fluorescent protein. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96, 2153–2158.
- Planchenault R.T., Lambert-Vidmar S., Imhoff J.M., Blondeau C., Emod I., Lottspeich F., Keil-Dlouha V., Potential proteolytic activity of human plasma fibronectin: fibronectin gelatinase. *Biol Chem Hoppe Seyler*, 1990, 371, 117–135.

- Moretti F.A., Chauhan A.L., Iaconig A., Porro F., Baralle F.A., Muro A.F., A major fraction of fibronectin present in the extracellular matrix of tissues is plasma derived. *J Biol Chem*, 2007, 282, 28057–28062.
- Moser M., Nieswandt B., Ussar S., Pozgajova M., Fassler R., Kindlin-3 is essential for integrin activation and platelet aggregation. *Nat Med*, 2008, 14, 325–330.
- Motta M., Cardillo E., Vacante M., Malaguarnera M., Supercentenarians: the oldest people in the world. *Indian J Med Res*, 2010, 131, 4–6.
- Rasoamanantena P., Thweatt R., Labat-Robert J., Goldstein S., Altered regulation of fibronectin gene expression in Werner syndrome fibroblasts. *Exp Cell Res*, 1994, 213, 121–127.
- Robert L., Mechanisms of aging of the extracellular matrix: role of the elastin-laminin receptor. *Gerontology*, 1998, 44, 307–317.
- Roth G.S., Change in tissue responsiveness to hormones and neurotransmitters during aging. *Exp Gerontol*, 1995, 30, 361–368.
- Ruoslahti E., Pierschbacher M., RGD, a versatile cell recognition signal. *Cell*, 1986, 44, 517–518.
- Schwarzbauer J.E., Tamkun J.W., Lemischka I.R., Hynes R.O., Three different fibronectin mRNAs arise by alternative splicing within the coding region. *Cell*, 1983, 35, 421–431.
- Schwarzbauer J.E., DeSimone D.W., Fibronectins, their fibrillogenesis, and *in vivo* functions. In Hynes R.O. & Yamada K.M. (Eds.), *Extracellular Matrix Biology*. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2012, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, pp. 149–168.
- Shinde A.V., Bystroff C., Wang C., Vogelesang M.G., Vincent P.A., Hynes R.O., Van de Water L., Identification of the peptide sequence within the EIIIA (EDA) segment of fibronectin that mediate integrin $\alpha 9\beta 1$ -dependent cellular activities. *J Biol Chem*, 2008, 283, 2858–2870.
- Smith H.W., Marshall C.J., Regulation of cell signaling by uPAR. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11, 463–516.
- Stanley C.M., Wang Y., Pal S., Klebe R.J., Harkless L.B., Xu X., Chen Z., Steffensen B., Fibronectin fragmentation is a feature of both periodontal disease sites and diabetic foot and leg wounds and modifies cell behavior. *J Periodontol*, 2008, 79, 861–875.
- Vallin J., Meslée F., Vivre au delà de 100 ans. *Populations et Sociétés*, 2001, 365, 1–4.
- Wegener K.L., Campbell I.D., Transmembrane and cytoplasmic domains in integrin activation and protein-protein interactions. *Mol Membr Biol*, 2008, 25, 376–387.
- Wierzbicka-Patynowski I., Schwarzbauer J.E., The ins and outs of fibronectin matrix assembly. *J Cell Sci*, 2007, 116, 3269–3276.
- Xie D., Homandberg G.A., Fibronectin-fragments bind to and penetrate cartilage tissue resulting in proteinase expression and cartilage damage. *Biochem Biophys Acta*, 1993, 1882, 189–196.
- Yasuda T., Cartilage destruction by matrix degradation products. *Mod Rheumatol*, 2006, 16, 197–205.
- Yi M., Ruoslahti E., A fibronectin fragment inhibits tumor growth, angiogenesis and metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98, 620–624.
- Zoppi N., Ritelli M., Salvi A., Colombi M., Barlati S., The FN13 peptide inhibits human tumor cells invasion through the modulation of $\alpha v\beta 3$ integrin organization and the inactivation of ILK pathway. *Biochem Biophys Acta*, 2007, 1773, 747–763.