Les PRC représentent ainsi des structures d'adhérence originales permettant à la cellule de construire des protrusions stables qui supportent une migration rapide des cellules cancéreuses.
Ces résultats inattendus révèlent que, pour s'adapter à son environnement, la cellule redirige des structures initialement destinées à une autre fonction. Nos résultats indiquent que des PRC pinçant des fibres de collagène sont également retrouvés dans des cellules non-motiles. Il est donc envisageable qu'au delà de favoriser la migration des cellules cancéreuses, les PRC jouent un rôle plus universel dans l'adhérence au substrat. ◊

Frustrated endocytosis supports 3D cell migration

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Roth TF, Porter KR. Yolk protein uptake in theoocyte of the mosquito Aedes aegypti. L. *J Cell Biol* 1964 ; 20 : 313-32.
2. McMahon HT, Boucrot E. Molecular mechanism and physiological functions of clathrin-mediated endocytosis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011 ; 12 : 517-33.
3. Bretscher MS. Getting membrane flow and the cytoskeleton to cooperate in moving cells. *Cell* 1996 ; 87 : 601-6.
4. Howes MT, Kirkham M, Riches J, *et al.* Clathrin-independent carriers form a high capacity endocytic sorting system at the leading edge of migrating cells. *J Cell Biol* 2010 ; 190 : 675-91.
5. Montagnac G, Meas-Yedid V, Irondelle M, *et al.* alphaTAT1 catalyses microtubule acetylation at clathrin-coated pits. *Nature* 2013 ; 502 : 567-70.
6. Goud B, Louvard D. Mettre la cellule au coeur de la recherche contre le cancer. *Med Sci (Paris)* 2018 ; 34 : 63-71.
7. Friedl P, Alexander S. Cancer invasion and the microenvironment: plasticity and reciprocity. *Cell* 2011 ; 147 : 992-1009.
8. Montagnac G, Chavrier P. Quand les microtubules rencontrent les puits recouverts de clathrine et permettent aux cellules de tenir le cap. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 130-3.
9. Elkhatib N, Bresteau E, Baschieri F, *et al.* Tubular clathrin/AP-2 lattices pinch collagen fibers to support 3D cell migration. *Science* 2017 ; 356 : eaal4713.
10. Doyle A D, Carvajal N, Jin A, *et al.* Local 3D matrix microenvironment regulated cell migration through spatiotemporal dynamics of contractility-dependent adhesions. *Nat Commun* 2015 ; 6 : 8720.

NOUVELLE

Progéniteurs adipeux, myofibroblastes et fibrose

Il suffira d'un cil ?

Nicole Arrighi, Christian Dani, Pascal Peraldi

Université Côte d'Azur, CNRS UMR7277, Inserm U1091, Institut de biologie de Valrose, 28, avenue de Valombrose, 06107 Nice Cedex 2, France.
peraldi@unice.fr

> Les myofibroblastes sont des cellules impliquées dans la réparation tissulaire. Par leurs capacités à secréter des protéines de la matrice extracellulaire (telles que le collagène) et grâce à leurs propriétés contractiles liées à l'expression de α-SMA (α-actine du muscle lisse), elles participent à la cicatrisation [1].
En conditions physiologiques, les myofibroblastes disparaissent quand la plaie est consolidée et seule la cicatrice reste apparente. Cependant, dans des situations pathologiques, souvent associées à un état d'inflammation chronique, les myofibroblastes persistent et continuent de produire de la matrice extracellulaire. Ce processus, appelé fibrose, perturbe l'homéostasie et le fonctionnement des tissus pouvant conduire à des situations graves, voire au décès du patient.
Les myofibroblastes sont des cellules particulières. Il en existe plusieurs types qui produisent des protéines de la matrice extracellulaire de façon différente. Tous les myofibroblastes ne proviennent pas d'un même précurseur : selon le tissu affecté, ils peuvent dériver de fibroblastes locaux, ou provenir de cellules épithéliales ayant subi une transition épithélio-mésenchymateuse, ou même être générés à partir de progéniteurs adipeux (PA).
Les PA sont localisés dans le tissu adipeux, mais également dans d'autres tissus tels que les muscles. Leur capacité à former des myofibroblastes dans les muscles et le tissu adipeux peut avoir des conséquences biologiques. En effet, l'inflammation modérée chronique observée chez les personnes obèses est à l'origine d'une fibrose dans le tissu adipeux, qui serait en partie responsable de l'état de résistance à l'insuline de ces patients [2]. Dans la myopathie de Duchenne, l'inflammation chronique des tissus musculaires provoque un envahissement par les myofibroblastes et la déstructuration du muscle.

Les myofibroblastes ciliés issus des progéniteurs adipeux

Notre laboratoire s'intéresse depuis plusieurs années à la caractérisation et à l'étude de la différenciation des PA [3]. Récemment, nous avons mis en évidence la fonction du cil primaire dans la diffé-

m/s n° 6-7, vol. 34, juin-juillet 2018
https://doi.org/10.1051/medsci/20183406010

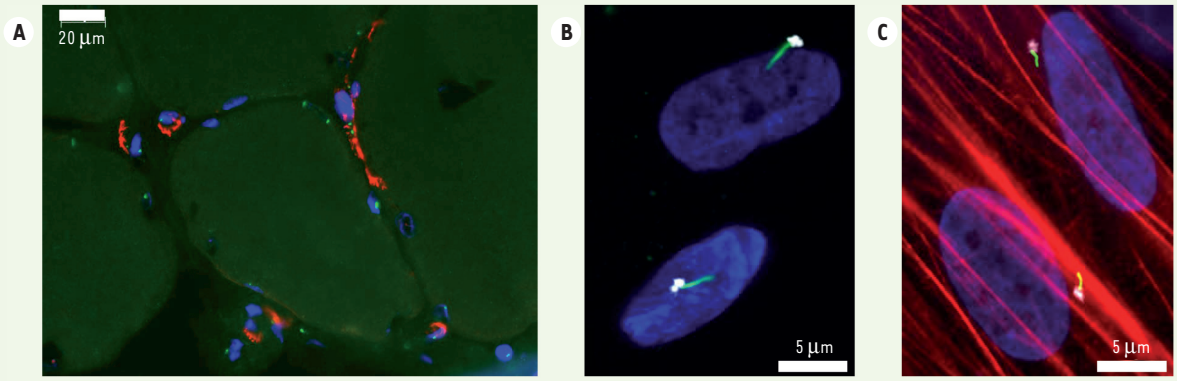

Figure 1. ***Les myofibroblastes sont ciliés* in vivo *et* in vitro. *A.*** Coupe transversale de muscle dystrophique et marquages immunocytochimiques. La tubuline acétylée marque l'axonème du cil primaire (points verts) et l'α-actine du muscle lisse (α-SMA, en rouge) révèle les myofibroblastes. Les noyaux sont colorés par le Hoechst 33258 en bleu. ***B.*** *In vitro*, les progéniteurs adipeux présentent un cil primaire (en vert) qui s'allonge à partir du corps basal, révélé par la péricentrine (en gris). ***C.*** En présence de TGF-β1 (*transforming growth factor-β1*), les cellules se différencient en myofibroblastes (α-SMA en rouge) et la taille du cil primaire est réduite.

renciation adipocytaire des PA [4, 5]. Le cil primaire est une organelle en forme d'antenne, qui est présent dans la quasi totalité des cellules de mammifères [6] (➜). Brièvement, le cil est formé d'un corps basal et d'un axonème composé de 9 doublets de microtubules [7]. Le cil a plusieurs fonctions. C'est un mécanorécepteur dans les cellules rénales, tandis qu'il porte les photorécepteurs dans les bâtonnets et les cônes de la rétine. De par son importance biologique, les mutations de protéines impliquées dans la structure et la fonction du cil primaire sont responsables de ciliopathies, qui regroupent des syndromes variables comme la cécité et l'obésité [8, 9] (➜). L'intérêt pour le cil primaire a été stimulé par la découverte de son rôle majeur dans le contrôle des voies de signalisation d'Hedgehog[1] et du TGF-β1 (*transforming growth factor* β1). Il est intéressant de noter que ces deux morphogènes, et tout particulièrement le TGF-β1, sont connus pour induire la différenciation myofibroblastique.

(➜) Voir l'Éditorial de M. Bornens, *m/s* n° 11, novembre 2014, page 935 et l'ensemble des Synthèses de ce numéro thématique *Cils primaires et ciliopathies*

(➜) Voir la Synthèse de K. Chennen *et al. m/s* n° 11, novembre 2014, page 1034

Nous avons étudié la fonction du cil primaire dans la différenciation des PA en myofibroblastes [10]. Nous avons observé que, dans les muscles de patients atteints de myopathie de Duchenne, un grand nombre de cellules étaient ciliées et, parmi celles-ci, les myofibroblastes *(Figure 1A)*. Pour étudier la fonction de ce cil, nous avons analysé *in vitro* la différenciation de deux types de PA isolés soit de tissu adipeux, soit de muscles. Dans les deux cas, la différenciation des PA en myofibroblastes, induite par le TGF-β1, a été associée à un raccourcissement du cil primaire, qui conserve cependant ses propriétés de signalisation cellulaire *(Figure 1B et 1C)*. La cause et la fonction de cette diminution de taille restent actuellement inconnues.

Le cil primaire du myofibroblaste : pilier de la fibrose

Le cil joue-t-il un rôle crucial dans la différenciation des PA en myofibroblastes ? Nous avons « décilié » les PA par une approche pharmacologique (grâce à une molécule appelée HPI-4[2] ou ciliobrévine A) et par une technique de biologie moléculaire en utilisant des ARN interférents dirigés contre Kif3a (*kinesin family member 3A*), une protéine indispensable à la structure du cil primaire. Grâce à plusieurs techniques (immunofluorescence, RT-PCR [*reverse transcription-polymerase chain reaction*] quantitative, tri cellulaire, *western-blot*), nous avons pu montrer que les PA « déciliés » perdaient leur capacité à se différencier en myofibroblastes. Le cil primaire apparaît donc non seulement comme un élément nécessaire à la différenciation des PA en myofibroblastes, mais est également indispensable pour le maintien du phénotype différencié. Une « déciliation » des myofibroblastes induit, en effet, une diminution de l'expression des marqueurs myofibroblastiques *(Figure 2)*.

D'un point de vue mécanistique, nous avons observé que dans les PA, la voie de signalisation du TGF-β1 dépendait du cil primaire. Dans les cellules « déciliées » le TGF-β1 perd, en effet, sa capacité à induire la phosphorylation des facteurs de transcription Smad et leur translocation nucléaire, des évènements nécessaires à la différenciation en myofibroblaste.

Ces résultats soulignent le rôle primordial du cil primaire dans la différenciation et

[1] La voie de signalisation Hedgehog intervient dans la mise en place des organes durant le développement embryonnaire.

[2] HPI-4 : *2,4-dichloro-a-(3,4-dihydro-4-oxo-2(1H)-quinazolinylidene)-β-oxo-benzenepropanenitrile.*

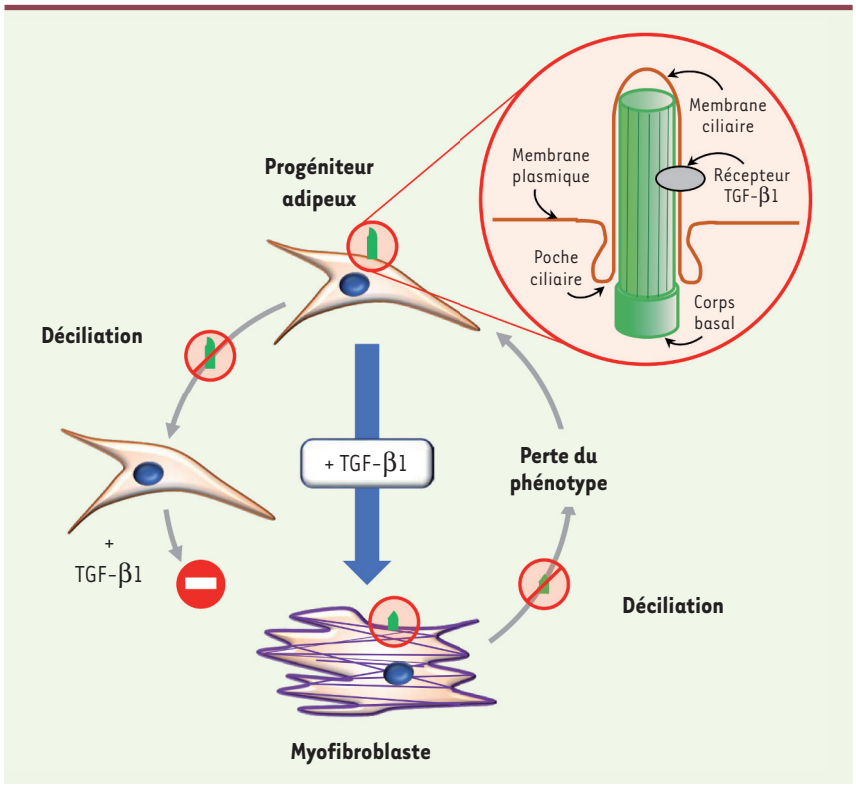

Figure 2. ***Le rôle du cil primaire dans la différenciation fibrogénique induite par le TGF-β1.*** Le TGF-β1 (*transforming growth factor-β1*) induit la différenciation des progéniteurs adipeux en myofibroblastes. La perte du cil (ou déciliation) empêche cette différenciation, et la « déciliation » du myofibroblaste conduit à la perte du phénotype.

le maintien des myofibroblastes obtenus à partir de PA humains. Le cil primaire peut-il donc être considéré comme une cible thérapeutique potentielle pour le traitement de la fibrose ? Cette question est d'autant plus pertinente que le cil primaire contrôle également les voies de signalisation Hedgehog, Wnt et PDGF (*platelet-derived growth factor*), qui sont des molécules à fort potentiel fibrotique. Des approches thérapeutiques affectant spécifiquement ces molécules sont d'ailleurs proposées pour le traitement de la fibrose. Théoriquement, le cil pourrait également être une cible thérapeutique. Il a récemment été observé que la délétion du cil primaire, dans les muscles de souris modèles de la myopathie de Duchenne, augmente la régénération musculaire [11].

Le cil primaire est cependant présent dans quasiment toutes les cellules de l'organisme et des perturbations de la fonction ciliaire sont responsables de ciliopathies. Pour être efficace et ne pas affecter l'ensemble de l'organisme, l'inhibition du cil primaire devrait cibler spécifiquement les PA au niveau de la zone fibrotique.

Un article publié récemment révèle que la dysfonction des cils primaires des PA pourrait être impliquée dans la pathologie de l'obésité [12]. L'ensemble de ces travaux souligne l'importance du cil primaire dans les physiopathologies associées aux PA. L'arsenal pharmacologique, qui permet présentement d'affecter le cil, est très peu développé et inenvisageable *in vivo*. Une meilleure compréhension de la structure du cil primaire et la découverte de nouvelles molécules, qui pourraient affecter sa structure et sa fonction, seraient des atouts précieux pour le traitement de pathologies liées au cil primaire telles que la fibrose. ◊

Adipose progenitors, myofibroblasts and fibrosis: is it all in the cilium?

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Darby IA, Zakuan N, Billet F, Desmouliere A. The myofibroblast, a key cell in normal and pathological tissue repair. *Cell Mol Life Sci* 2016 ; 73 : 1145-57.
2. Crewe C, An YA, Scherer PE. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis. *J Clin Invest* 2017 ; 127 : 74-82.
3. Arrighi N, Moratal C, Clement N, *et al.* Characterization of adipocytes derived from fibro/adipogenic progenitors resident in human skeletal muscle. *Cell Death Dis* 2015 ; 6 : e1733.
4. Forcioli-Conti N, Esteve D, Bouloumie A, *et al.* The size of the primary cilium and acetylated tubulin are modulated during adipocyte differentiation: Analysis of HDAC6 functions in these processes. *Biochimie* 2016 ; 124 : 112-23.
5. Forcioli-Conti N, Lacas-Gervais S, Dani C, Peraldi P. The primary cilium undergoes dynamic size modifications during adipocyte differentiation of human adipose stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2015 ; 458 : 117-22.
6. Bornens M. L'organe sensoriel central et ses dérèglements. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 935-6.
7. Malicki JJ, Johnson CA. The cilium: cellular antenna and central processing unit. *Trends Cell Biol* 2016 ; 27 : 126-40.
8. Novarino G, Akizu N, Gleeson JG. Modeling human disease in humans: the ciliopathies. *Cell* 2011 ; 147 : 70-9.
9. Chennen K, Scerbo ML, Dollfus H, *et al.* Syndrome de Bardet-Biedl : cils et obésité : de la génétique aux approches intégratives. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 1034-9.
10. Arrighi N, Lypovetska K, Moratal C, *et al.* The primary cilium is necessary for the differentiation and the maintenance of human adipose progenitors into myofibroblasts. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 15248.
11. Kopinke D, Roberson EC, Reiter JF. Ciliary hedgehog signaling restricts injury-induced adipogenesis. *Cell* 2017 ; 170 : 340-51 e12.
12. Ritter A, Friemel A, Kreis NN, *et al.* Primary cilia are dysfunctional in obese adipose-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cell Reports* 2018 ; 10 : 583-99.

Abonnez-vous à *médecine/sciences*

Bulletin d'abonnement page 626 dans ce numéro de *m/s*