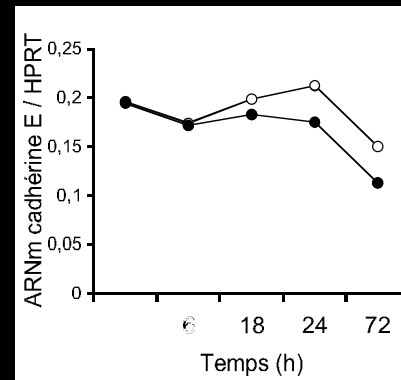
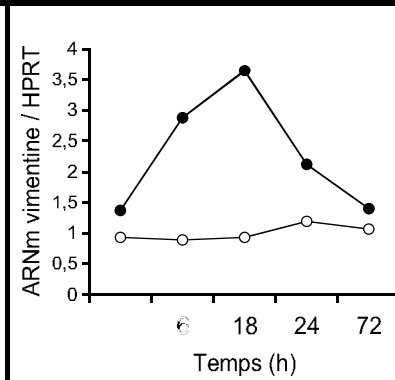


## Expression des marqueurs de TEM au niveau des cellules épithéliales bronchiques humaines: qPCR

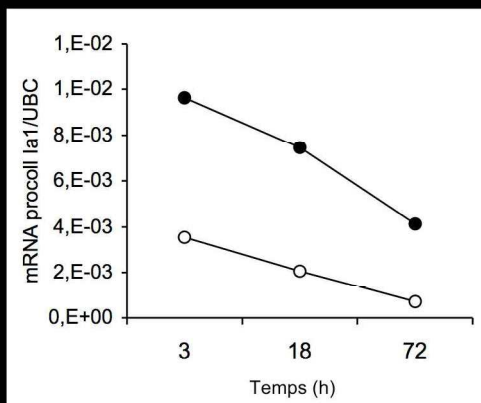
E-cadhérine



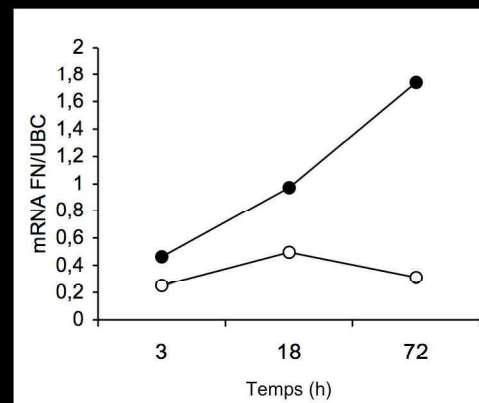
Vimentine



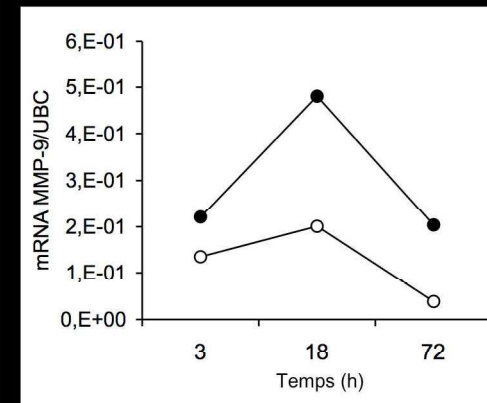
● Milieu ○ TGF-β1



Procollagène Iα1

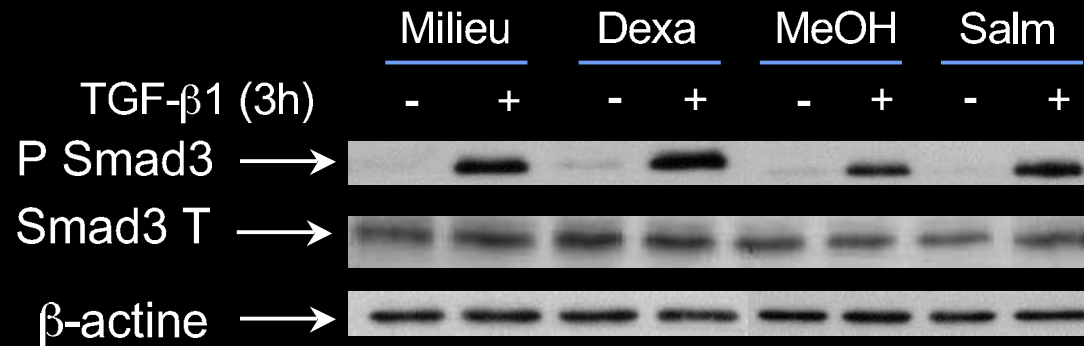


Fibronectine

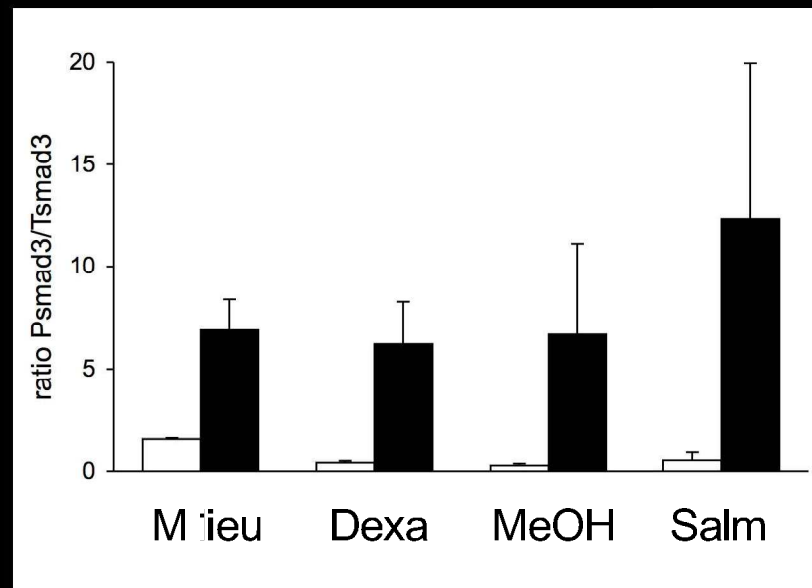


MMP-9

## Signalisation intracellulaire de la TEM au niveau des cellules épithéliales bronchiques humaines



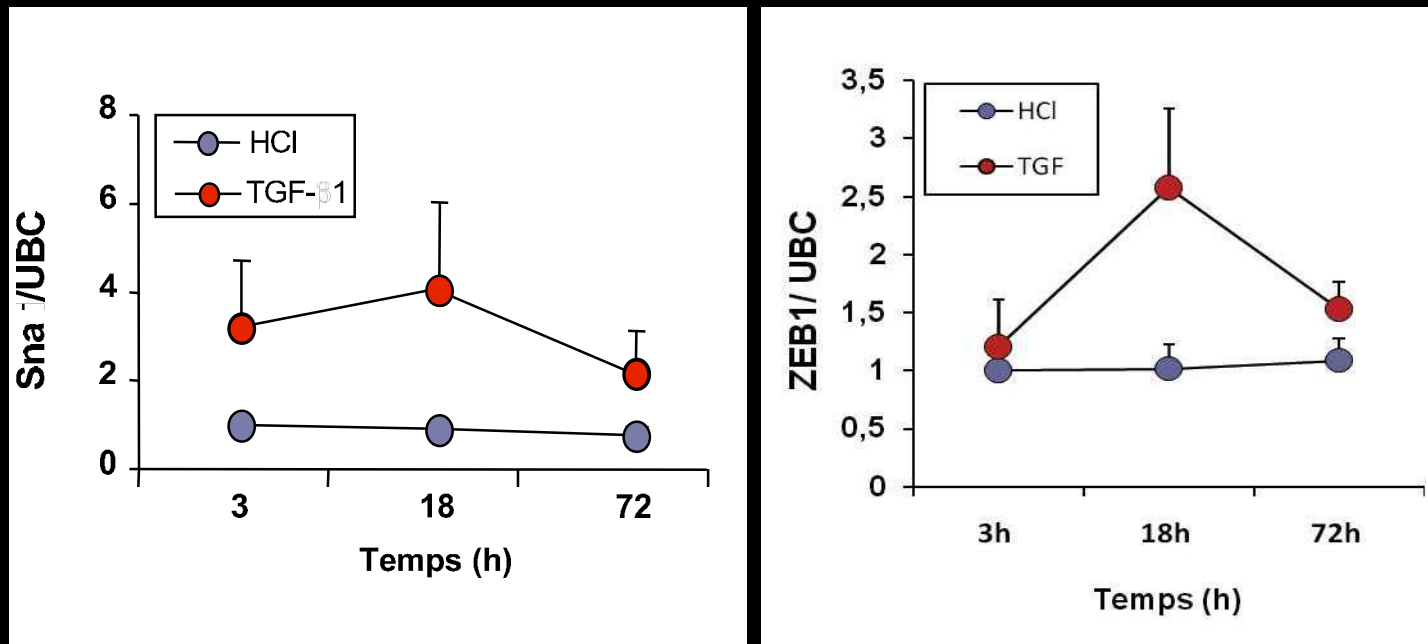
■ Milieu □ TGF- $\beta$ 1



*Effet des traitements de l'asthme*

*(Dex: dexaméthasone;  
Salm: salmétérol)*

## Implication des facteurs de transcription Snail et ZEB1 dans la TEM des cellules épithéliales bronchiques

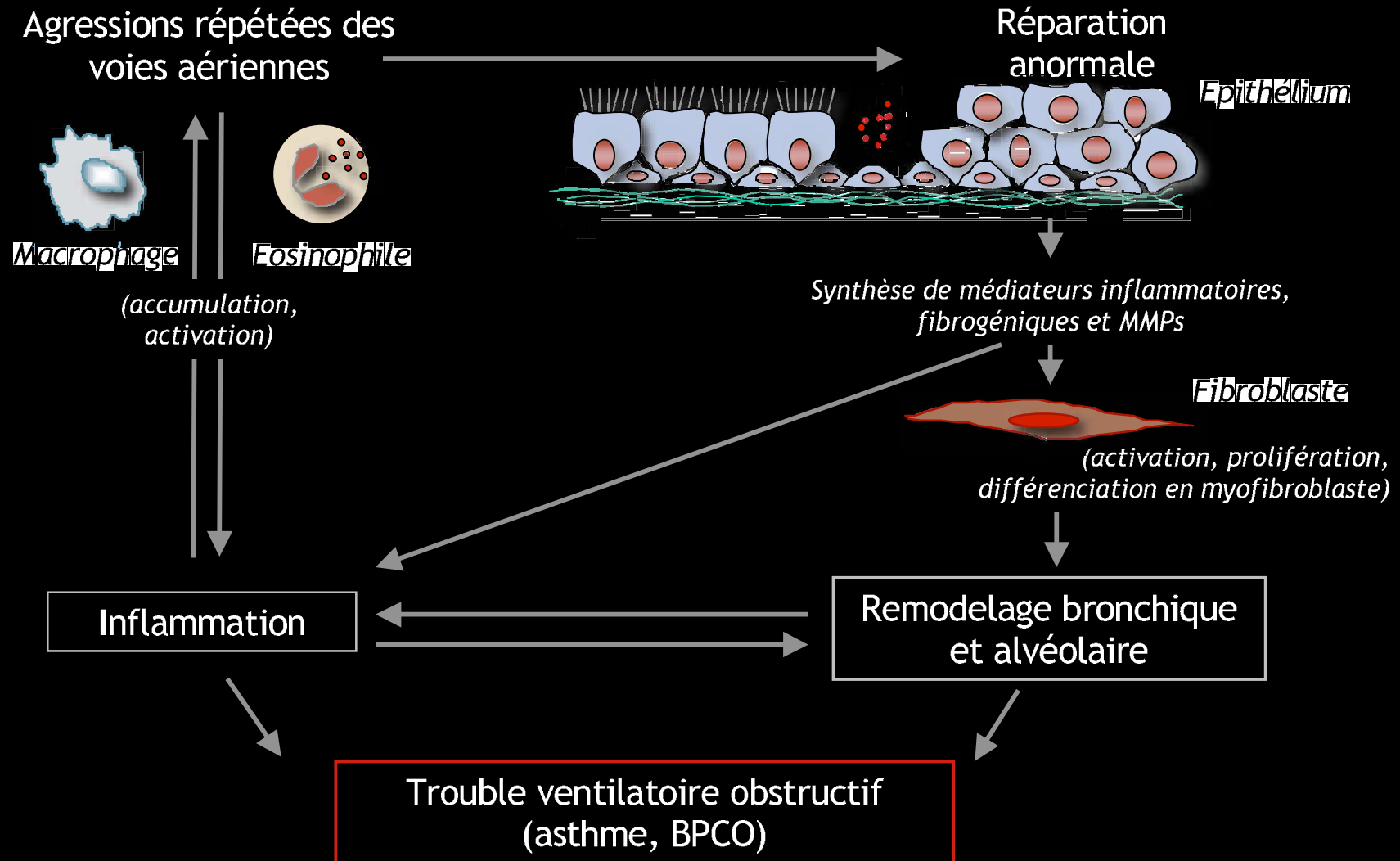


## Outils de détection *in vivo* de la transdifférenciation

---

- Phénomène souvent rare!
- Localisation préférentielle selon origine de la stimulation?  
(ex: détection de marqueurs de TEM au voisinage d'une lésion épithéliale ou d'une rupture de la membrane basale)
- Mise en évidence de cellules exprimant de façon concomitante des marqueurs du phénotype originel et du nouveau phénotype  
(voir marqueurs *in vitro*)
  - Echelle protéique: Immunohistochimie/Immunofluorescence ± microscopie confocale
  - Echelle transcriptionnelle: hybridation *in situ*

# Ex: implication de la TEM dans le remodelage des voies aériennes



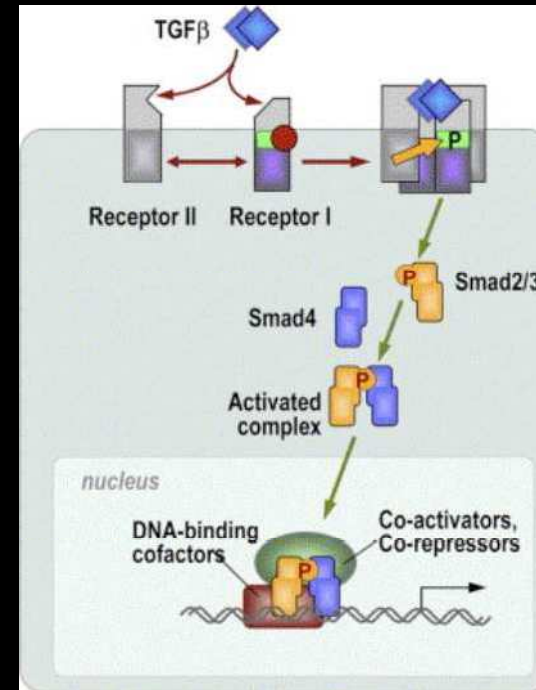
## Indices de TEM dans l'asthme?

- Augmentation de l'expression de TGF- $\beta$ 1 (et corrélation avec épaisseur lame basale et hyperactivité bronchique)
- Altération de la barrière épithéliale (  $\downarrow$  E-cadhérine/ ZO-1,  $\downarrow$  cohésion)
- Accumulation de (myo)fibroblastes au niveau sous-épithélial

□ Activation de la voie du TGF- $\beta$ 1 au niveau des cellules épithéliales bronchiques :

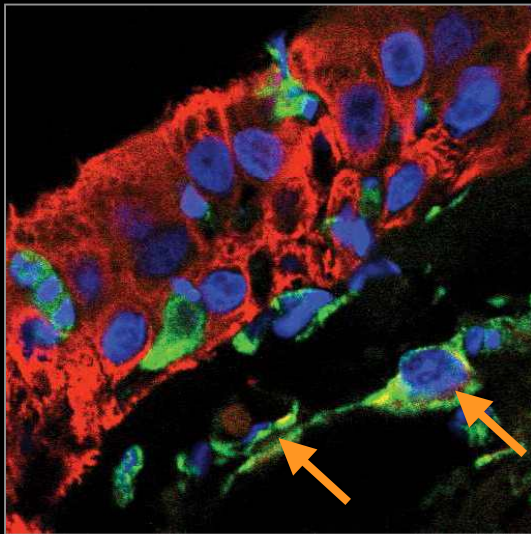
- Augmentation de l'expression de phospho-Smad-2

- Diminution de l'expression de Smad-7 (augmentation de la sensibilité au TGF- $\beta$ 1 ?)



## Recherche de TEM dans l'asthme (1)

---



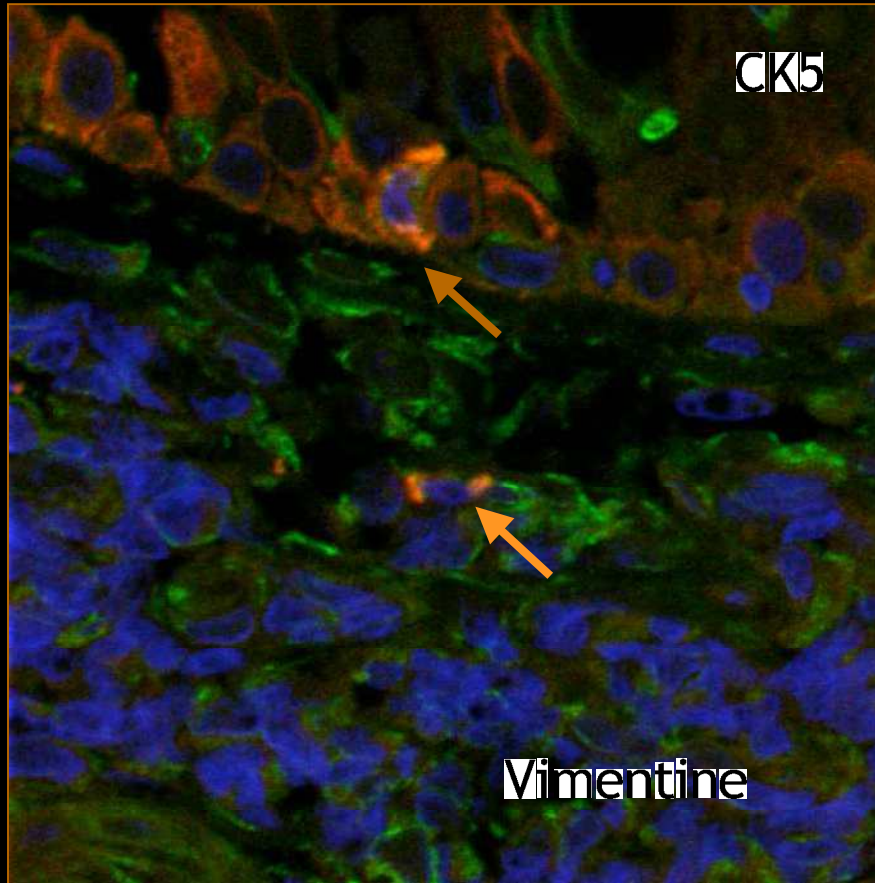
Pan-Cytokératine  
Vimentine

*Problème:* Marquage avec anticorps anti-Pan-cytokératine = non spécifique des cellules épithéliales!

(marque les cellules endothéliales et cellules musculaires)

## Implication de la TEM dans l'asthme (2)

---

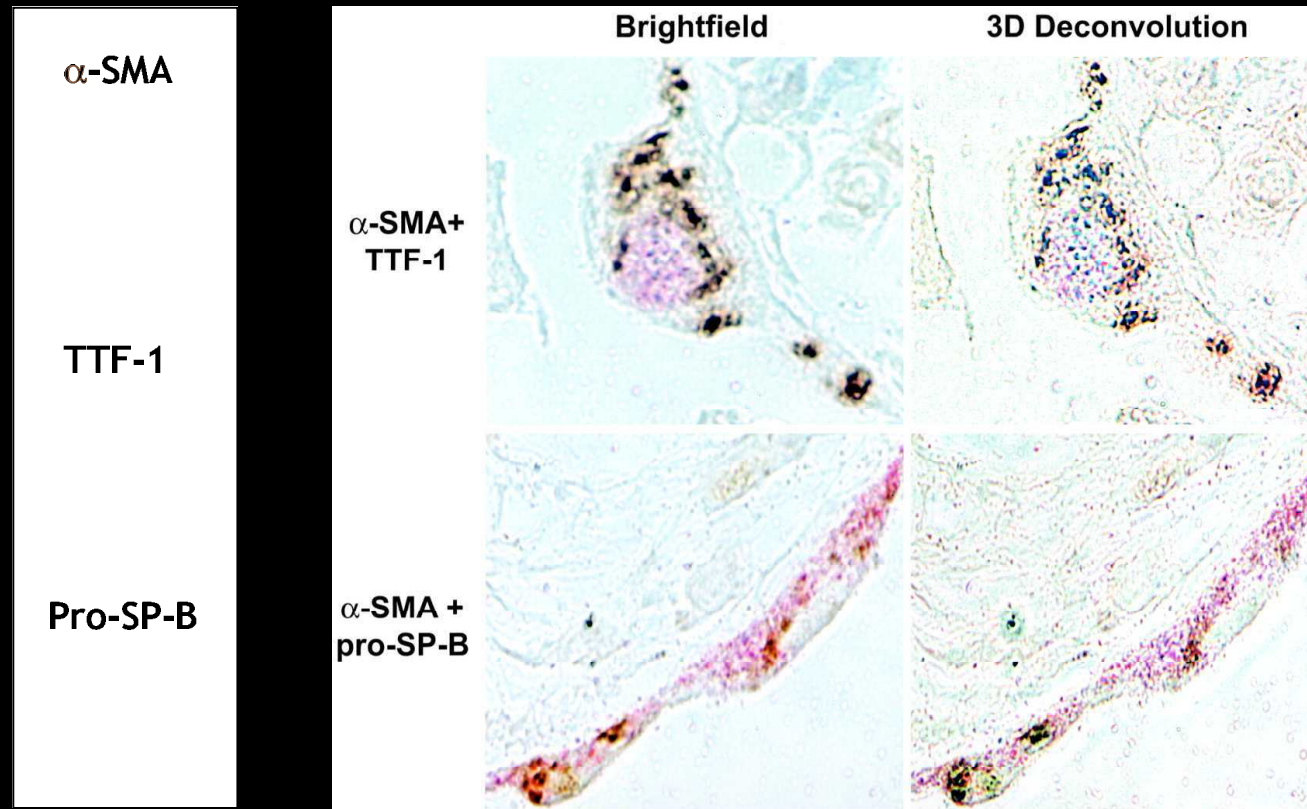


*Ajuster en fonction du tissu:*

Cytokératine 5 = spécifique des  
cellules épithéliales bronchiques  
basales



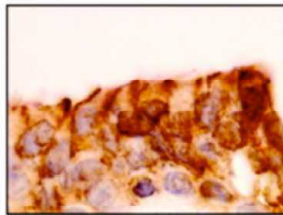
# TEM et fibrose pulmonaire idiopathique



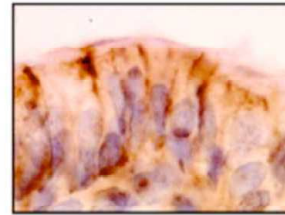
(Willis et coll., *Am J Pathol* 2005)

# TEM et rejet de greffe pulmonaire

## E-cadhérine



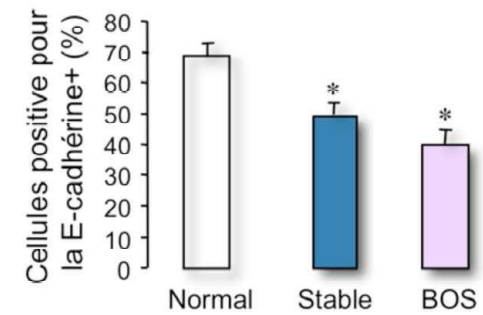
Normal



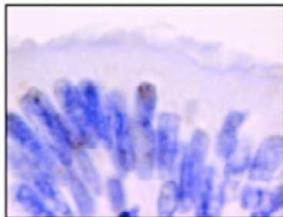
Stable



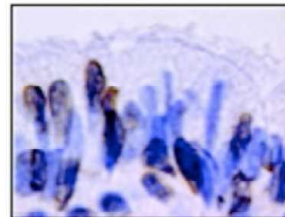
BOS



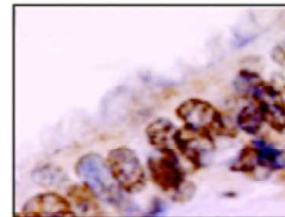
## Vimentine



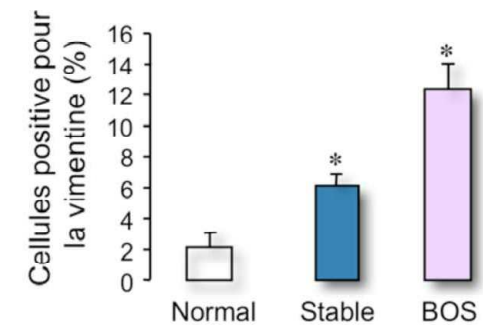
Normal



Stable

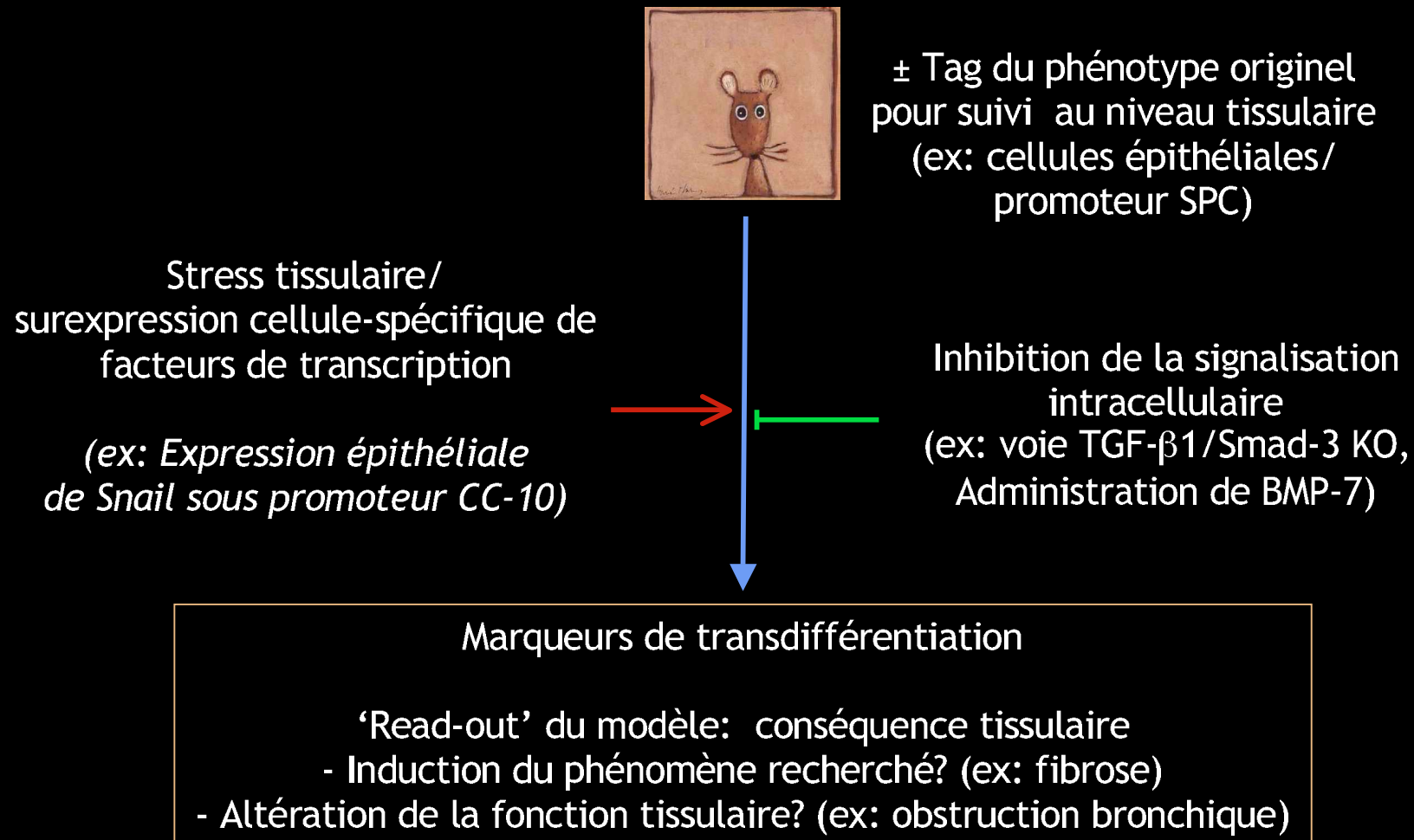


BOS



(Borthwick et coll., *Thorax* 2009)

## Mise en évidence *in vivo* de la transdifférenciation: modèles animaux



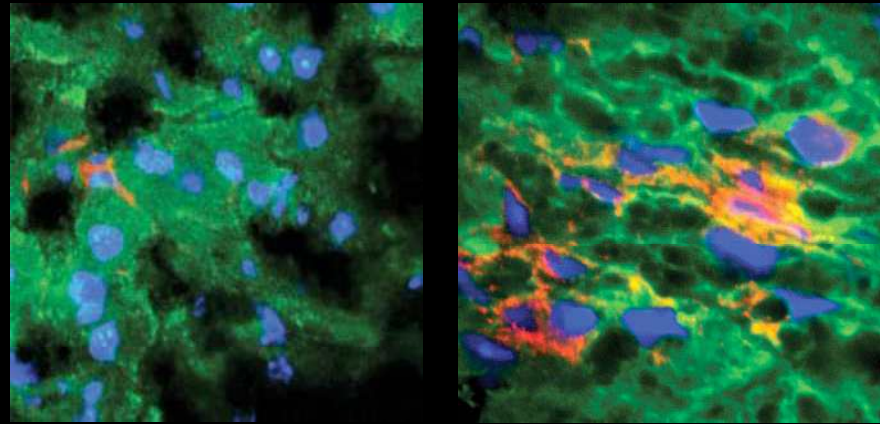
## Ex: TEM dans un modèle murin de fibrose rénale

---

### Tag des hépatocytes:

Gène reporter LacZ sous promoteur de l'albumine

→ 'pistage' au niveau des tissus fibrosés



30% des fibroblastes issus de l'épithélium!

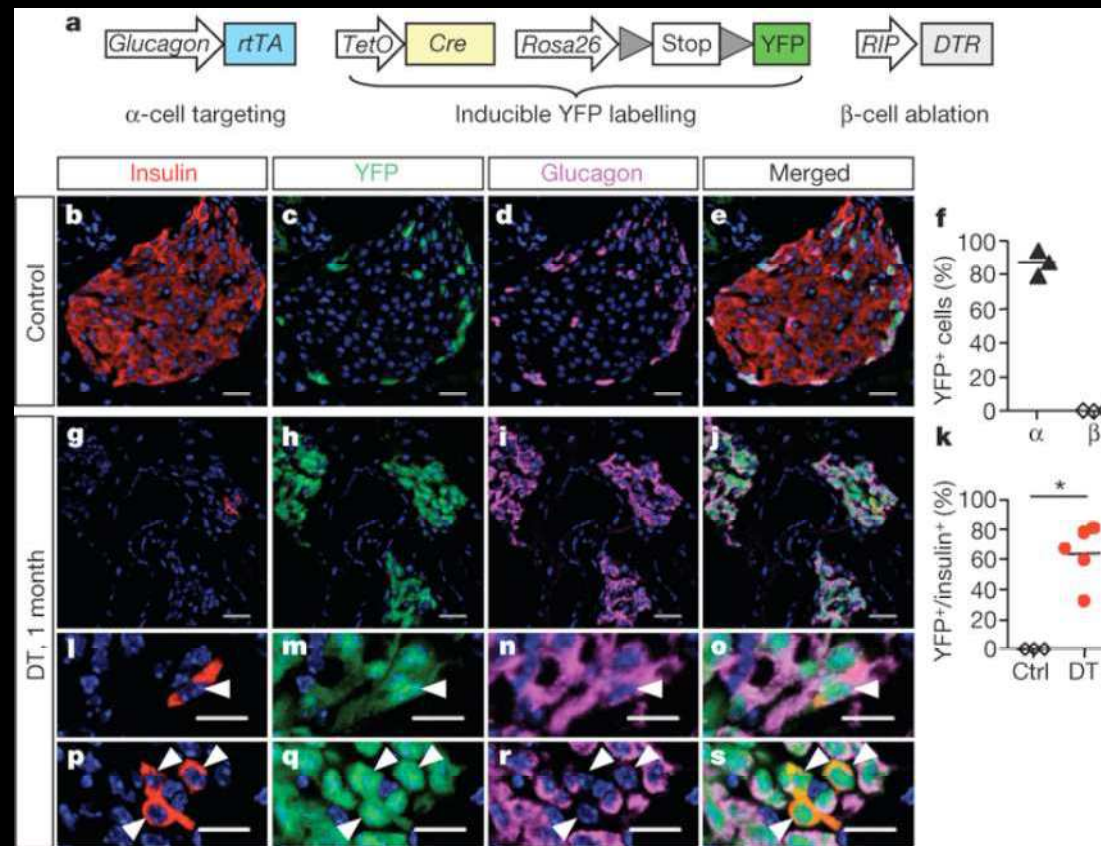
+ Réversion par l'antagoniste du TGF- $\beta$ 1: BMP-7

(Zeiberg et coll., *J Biol Chem* 2007)

# Ex: Conversion des cellules $\alpha$ en cellules $\beta$ du pancréas

Tag des cellules  $\alpha$ :

Gène reporter YFP  $\rightarrow$  'pistage' au cours de la régénération de cellules  $\beta$



65% des cellules insuline + sont YFP+ (90% sont co-expriment le glucagon)

(Thorel et coll., *Nature* 2010)

## La transdifférenciation sur la toile

---

- *Revue sur la transdifférenciation et la régénération tissulaire*
- Jopling C, Boue S and Izpisua Belmonte JC. Dedifferentiation, transdifferentiation and reprogramming: three routes to Regeneration. *Nature Reviews - Mol Cell Biol.* Feb 2011: 12
- Poss KD. *Advances in understanding tissue regenerative capacity and mechanisms in animals. Nature Reviews - Genetics.* Oct 2010: 11
- Série de revues sur la TEM: *J. Clin. Invest.* Juin 2009: 119(6)  
 (Kalluri R. *EMT: when epithelial cells decide to become mesenchymal-like cells*  
 Kalluri R, Weinberg RA. *The basics of epithelial-mesenchymal transition*  
 Acloque H, Adams MS, Fishwick K, Bronner-Fraser M, Nieto MA. *Epithelial-mesenchymal transitions: the importance of changing cell state in development and disease*  
 Zeisberg M, Neilson EG. *Biomarkers for epithelial-mesenchymal transitions*)
- *Revue sur la régénération tissulaire: Nature Reviews - Genetics, Octobre 2010: 11*  
 Poss KD. *Advances in understanding tissue regenerative capacity and mechanisms in animals*

The EMT International Association:

<http://www.mitci.com.au/TEMTA/TEMT-Assn.html>

Congrès bis-annuel, 10-13 octobre 2011: Singapour