



HAL
open science

Dynamique de la jonction dermo-épidermique au cours de la régénération de la peau.

Cécile Garnier, Eva Roig-Rosello, Patricia Rousselle

► To cite this version:

Cécile Garnier, Eva Roig-Rosello, Patricia Rousselle. Dynamique de la jonction dermo-épidermique au cours de la régénération de la peau.. *Biologie Cutanée, CoBIP 2019, Eds MatriX, 2020, pp 5-23., 2019. hal-03038051*

HAL Id: hal-03038051

<https://hal.science/hal-03038051v1>

Submitted on 3 Dec 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

1

Dynamique de la jonction dermo-épidermique au cours de la régénération de la peau.

Cécile Garnier ¹, Eva Roig-Rosello ^{1,2}, Patricia Rousselle ^{1*}

1. Equipe Dialogue Cellules / Microenvironnement et Réparation Tissulaire, Laboratoire de Biologie Tissulaire et Ingénierie Thérapeutique, UMR 5305 CNRS Université Lyon 1, 7 Passage du Vercors, 69367 Lyon.

2. Ales Groupe France, 89 Rue Salvador Allende, 95870 Bezons

*Adresse pour correspondance : patricia.rousselle@ibcp.fr

I – Introduction

La peau assure la fonction vitale de barrière protectrice vis à vis du monde extérieur. Cette fonction nécessite une structure solide et cohérente, assurée en grande partie par les interactions entre les cellules et la matrice extracellulaire. Ces interactions jouent un rôle important dans le contrôle du comportement cellulaire et s'effectuent entre des domaines spécifiques des molécules matricielles et les cellules au niveau de récepteurs transmembranaires comme les intégrines et les syndécans, dont le domaine intracellulaire est relié aux constituants du cytosquelette. Des mécanismes de signalisation cellulaire sont générés au sein de ces complexes d'adhérence. Ceci permet à la matrice extracellulaire d'assurer la transmission de signaux intracellulaires modulant selon les cas l'adhérence, la migration, la prolifération, la différenciation ou l'apoptose. Ce contrôle du comportement cellulaire est crucial pour les fonctions importantes de l'épiderme comme son renouvellement constant tout au long de la vie et sa régénération lors de la cicatrisation cutanée (Rousselle et al., 2014).

II – La jonction dermo-épidermique

L'épiderme et le derme sont reliés par une matrice extracellulaire spécialisée appelée jonction dermo-épidermique (JDE) (Uitto and Pulkkinen, 1996). Les protéines matricielles constitutives y sont organisées sous la forme d'un réseau complexe qui assure un rôle structural tout en maintenant une communication constante avec les cellules (Figure 1). On y trouve des laminines, des collagènes, des protéoglycanes et des protéines matricielles. Ces protéines comportent des sites de liaison aux cytokines et facteurs de croissance leur permettant de moduler des processus cellulaires comme la prolifération, la différenciation ou la migration essentiels au maintien de l'homéostasie tissulaire (Kalluri, 2003 ; Iozzo, 2005).

La JDE présente une microarchitecture caractérisée par un modèle d'ondulation généré par les crêtes épidermiques et les papilles dermiques (Lawlor and Kaur, 2015). Ce patron permet d'augmenter la zone de contact entre derme et l'épiderme, améliorant ainsi la résistance mécanique de la JDE et la cohésion entre les deux tissus. La présence de capillaires sanguins dans les papilles dermique favorise les apports nutritionnels aux cellules épidermiques (Braverman, 2000). Au-delà de son rôle structural, la JDE assure un rôle de filtre bi-directionnel pour les molécules de petite taille, favorisant les interactions avec de nombreuses cytokines et facteurs de croissance (Breitkreutz et al., 2013).

Le collagène IV est un composant ubiquitaire de toutes les lames basales. Il résulte de l'assemblage en triple hélice de trois chaînes α , dont la nature varie selon les isoformes, $\alpha1\alpha1\alpha2$, $\alpha3\alpha3\alpha4$ et $\alpha5\alpha5\alpha6$ (Kühn, 1994). Alors que l'isoforme $\alpha1\alpha1\alpha2$ est présente de manière ubiquitaire dans toutes les lames basales, les deux autres sont exprimées de manière tissu-spécifique. Seules les isoformes $\alpha1\alpha1\alpha2$ et $\alpha5\alpha5\alpha6$ sont exprimées dans la peau adulte (Tanaka et al., 1998 ; Hudson et al., 2003). Les molécules de collagène IV s'assemblent pour constituer un réseau complexe localisé parallèlement à la couche basale des kératinocytes en constituant un support mécanique

(Yurchenco and Furthmayr, 1984 ; Khoshnoodi et al., 2008) (Figure 1).

Les laminines sont des glycoprotéines composées de trois chaînes distinctes α , β et γ . L'assemblage hétérotrimérique ($\alpha\beta\gamma$) de différentes isoformes des chaînes α (1-5), β (1-3) et γ (1-3) génère 16 laminines distinctes (Aumailley et al., 2005). La chaîne α , plus longue que les deux autres chaînes, comporte un domaine globulaire composé de cinq sous-domaines (LG), nommés LG1-5 (Beck et al., 1990). Les domaines LG contiennent les principaux sites d'adhésion pour des récepteurs transmembranaires, tels que les intégrines et les syndécans (Aumailley and Rousselle, 1999).

La laminine 332 ($\alpha3\beta3\gamma2$) et la laminine 511 ($\alpha5\beta1\gamma1$) sont les isoformes présentes dans la JDE (Figure 1). Bien que toutes deux soient exprimées dans toute la JDE, une étude indique que la laminine 511 serait plus abondante dans les follicules pileux alors que la laminine 332 serait principalement exprimée dans les espaces inter-folliculaires (Morgner et al., 2015). Si la laminine 511 est exprimée de façon ubiquitaire dans toutes les lames basales de l'organisme, la laminine 332 est spécifique des lames basales épithéliales (Rousselle et al., 1991 ; Määttä et al., 2001). Les deux laminines se lient aux intégrines $\alpha3\beta1$ et $\alpha6\beta4$ par leurs domaines LG1-3 (Rousselle, 2004 ; Nishiuchi et al., 2006 ; Ido et al., 2006). La laminine 332 est essentielle au maintien de l'homéostasie cutanée car elle est responsable de la formation des hémidesmosomes, principales structures d'adhésion des kératinocytes (Jones et al., 1998). Son absence provoque le décollement de l'épiderme, caractéristique clinique des épidermolyses bulleuses jonctionnelles (EBJ). Ces maladies génétiques, caractérisées par l'apparition de bulles épidermiques, sont majoritairement causées par des mutations dans le gène LAMB3, responsable de la synthèse de la chaîne $\beta3$ (Rousselle et Michopoulou, 2015). La laminine 511 est quant à elle, impliquée dans la croissance et la maturation du follicule pileux (Li et al., 2003). Néanmoins, des données récentes indiquent que la laminine 511 pourrait réguler négativement la prolifération des kératinocytes (Wegner et al., 2016). En effet, son invalidation chez la souris est associée à une augmentation de l'expression de nombreux facteurs de croissance induisant la prolifération des

kératinocytes et des cellules endothéliales. La laminine 511 forme un réseau moléculaire grâce à sa capacité d'auto-assemblage (Hussain, 2011), une propriété qui n'est pas retrouvée pour la laminine 332. Cependant, la laminine 332 est incorporée dans la membrane basale en s'associant avec la laminine 311 ($\alpha 3\beta 1\gamma 1$) (Champlaud et al., 1996). Un autre modèle d'assemblage dans lequel la laminine 332 pourrait interagir avec la chaîne $\alpha 5$ de la laminine 511, a été proposé (Behrens et al., 2012).

Le réseau moléculaire de laminines est associé au réseau de collagène par le nidogène (Figure 1). Bien que cette glycoprotéine soit exprimée sous la forme de deux isoformes (Kohfeldt et al., 1998), le nidogène-1 reste prédominant. Ses hautes capacités d'interaction sont portées par ses trois domaines globulaires G1, G2 et G3, où le tandem G1-G2 est séparé de G3 par un segment linéaire (Paulsson et al., 1986). L'invalidation des nidogènes-1 et -2 entraîne une incapacité des cellules à former une lame basale, entraînant la léthalité chez la souris (Murshed et al., 2000 ; Miosge et al., 2002).

Le collagène VII est un homotrimère de chaînes $\alpha 1$, chacune constituée d'un large domaine collagénique central flanqué de deux domaines non collagéniques (NC), NC1 et NC2. Après un processus de maturation et d'assemblage en triple hélice, les molécules de collagène VII forment des dimères antiparallèles exposant leur domaine NC1 aux extrémités. L'assemblage de ces structures génère des fibrilles d'ancrage très stables (Uitto et al., 1992 ; Brittingham et al., 2006). Le domaine NC1 présente une forte affinité pour la laminine 332 et pour le collagène IV (Burgeson et al., 1990 ; Rousselle et al., 1997 ; Chen et al., 1999), permettant d'assurer le lien entre ces deux réseaux moléculaires (Figure 1). Les mutations sur le gène du collagène VII génèrent un autre type d'EB, l'épidermolyse bulleuse dystrophique. Cette maladie, caractérisée par un décollement entre la JDE et le derme, provoque l'apparition de plaies cutanées (Chung and Uitto, 2010).

Le perlecan est un protéoglycane à sulfate d'héparane, exprimé de manière ubiquitaire dans toutes les lames basales (Noonan and Hassell, 1993). Il est constitué de cinq domaines distincts I à V, tous porteurs de sites de liaison

aux composants de la JDE, comme le collagène IV, les nidogènes et les intégrines (Farach-Carson and Carson, 2007) (Figure 1). Les chaînes d'héparane sulfate présentes sur le domaine I confèrent au perlecan son rôle de réservoir de facteurs de croissance (HBGF, FGF, VEGF, TGF- β) (Dreyfuss et al., 2009). En fonction de l'état physiologique de la peau, le perlecan peut jouer différents rôles pour préserver l'homéostasie cutanée. Au cours de la cicatrisation, les chaînes de sulfate d'héparane sont clivées par des héparanases et sulfatases, libérant les facteurs de croissance nécessaires à la réparation. L'un d'entre eux, le HBEGF serait responsable du maintien du pool de cellules souches dans la JDE au cours du vieillissement (Dos Santos et al., 2016). Le domaine V possède des propriétés anti-angiogéniques car il inhibe la prolifération et la migration de cellules endothéliales (Mongiati et al., 2003).

Le collagène XVIII appartient à la famille des multiplexines. Egalement considéré comme un protéoglycane à sulfates d'héparanes (Halfter et al., 1998), il est exprimé sous la forme de trois isoformes. La JDE comporte un variant court (Marneros and Olsen, 2005) comportant 10 domaines collagéniques interrompus par des domaines NC et flanqué par les domaines NC1 et NC11 (Saarela, 1998 ; Dong, 2003) (Figure 1). Le domaine NC1 est orienté vers la lame basale et NC11 vers la papille dermique (Marneros et al., 2004). Il présente une forte affinité pour le perlecan, les nidogènes-1 et -2, les fibulines et le complexe laminine 111 / nidogen-1 (Sasaki T et al., 2000). Sa capacité d'interaction avec SPARC et le collagène IV a également été décrite (Faye et al., 2009). Bien que son rôle dans la peau ne soit pas clairement élucidé, une étude récente rapporte que le collagène XVIII pourrait jouer un rôle dans le maintien des propriétés élastiques de la peau et de sa résistance aux tensions mécaniques (Bonnet et al., 2017). L'endostatine est le fragment carboxy-terminal NC1 dissocié du collagène XVIII. Le clivage protéolytique est effectué par des métalloprotéases, l'élastase ou la cathepsine L (Seppinen et al., 2011). De nombreux travaux *in vitro* et *in vivo* ont décrit les propriétés anti-angiogénique de l'endostatine. Des modèles de tumorigénèse *in vivo* ont permis de révéler que l'endostatine bloque la croissance tumorale en inhibant l'activité des facteurs pro-angiogéniques VEGF et du FGF-2, et en induisant

l'apoptose des cellules endothéliales (O'Reilly et al., 1997 ; Sasaki et al., 1999).

III- Le processus de régénération épidermique

Les kératinocytes représentent la première ligne de défense de l'organisme et sont donc les premières cibles touchées lors d'une lésion. Après une blessure cutanée d'ordre mécanique, les kératinocytes libèrent immédiatement l'IL-1, dont la fonction est « d'activer » les kératinocytes et d'alerter les tissus environnants. Le mécanisme d'activation des kératinocytes est gouverné par plusieurs facteurs de croissance dont le TNF- α , le TGF- β , l'EGF, l'HB-EGF, l'IL-8 et l'INF- γ (Jiang et al., 1993 ; Michopoulou and Rousselle, 2015 ; Komine et al., 2000) et se manifeste par des modifications morphologiques comme l'acquisition de capacités migratoires et l'expression de nouveaux gènes (Turchi et al., 2002). Cette situation est évocatrice de la transition épithélio-mésenchymateuse. Les kératinocytes localisés en marge de la plaie s'allongent et forment des extensions cytoplasmiques de type lamellipodes (Figure 2). La réduction du nombre des jonctions cellule/cellule s'accompagne d'une dissociation des filaments intermédiaires et d'une réorganisation du cytosquelette (Rousselle et al., 2019). Les kératines 6 et 16 exprimées par les kératinocytes activés assurent la plasticité et la flexibilité nécessaires à la migration tout en maintenant la solidité des échafaudages moléculaires intracellulaires (Coulombe, 1997 ; Wong and Coulombe, 2003). Le répertoire des intégrines exprimées à la surface des kératinocytes est enrichi par l'expression des intégrines $\alpha 5\beta 1$, $\alpha \nu\beta 6$, $\alpha 9\beta 1$ et $\alpha \nu\beta 5$ (Cavani et al., 1993 ; Haapasami et al., 1996 ; Singer and Clark, 1999) et un certain nombre de gènes codant des protéases, comme le plasminogène et les MMPs (Martin et al., 1997), des récepteurs aux facteurs de croissance (Marchese et al., 1995) et le récepteur syndécan-1 (Elenius et al., 1991 ; Gallo et al., 1996) sont activés. Les MMPs jouent un rôle important au cours du processus de régénération épidermique. En plus de leur activité de clivage des protéines de la matrice extracellulaire, elles participent au processus de libération des facteurs de croissance, au clivage des récepteurs aux facteurs de croissance,

au shedding des molécules d'adhérence et à l'activation d'autres MMPs (Egeblad and Werb, 2002 ; Mott and Werb, 2004 ; Parks et al., 2004). Elles jouent également un rôle important dans la dissociation des complexes d'adhérence impliqués dans les jonctions cellule / cellule et cellule / matrice extracellulaire (Gill and Parks, 2008).

La phase de réépithélialisation implique trois processus biologiques distincts mais étroitement imbriqués (Rousselle et al., 2019). La réépithélialisation commence par une étape de migration cellulaire au cours de laquelle les kératinocytes des berges de la plaie migrent vers le centre pour recouvrir et fermer la lésion. Un processus de prolifération se met en place rapidement, contribuant à la formation d'une langue de migration. Enfin, le processus de différenciation aboutit à la formation d'un épithélium pluristratifié et à la restauration de la JDE. Dans les conditions normales, le processus de réépithélialisation correspond à un processus de régénération et permet la reconstitution d'un épiderme organisé recouvrant progressivement ses différentes fonctions (Figure 2).

IV- Rôle de la laminine 332 dans l'adhérence et la migration des kératinocytes

La matrice extracellulaire est impliquée dans la phase de régénération épidermique (Rousselle et al., 2018). En plus du collagène synthétisé par les fibroblastes dans le tissu de granulation, les kératinocytes produisent les protéines matricielles nécessaires à la migration des kératinocytes. La laminine 332 et la fibronectine sont les premières protéines produites dans la langue de migration (Aragona et al., 2017) (Figure 3). En plus de ses propriétés inductrices de l'adhérence stable, les chercheurs ont rapidement compris que la laminine 332 pouvait aussi jouer un rôle au cours de la migration des kératinocytes. Les premiers indices rapportaient une surexpression et une synthèse accrue de la laminine 332 par des kératinocytes mobiles *in vitro* (Rousselle et al., 1991 ; Nguyen et al., 2000 ; Decline and Rousselle, 2001). Des études *in vivo* de la cicatrisation cutanée ont montré

une expression accrue des différentes chaînes de la laminine 332 par les kératinocytes localisés dans la zone de colonisation de la plaie (Ryan et al., 1994 ; Kainulainen et al., 1998). La laminine 332 précurseur a ainsi été identifiée comme étant un composant matriciel majeur au contact des kératinocytes migrants, indiquant que l'absence de clivage de la chaîne $\alpha 3$ (Goldfinger et al., 1999 ; Nguyen et al., 2000 ; Décline et al., 2003) serait nécessaire à la migration de ces cellules.

A) Maturation protéolytique de la laminine 332

Elle est synthétisée exclusivement par les cellules épithéliales – les kératinocytes – sous la forme d'un précurseur de 460 kDa appelé pré-laminine 332 (Rousselle and Beck, 2013) (Figure 3A). Sa chaîne $\alpha 3$ est encodée par le gène LAMA3, qui possède deux variants $\alpha 3A$ et $\alpha 3B$ (Carter et al., 1991). Après sécrétion dans la matrice extracellulaire, les sous-unités $\alpha 3$ (200 kDa) et $\gamma 2$ (155 kDa) subissent un clivage post-traductionnel extracellulaire de leurs extrémités C-terminale et N-terminale (Figure 3A). La protéolyse de ses chaînes donne ainsi naissance à la forme tissulaire mature ($\alpha 3$: 165 kDa ; $\beta 3$: 140 kDa ; $\gamma 2$: 105 kDa) avec la perte des globules LG45 de 37 kDa (Tsubota et al., 2000). Ces événements physiologiques de maturation post-traductionnelle semblent permettre l'intégration stable de la laminine 332 dans la JDE et l'interaction entre la laminine 332 et les récepteurs cellulaires (Rousselle and Beck, 2013) (Figure 1).

De nombreux travaux ont montré que le rôle biologique de la laminine 332 dépend de son degré de maturation. Des études récentes indiquent que le domaine LG45 pourrait jouer un rôle dans le processus de réépithélialisation des plaies. Si sa fonction précise n'est pas encore clairement élucidée, il semblerait que ce domaine puisse avoir un impact l'intégration de la laminine dans la matrice extracellulaire (Sigle et al., 2004 ; Tran et al., 2008). D'autres travaux suggèrent une participation de ce domaine dans le contrôle de l'adhérence intégrine-dépendant des kératinocytes et à l'induction du processus migratoire (Goldfinger et al., 1998 ; Frank and Carter, 2004 ; Bachy et al., 2008). Le domaine LG45 présente la particularité d'interagir avec les kératinocytes par l'intermédiaire de récepteurs de la famille des

syndécans (Utani et al., 2001 ; Okamoto et al., 2003 ; Carulli et al., 2012) (Figure 3B, C). Le syndécan-1 exprimé à la surface des kératinocytes interagissait avec le domaine LG45 pour induire la formation de contacts d'adhérence protrusifs de type filopodes (Okamoto et al., 2003 ; Bachy et al., 2008 ; Sulka et al., 2009). Dans l'épiderme, le syndécan-1 est localisé dans la région péricellulaire des kératinocytes des couches suprabasales et est assez peu exprimé dans la couche basale. De façon remarquable, l'expression du syndécan-1 est fortement activée au cours de la cicatrisation et est principalement localisée au niveau des bords des plaies (Elenius et al., 1991 ; Oksala et al., 1995 ; Jaakkola et al., 1998). Ce patron d'expression est spécifique du syndécan-1 puisqu'il n'a pas été retrouvé pour les autres syndécans (Gallo et al., 1996). Par ailleurs, les souris déficientes pour le gène codant le syndécan-1 présentent des défauts de prolifération et de migration des kératinocytes pendant la cicatrisation (Stepp et al., 2002). Les syndécans sont connus pour intervenir dans des processus cellulaires comme la migration et ils sont connus comme étant des corécepteurs, coopérant avec des intégrines et des facteurs de croissance. L'ensemble de ces éléments conforte l'hypothèse selon laquelle le domaine LG45 de la pré-laminine 332 représenterait un ligand préférentiel du syndécan-1 au cours de la cicatrisation et serait à la base d'une cascade de signalisation intracellulaire favorable au processus de réparation épithéliale.

B) Le domaine LG45

Les globules LG1 à LG5 situés à l'extrémité C-terminale de la chaîne $\alpha 3$ de la laminine 332 contiennent environ 180 à 200 acides-aminés chacun ainsi que 2 à 4 cystéines. Ils sont porteurs des propriétés biologiques fondamentales des laminines et détiennent les séquences responsables de l'adhérence. Les domaines LG se replient en un sandwich composé de 14 feuillets β antiparallèles très compacts où les deux brins forment une interface concave et convexe (Figure 3B). Près de l'extrémité C-terminale, chaque séquence LG contient deux cystéines séparées d'environ 30 résidus qui forment des ponts disulfure intradomains. Les domaines LG45 sont séparés de LG1-LG3 par un connecteur flexible. Le séquençage des acides-aminés N-terminaux du

domaine LG45 purifié à partir du milieu conditionné de kératinocytes humains a révélé que la chaîne $\alpha 3$ est clivée entre la glutamine-1337 et l'aspartate-1338 de la région charnière entre LG3 et LG4, suggérant qu'un site de clivage protéolytique du domaine LG45 correspondrait à la séquence Leucine-Leucine-Glutamine-Aspartate (LLQD) (Tsubota et al., 2000 ; Décline et al., 2003). L'endopeptidase responsable de la catalyse de l'hydrolyse de cette séquence de clivage n'a pas encore été identifiée et l'existence de sites de clivage protéolytique supplémentaires est suspectée à la fois dans la séquence charnière et dans les régions adjacentes des domaines LG3 et LG4 (Rousselle and Beck, 2013). Des études *in vitro* ont révélé que les enzymes impliquées dans la maturation de la laminine 332 humaine sont la plasmine, les métalloprotéases matricielles MMP-2, MMP-14, la métalloprotéase matricielle transmembranaire MT1-MMP, l'enzyme mammifère tolloïde (mTLD) ou encore la protéine osseuse morphogénique de type 1 (BMP-1) (Goldfinger et al., 1998). Cette maturation permet aux domaines de l'extrémité C-terminale de la chaîne $\alpha 3$ d'interagir avec divers récepteurs comme les intégrines (Aumailley et al., 1996). Alors que les globules LG1 à LG3 interagissent avec les intégrines $\alpha 3\beta 1$, $\alpha 6\beta 1$ et $\alpha 6\beta 4$, des sites de liaison à l'héparine ont été identifiés sur les domaines LG45 (Vives et al., 2004 ; Carulli et al., 2012) (Figure 3B). En effet, il a été montré qu'un récepteur membranaire de la famille des syndécans lie spécifiquement le module LG45 par le biais de ses chaînes d'héparane sulfate (Figure 3C).

VII - Conclusion et perspectives

En conclusion, les protéines du microenvironnement et plus précisément de la JDE ont un impact important sur l'homéostasie de la peau et sur les mécanismes impliqués dans l'étape de réépithélialisation au cours de la cicatrisation cutanée (Rousselle et al., 2018). La laminine 332 est au cœur des mécanismes d'ancrage de l'épiderme. Son implication dans la cicatrisation ouvre des perspectives thérapeutiques intéressantes quant au développement d'agents biomimétiques capables de favoriser la fermeture des plaies dans des

situations pathologiques comme les plaies chroniques (Rousselle et al., 2013 ; Senyürek et al., 2014 ; Ishihara et al., 2018).

Remerciements

Les travaux présentés ont été réalisés dans le cadre des ANR *SkinHealing* et *DEB Target* (ANR-13-RPIB-0003-01 et ANR-18-CE92-0035-01)

Figures

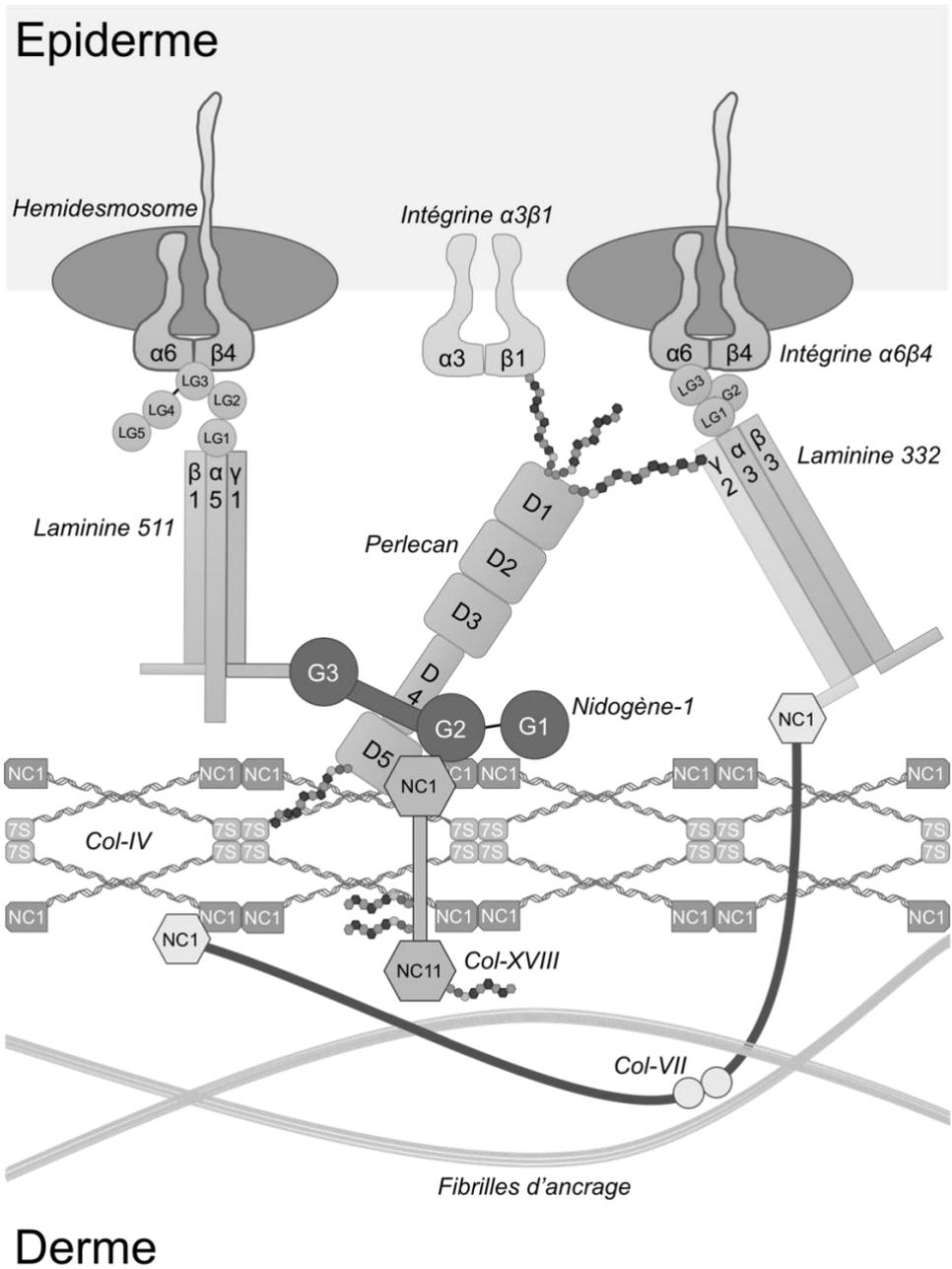


Figure 1 Interactions moléculaires au sein de la jonction dermo-épidermique. La laminine 332 ($\alpha3\beta3\gamma2$) et la laminine 511 ($\alpha5\beta5\gamma1$) interagissent avec les intégrines des kératinocytes par leurs domaines LG1-3 (domaine laminine de type G). La lamina densa est formée par un réseau de molécules de collagène IV (Col-IV) liées les unes aux autres par les domaines 7S et NC1. Ces deux réseaux de protéines sont unis par le collagène VII (Col-VII). Le domaine NC1 du Col-VII interagit simultanément avec la chaîne $\beta3$ et $\gamma2$ de la laminine 332 et avec le domaine NC1 du Col-IV en formant une structure en U qui entoure les fibrilles d'ancrage du derme. D'autres protéines comme le perlecan et le nidogène-1 forment des interactions transversales entre les laminines et le réseau de Col-IV. D'un côté, le domaine G3 (domaine globulaire 3) du nidogène-1 interagit avec la chaîne $\gamma1$ de la laminine 511 et le domaine G2 avec le domaine D4 (domaine 4) du perlecan, le domaine NC1 du Col-IV et le domaine NC1 du collagène XVIII (Col-XVIII). De l'autre côté, le perlecan interagit avec la sous-unité $\beta1$ de l'intégrine $\alpha3\beta1$ et avec la chaîne $\gamma2$ de la laminine 332 via les chaînes de glycosaminoglycanes de son domaine D1.

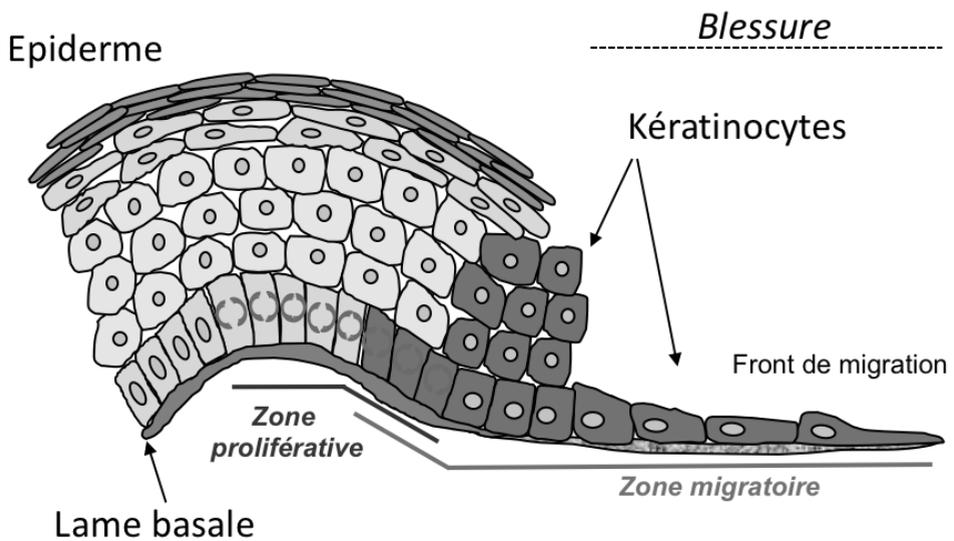


Figure 2 La régénération épidermique

La phase de réépithélialisation implique trois processus biologiques distincts mais étroitement imbriqués. La réépithélialisation commence par une étape de migration cellulaire au cours de laquelle les kératinocytes des berges de la plaie migrent vers le centre pour recouvrir et fermer la lésion. Un processus de prolifération se met en place à l'arrière, approvisionnant la langue de migration en cellules au niveau d'une zone de chevauchement (Parks et al., 2017).

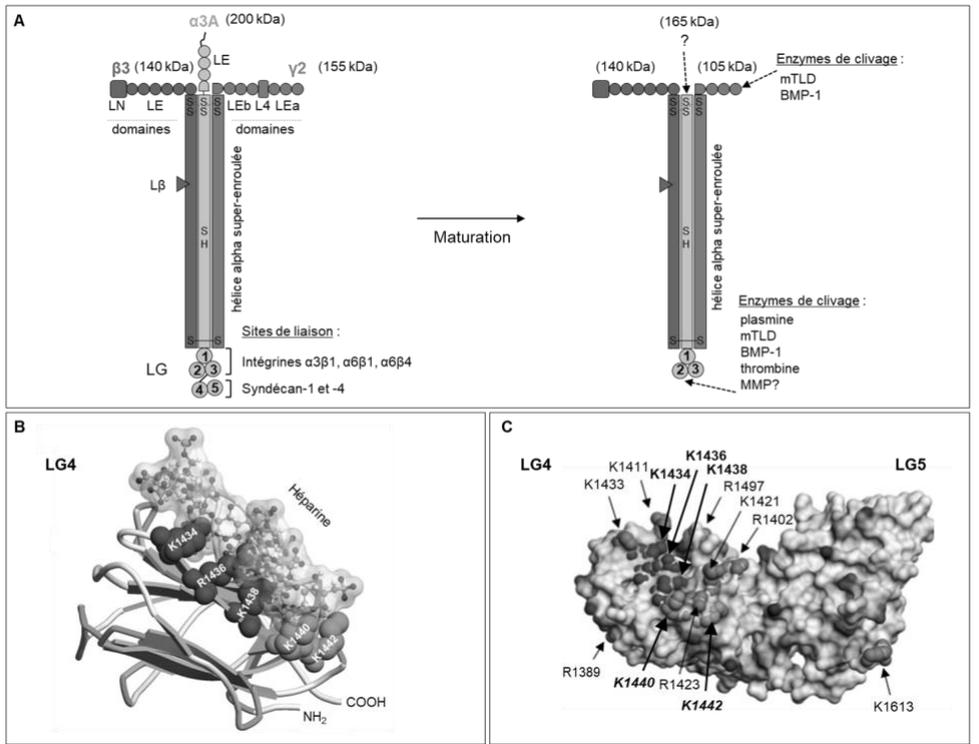


Figure 3 Processus de maturation de la laminine 332 et présentation de son domaine LG45.

(A) Structure de la laminine 332 et son processus de maturation. La LM 332 est composée de trois sous-unités : $\alpha 3A$, $\beta 3$ et $\gamma 2$. Chaque chaîne comporte différents domaines indiqués. Cinq domaines LG sont localisés à l'extrémité C-terminale de la chaîne $\alpha 3$. LG1 à LG3 interagissent avec les intégrines tandis que LG45 détient les sites de liaisons pour les syndécans. La laminine 332 est synthétisée sous la forme d'un précurseur de 460 kDa qui subit une maturation par clivages protéolytiques aux extrémités N et C-terminales pour $\alpha 3$ et N-terminale pour $\gamma 2$. Les enzymes impliquées et les sites de clivages sont indiqués sur le schéma (adapté de Rousselle et al., 2018). (B) Modélisation prédictive du domaine LG4 de la LM 332 interagissant avec l'héparine (Rousselle et Beck, 2013). Des sites de liaison à l'héparine ont été

identifiés sur le module LG4. (C) Représentation structurale des acide-aminés du domaine LG45 interagissant avec l'héparine et les syndécans (Carulli et al., 2011). En gras sont représentés les résidus impliqués dans la liaison à l'héparine et en italique les interactions avec les syndécans.

Références

- Amano S., Scott I.C., Takahara K., Koch M., Champliand M.F., Gerecke D.R., Keene D.R., Hudson D.L., Nishiyama T., Lee S., Greenspan D.S. and Burgeson R.E. (2000) Bone morphogenetic protein 1 is an extracellular processing enzyme of the laminin 5 gamma 2 chain. *J Biol Chem* **275**, 22728-35.
- Aragona M., Dekoninck S., Rulands S., Lenglez S., Mascré G., Simons B.D., and Blanpain C. (2017) Defining stem cell dynamics and migration during wound healing in mouse skin epidermis. *Nat Commun* **8**, 1–14.
- Aumailley M., Bruckner-Tuderman L., Carter W.G., Deutzmann R., Edgar D., Ekblom P., Engel J., Engvall E., Hohenester E., Jones J.C., Kleinman H.K., Marinkovich M.P., Martin G.R., Mayer U., Meneguzzi G., Miner J.H., Miyazaki K., Patarroyo M., Paulsson M., Quaranta V., Sanes J.R., Sasaki T., Sekiguchi K., Sorokin L.M., Talts J.F., Tryggvason K., Uitto J., Virtanen I., Von der Mark K., Wewer U.M., Yamada Y. and Yurchenco P.D. (2005) A simplified laminin nomenclature. *Matrix Biol* **24**, 326-32.
- Aumailley M. and Rousselle P. (1999) Laminins of the dermo-epidermal junction. *Matrix Biol* **18**, 19-28.
- Aumailley M., Gimond C. and Rousselle P. (1996) Integrin-mediated cellular interactions with laminins. In *The laminins* (pp. 127-158). Timpl R. and Ekblom P. eds, Amsterdam, Hardwood Academic Publishers.
- Bachy S., Letourneur F. and Rousselle P. (2008) Syndecan-1 interaction with the LG4/5 domain in laminin-332 is essential for keratinocyte migration. *J Cell Physiol* **214**, 238-49.
- Beck K., Hunter I. and Engel J. (1990) Structure and function of laminin: anatomy of a multidomain glycoprotein. *FASEB J* **4**, 148-60.
- Behrens D.T., Villone D., Koch M., Brunner G., Sorokin L., Robenek H., Bruckner-Tuderman L., Bruckner P. and Hansen U. (2012) The epidermal basement membrane is a composite of separate laminin- or collagen IV-containing networks connected by aggregated perlecan, but not by nidogens. *J Biol Chem* **287**, 18700-9.
- Bonnet I., Jobeili L., Cadau S., Berthélémy N., Pierrot A., Tedeschi C., Bardey V., Fargier G., Rival D., Jeanmaire C., Bonnaud-Rosaye C., Chan W., Chavan M., André-Frei V., Zahouani H. and Rousselle P. (2017) Collagen XVIII: A key interfacial component of the skin architecture. *J Cosmet Sci* **68**, 35-41.
- Braverman I.M. (2000) The cutaneous microcirculation. *J Investig Dermatol Symp Proc* **5**, 3-9.
- Breitkreutz D., Koxholt I., Thiemann K. and Nischt R. (2013) Skin: the foundation of epidermal integrity - BM functions and diverse roles of bridging molecules nidogen and perlecan. *Biomed Res Int* **2013**, 179784.
- Brittingham R., Uitto J. and Fertala A. (2006) High-affinity binding of the NC1 domain of collagen VII to laminin 5 and collagen IV. *Biochem Biophys Res Commun* **343**, 692-9.
- Burgeson R.E., Lunstrum G.P., Rokosova B., Rimberg C.S., Rosenbaum L.M. and Keene

- D.R. (1990) The structure and function of collagen VII. *Ann N Y Acad Sci* **580**, 32-43.
- Carter W.G., Ryan M.C. and Gahr P.J. (1991). Epiligrin, a new cell adhesion ligand for integrin alpha 3 beta 1 in epidermal basement membranes. *Cell* **65**, 599-610.
- Carulli S., Beck K., Dayan G., Boulesteix S., Lortat-Jacob H. and Rousselle P. (2012) Cell surface proteoglycans syndecan-1 and -4 bind overlapping but distinct sites in laminin α 3 LG45 protein domain. *J Biol Chem* **287**, 12204-12216.
- Cavani A., Zambruno G., Marconi A., Manca V., Marchetti M. and Giannetti A. (1993) Distinctive integrin expression in the newly forming epidermis during wound healing in humans. *J Invest Dermatol* **101**, 6004-4.
- Champlaud M.F., Lunstrum G.P., Rousselle P., Nishiyama T., Keene D.R. and Burgeson R.E. (1996) Human amnion contains a novel laminin variant, laminin 7, which like laminin 6, covalently associates with laminin 5 to promote stable epithelial-stromal attachment. *J Cell Biol* **132**, 1189-1198.
- Chen M., Marinkovich M.P., Jones J.C., O'Toole E.A., Li Y.Y. and Woodley D.T. (1999) NC1 domain of type VII collagen binds to the beta3 chain of laminin 5 via a unique subdomain within the fibronectin-like repeats. *J Invest Dermatol* **112**, 177-83.
- Chung H.J. and Uitto J. (2010) Type VII collagen: the anchoring fibril protein at fault in dystrophic epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* **28**, 93-105.
- Coulombe P.A. (1997) Towards a molecular definition of keratinocyte activation after acute injury to stratified epithelia. *Biochem Biophys Res Commun* **236**, 231-8.
- Décline F. and Rousselle P. (2001) Keratinocyte migration requires α 2 β 1 integrin-mediated interaction with the laminin 5 c2 chain. *J Cell Sci* **114**, 811-23.
- Décline F., Okamoto O., Mallein-Gerin F., Helbert B., Bernaud J., Rigal D., and Rousselle P. (2003) Keratinocyte motility induced by TGF- β 1 is accompanied by dramatic changes in cellular interactions with laminin 5. *Cell Motil Cytoskeleton* **54**, 64-80.
- Dong S., Cole G.J. and Halfter W. (2003) Expression of collagen XVIII and localization of its glycosaminoglycan attachment sites. *J Biol Chem* **278**, 1700-7.
- Dos Santos M., Michopoulou A., André-Frei V., Boulesteix S., Guicher C., Dayan G., Whitelock J., Damour O. and Rousselle P. (2016) Perlecan expression influences the keratin 15-positive cell population fate in the epidermis of aging skin. *Aging (Albany NY)* **8**, 751-68.
- Dreyfuss J.L., Regatieri C.V., Jarrouge T.R., Cavalheiro R.P., Sampaio L.O. and Nader H.B. (2009) Heparan sulfate proteoglycans: structure, protein interactions and cell signaling. *An Acad Bras Cienc* **81**, 409-29.
- Egeblad M. and Werb Z. (2002) New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nature Rev Cancer* **2**, 161-174.
- Elenius K., Vainio S., Laato M., Salmivirta M., Thesleff I. and Jalkanen M. (1991) Induced expression of syndecan in healing wounds. *J Cell Biol* **114**, 585-595.
- Farach-Carson M.C. and Carson D.D. (2007) Perlecan--a multifunctional extracellular proteoglycan scaffold. *Glycobiology* **17**, 897-905.
- Faye C., Chautard E., Olsen B.R. and Ricard-Blum S. (2009) The first draft of the endostatin interaction network. *J Biol Chem* **284**, 22041-7.

- Frank D.E. and Carter W.G. (2004) Laminin 5 deposition regulates keratinocyte polarization and persistent migration. *J Cell Sci* **117**, 1351-63.
- Gallo R., Kim C., Kokenyesi R., Adzick N.S. and Bernfield M. (1996) Syndecans-1 and -4 are induced during wound repair of neonatal but not fetal skin. *J Invest Dermatol* **107**, 676-683.
- Gill S.E. and Parks W.C. (2008) Metalloproteinases and their inhibitors: regulators of wound healing. *Int J Biochem Cell Biol* **40**, 1334-1347.
- Goldfinger L.E., Hopkinson S.B., deHart G.W., Collawn S., Couchman J.R. and Jones J.C. (1999) The alpha3 laminin subunit, alpha6beta4 and alpha3beta1 integrin coordinately regulate wound healing in cultured epithelial cells and in the skin. *J Cell Sci* **112**, 2615-29.
- Goldfinger L.E., Stack M.S. and Jones J.C. (1998) Processing of laminin-5 and its functional consequences: role of plasmin and tissue-type plasminogen activator. *J Cell Biol* **141**, 255-65.
- Haapasalmi K., Zhang K., Tonnesen M., Olerud J., Sheppard D., Salo T., Kramer R., Clark R.A., Uitto V.J. and Larjava H. (1996) Keratinocytes in human wounds express alpha V beta 6 integrin. *J Invest Dermatol* **106**, 42 -8.
- Halfter W., Dong S., Schurer B. and Cole G.J. (1998) Collagen XVIII is a basement membrane heparan sulfate proteoglycan. *J Biol Chem* **273**, 25404-12.
- Hudson B.G., Tryggvason K., Sundaramoorthy M. and Neilson E.G. (2003) Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen. *N Engl J Med* **348**, 2543-56.
- Hussain S.A., Carafoli F. and Hohenester E. (2011) Determinants of laminin polymerization revealed by the structure of the $\alpha 5$ chain amino-terminal region. *EMBO Rep* **12**, 276-82.
- Ido H., Harada K., Yagi Y. and Sekiguchi K. (2006) Probing the integrin-binding site within the globular domain of laminin-511 with the function-blocking monoclonal antibody 4C7. *Matrix Biol* **25**, 112-7.
- Iozzo R.V. (2005) Basement membrane proteoglycans: from cellar to ceiling. *Nat Rev Mol Cell Biol* **6**, 646-56.
- Ishihara J., Ishihara A., Fukunaga K., Sasaki K., White M.J.V., Briquez P.S., and Hubbell J.A. (2018) Laminin heparin-binding peptides bind to several growth factors and enhance diabetic wound healing. *Nat Commun* **9**, 2163-2177.
- Jaakkola P., Kontusaari S., Kauppi T., Maata A. and Jalkanen M. (1998) Wound reepithelialization activates a growth factor-responsive enhancer in migrating keratinocytes. *FASEB J* **12**, 959-969.
- Jiang C.K., Magnaldo T., Ohtsuki M., Freedberg I.M., Bernerd F. and Blumenberg M. (1993) Epidermal growth factor and transforming growth factor alpha specifically induce the activation- and hyperproliferation- associated keratins 6 and 16. *Proc Natl Acad Sci USA* **90**, 6786-90.
- Jones J.C., Hopkinson S.B. and Goldfinger L.E. (1998) Structure and assembly of hemidesmosomes. *Bioessays* **20**, 488-94.
- Kainulainen T., Hakkinen L., Hamidi S., Larjava K., Kallioinen M., Peltonen J., Salo T., Larjava H. and Oikarinen A. (1998) Laminin-5 expression is independent of the injury and the microenvironment during reepithelialization of wounds. *J Histochem Cytochem*

- 46, 353-60.
- Kalluri R. (2003) Basement membranes: structure, assembly and role in tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer* **3**, 422-33.
- Khoshnoodi J., Pedchenko V., and Hudson, B.G. (2008) Mammalian collagen IV. *Microsc Res Tech* **71**, 357-70.
- Kohfeldt E., Sasaki T., Göhring W. and Timpl R. (1998) Nidogen-2: a new basement membrane protein with diverse binding properties. *J Mol Biol* **282**, 99-109.
- Komine M., Rao L.S., Kanelo T., Tonic-Canic M., Tamaki K., Freedberg I.M. and Blumenberg M. (2000) Inflammatory versus proliferative processes in epidermis. Tumor necrosis factor α induces K6b synthesis through a transcriptional complex containing NF κ B and C/EBP β . *J Biol Chem* **275**, 32077-32088.
- Kühn, K. (1995) Basement membrane (type IV) collagen. *Matrix Biol* **14**, 439-45.
- Lawlor K.T. and Kaur P. (2015) Dermal contributions to human interfollicular epidermal architecture and self-renewal. *Int J Mol Sci* **16**, 28098-107.
- Li J., Tzu J., Chen Y., Zhang Y.P., Nguyen N.T., Gao J., Bradley M., Keene D.R., Oro A.E., Miner J.H. and Marinkovich M.P. (2003) Laminin-10 is crucial for hair morphogenesis. *EMBO J* **22**, 2400-10.
- Määttä M., Virtanen I., Burgeson R. and Autio-Harmanen H. (2001) Comparative analysis of the distribution of laminin chains in the basement membranes in some malignant epithelial tumors: the alpha1 chain of laminin shows a selected expression pattern in human carcinomas. *J Histochem Cytochem* **49**, 711-26.
- Marchese C., Cheddidi M., Dirch O.R., Csaky K.G., Santanelli F., Latini C., LaRocelle N.J., Torrisi M.R. and Aarons S.A. (1995) Modulation of keratinocyte growth factor and its receptor in reepithelializing human skin. *J Exp Med*, **182**, 1369-1376.
- Marnaros A.G., Keene D.R., Hansen U., Fukai N., Moulton K., Goletz P.L., Moiseyev G., Pawlyk B.S., Halfter W., Dong S., Shibata M., Li T., Crouch R.K., Bruckner P. and Olsen B.R. (2004) Collagen XVIII/endostatin is essential for vision and retinal pigment epithelial function. *EMBO J* **23**, 89-99.
- Marnaros A.G. and Olsen B.R. (2005) Physiological role of collagen XVIII and endostatin. *FASEB J* **19**, 716-28.
- Martin P. (1997) Wound healing –aiming for perfect skin regeneration. *Science* **276**, 75-81.
- Michopoulou A. and Rousselle P. (2015) How do epidermal matrix metalloproteinases support re-epithelialization during skin healing? *Eur J Dermatol* **25 Suppl 1**, 33-42.
- Miosge N., Sasaki T. and Timpl R. (2002) Evidence of nidogen-2 compensation for nidogen-1 deficiency in transgenic mice. *Matrix Biol* **21**, 611-21.
- Mongiati M., Sweeney S.M., San Antonio J.D., Fu J. and Iozzo R.V. (2003) Endorepellin, a novel inhibitor of angiogenesis derived from the C terminus of perlecan. *J Biol Chem* **278**, 4238-49.
- Morgner J., Ghatak S., Jakobi T., Dieterich C., Aumailley M. and Wickström S.A. (2015) Integrin-linked kinase regulates the niche of quiescent epidermal stem cells. *Nat Commun* **6**, 8198.
- Mott J.D. and Werb Z. (2004) Regulation of matrix biology by matrix metalloproteinases.

- Current opinion in cell biology* **16**, 558-564.
- Murshed M., Smyth N., Miosge N., Karolat J., Krieg T., Paulsson M. and Nischt R. (2000) The absence of nidogen 1 does not affect murine basement membrane formation. *Mol Cell Biol* **20**, 7007-12.
- Nguyen B.P., Ryan M.C., Gil S.G. and Carter W.G. (2000) Deposition of laminin 5 in epidermal wounds regulates integrin signaling and adhesion. *Curr Opin Cell Biol* **12**, 554-62.
- Nishiuchi R., Takagi J., Hayashi M., Ido H., Yagi Y., Sanzen N., Tsuji T., Yamada M. and Sekiguchi K. (2006) Ligand-binding specificities of laminin-binding integrins: a comprehensive survey of laminin-integrin interactions using recombinant $\alpha 3\beta 1$, $\alpha 6\beta 1$, $\alpha 7\beta 1$ and $\alpha 6\beta 4$ integrins. *Matrix Biol* **25**, 189-97.
- Noonan D.M. and Hassell J.R. (1993) Perlecan, the large low-density proteoglycan of basement membranes: structure and variant forms. *Kidney Int* **43**, 53-60.
- Okamoto O., Bachy S., Odenthal U., Bernaud J., Rigal D., Lortat-Jacob H., Smyth N. and Rousselle P. (2003) Normal human keratinocytes bind to the $\alpha 3\text{LG}4/5$ domain of unprocessed laminin-5 through the receptor syndecan-1. *J Biol Chem* **278**, 44168-44177.
- Oksala O., Salo T., Tammi R., Hakkinen L., Jalkanen M., Inki P. and Larjava H. (1995) Expression of proteoglycans and hyaluronan during wound Healing. *J Histochem Cytochem* **43**, 125-135.
- O'Reilly M.S., Boehm T., Shing Y, Fukai N., Vasios G., Lane W.S., Flynn E., Birkhead J.R., Olsen B.R. and Folkman J. (1997) Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell* **88**, 277-85.
- Park S., Gonzalez D.G., Guirao B., Boucher J.D., Cockburn K., Marsh E.D., Mesa K.R., Brown S., Rompolas P., Haberman A.M., Bellaïche Y. and Greco V. (2017) Tissue-scale coordination of cellular behaviour promotes epidermal wound repair in live mice. *Nat Cell Biol* **19**, 155–163.
- Parks W.C., Wilson C.L. and Lopez-Boado Y.S. (2004) Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol* **4**, 617-629.
- Paulsson M., Deutzmann R., Dziadek M., Nowack H., Timpl R., Weber S. and Engel J. (1986) Purification and structural characterization of intact and fragmented nidogen obtained from a tumor basement membrane. *Eur J Biochem* **156**, 467-78.
- Rousselle P., Braye F. and Dayan G. (2019) Re-epithelialization of adult skin wounds: Cellular mechanisms and therapeutic strategies. *Adv Drug Deliv Rev* **146**, 344-365.
- Rousselle P., Carulli S., Chajra H., Dayan G., Pin D. and Herbage B. (2013) The syndecan binding sequence KKLRIKSKEK in laminin $\alpha 3$ LG4 domain promotes epidermal repair. *Eur J Dermatol.* **23**:57-65.
- Rousselle P., Keene D.R., Ruggiero F., Champlaud M.F., Rest M. and Burgeson R.E. (1997) Laminin 5 binds the NC-1 domain of collagen VII. *J Cell Biol* **138**, 719-28.
- Rousselle P., Michopoulou A. and Delso-Costa C. (2014) Rôle du microenvironnement cellulaire dans la cicatrisation cutanée. In *Biologie cutanée CoBiP 2013* (pp. 210-229). Haftek M eds. Lyon, Editions Matrix.

- Rousselle P. and Michopoulou A. (2015) Laminin 332 in junctional epidermolysis and as an autoantigen in mucous membrane pemphigoid. In *Blistering diseases* (pp. 91-102). Berlin, Springer.
- Rousselle P. (2004) Laminines In *Biologie de la peau humaine* (pp. 41-60). Paris, Editions Inserm.
- Rousselle P. and Beck K. (2013). Laminin 332 processing impacts cellular behavior. *Cell Adh Migr* **7**, 122-134.
- Rousselle P., Lunstrum G.P., Keene D.R. and Burgeson R.E. (1991) Kalinin: an epithelium-specific basement membrane adhesion molecule that is a component of anchoring filaments. *J Cell Biol* **114**, 567-76.
- Rousselle P., Montmasson M. and Garnier C. (2018) Extracellular matrix contribution to skin wound re-epithelialization, *Matrix Biol* **75-76**, 12-26.
- Ryan M.C., Tizard R., VanDevanter D.R. and Carter W.G. (1994) Cloning of the LamA3 gene encoding the alpha 3 chain of the adhesive ligand epiligrin. Expression in wound repair. *J Biol Chem* **269**, 22779-87.
- Saarela J., Rehn M., Oikarinen A., Autio-Harmainen H. and Pihlajaniemi T. (1998) The short and long forms of collagen XVIII show clear tissue specificities in their expression and location in basement membrane zones in humans. *Am J Pathol* **153**, 611-26.
- Sasaki T., Larsson H., Kreuger J., Salmivirta M., Claesson-Welsh L., Lindahl U., Hohenester E. and Timpl R. (1999) Structural basis and potential role of heparin/heparan sulfate binding to the angiogenesis inhibitor endostatin. *EMBO J* **18**, 6240-8.
- Sasaki T., Larsson H., Tisi D., Claesson-Welsh L., Hohenester E. and Timpl R. (2000) Endostatins derived from collagens XV and XVIII differ in structural and binding properties, tissue distribution and anti-angiogenic activity. *J Mol Biol* **301**, 1179-90.
- Senyürek I., Kempf W.E., Klein G., Maurer A., Kalbacher H., Schäfer L., Wanke I., Christ C., Stevanovic S., Schaller M., Rousselle P., Garbe C., Biedermann T. and Schitteck B. (2014) Processing of laminin α chains generates peptides involved in wound healing and host defense. *J Innate Immun* **6**, 467-84.
- Seppinen L. and Pihlajaniemi T. (2011) The multiple functions of collagen XVIII in development and disease. *Matrix Biol* **30**, 83-92.
- Sigle R.O, Gil S.G., Bhattacharya M., Ryan M.C., Yang T.M., Brown T.A., Boutaud A., Miyashita Y., Olerud J. and Carter W.G. (2004) Globular domains 4/5 of the laminin α 3 chain mediate deposition of precursor laminin 5. *J Cell Sci* **117**, 4481-94.
- Singer AJ and Clark RA. (1999) Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* **341**, 738-746.
- Stepp M.A., Gibson H.E., Gala P.H., Iglesia D.D.S., Pajoohesh-Ganji A., Pal-Ghosh S., Brown M., Aquino C., Schwartz AM. and Goldberger O. (2002) Defects in keratinocyte activation during wound healing in the syndecan-1-deficient mouse. *J Cell Sci* **115**, 4517-4531.
- Sulka B., Lortat-Jacob H., Terreux R., Letourneur F. and Rousselle P. (2009) Tyrosine dephosphorylation of the syndecan-1 PDZ binding domain regulates syntenin-1 recruitment. *J Biol Chem* **284**, 10659-10671.

- Tanaka N., Tajima S., Ishibashi A., Izumi T., Nishina S., Azuma N., Sado Y. and Ninomiya Y. (1998) Expression of the alpha1-alpha6 collagen IV chains in the dermoepidermal junction during human foetal skin development: temporal and spatial expression of the alpha4 collagen IV chain in an early stage of development. *Br J Dermatol* **139**, 371-4.
- Tran M., Rousselle P., Nokelainen P., Tallapragada S., Nguyen N.T., Fincher E.F. and Marinkovich M.P. (2008) Targeting a tumor specific laminin domain critical for human carcinogenesis. *Cancer Res* **68**, 2885-94.
- Tsubota Y., Mizushima H., Hirosaki T., Higashi S., Yasumitsu H. and Miyazaki K. (2000). Isolation and activity of proteolytic fragment of laminin-5 alpha3 chain. *Biochem Biophys Res Commun* **278**, 614-620.
- Turchi L., Chassot A.A., Rezzonico R., Yeow K., Loubat A., Ferrua B., Lenegrata G., Ortonne J.P., and Ponzio G. (2002) Dynamic characterization of the molecular events during in vitro epidermal wound healing. *J Invest Dermatol* **119**, 56-63.
- Uitto J., Chung-Honet L.C. and Christiano A.M. (1992) Molecular biology and pathology of collagen VII. *Exp Dermatol* **1**, 2-11.
- Uitto J. and Pulkkinen L. (1996) Molecular complexity of the cutaneous basement membrane zone. *Mol Biol Rep* **23**, 35-46.
- Utani A., Nomizu M., Matsuura H., Kato K., Kobayashi T., Takeda U., Aota S., Nielsen P. K., and Shinkai H. (2001) A unique sequence of the laminin alpha 3 G domain binds to heparin and promotes cell adhesion through syndecan-2 and -4. *J Biol Chem* **276**, 28779-28788.
- Vivès R.R., Crublet E., Andrieu J.P., Gagnon J., Rousselle P. and Lortat-Jacob H. (2004) A novel strategy for defining critical amino acid residues involved in protein/glycosaminoglycan interactions. *J Biol Chem* **279**, 54327-33.
- Wegner J., Loser K., Apsite G., Nischt R., Eckes B., Krieg T., Werner S. and Sorokin L. (2016) Laminin $\alpha 5$ in the keratinocyte basement membrane is required for epidermal-dermal intercommunication. *Matrix Biol* **56**, 24-41.
- Wong P. and Coulombe P.A. (2003) Loss of keratin 6 (K6) proteins reveals a function for intermediate filaments during wound repair. *J Cell Biol* **163**, 327-337.
- Yurchenco P.D. and Furthmayr H. (1984) Self-assembly of basement membrane collagen. *Biochemistry* **23**, 1839-50.