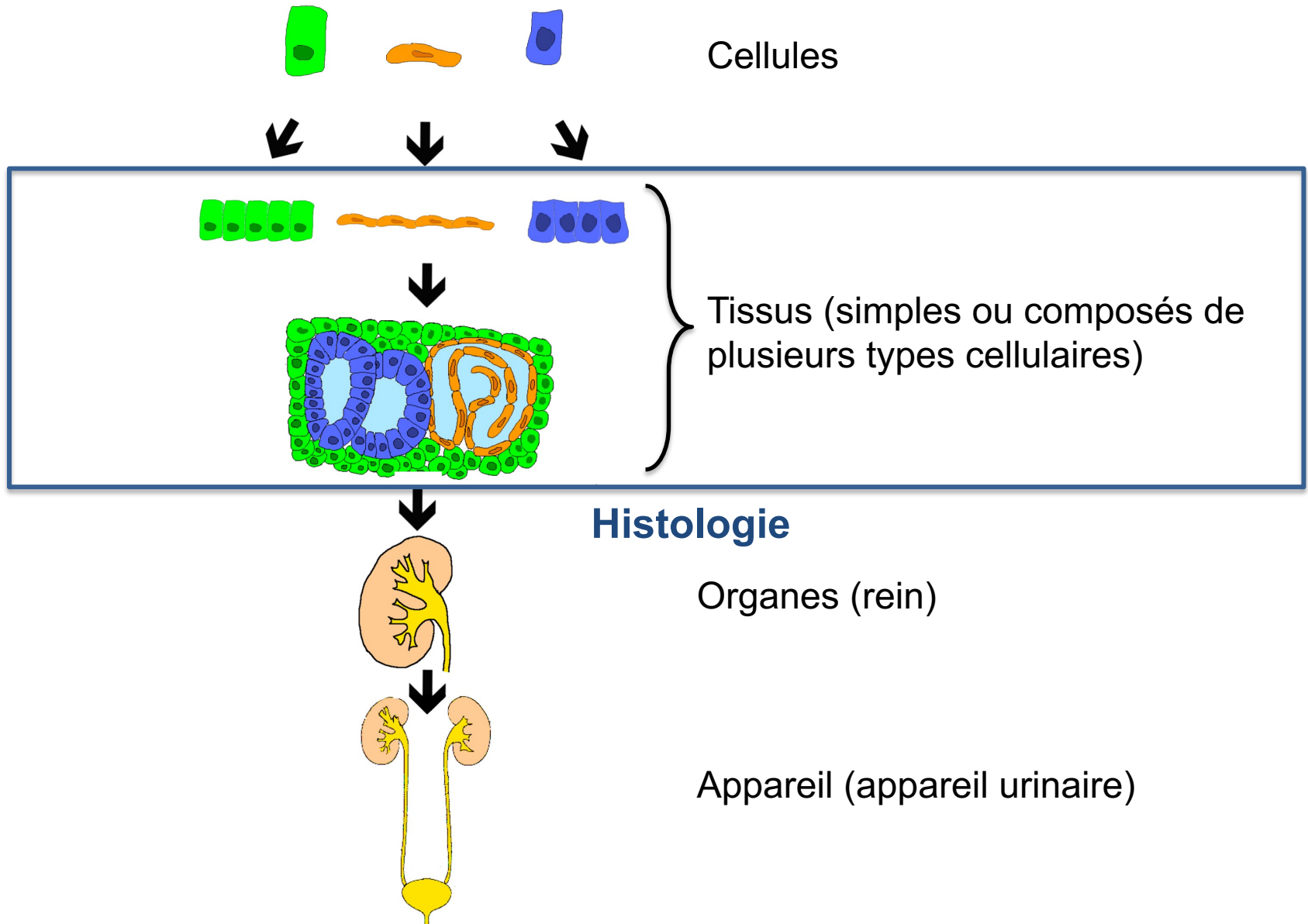


Menu du jour

- **Notions de base d'histologie**
 - Préparation de coupes d'histologie
 - Epithélium, tissu conjonctif, tissu musculaire
 - Muqueuses et séreuses
 - Glandes exocrines et endocrines
- **Renouvellement tissulaire**
 - Organismes à fort potentiel de régénération
 - Renouvellement tissulaire chez l'humain
 - Quelques organes plus en détail: peau, intestin grêle, foie
- **Perte d'homéostasie tissulaire – psoriasis et cancer**
- **Mécanismes de contrôle de la taille des tissus**

Cellules, tissus, organes et systèmes

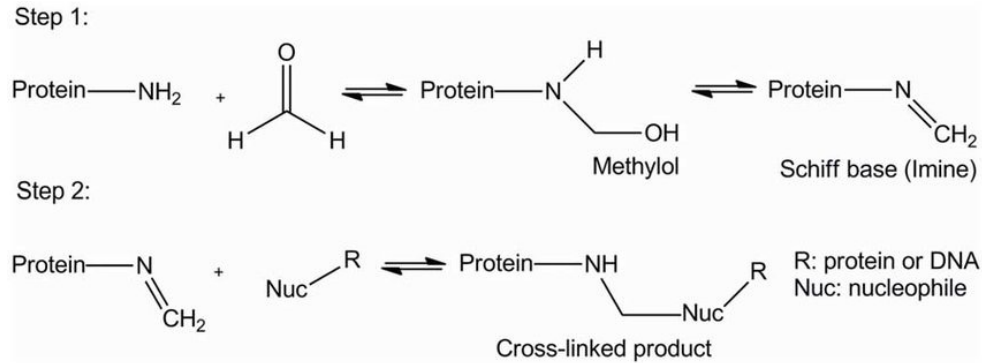


Histologie

- Etude morphologique des tissus - « anatomie microscopique »
- Permet d'identifier différents types cellulaires et d'étudier la structure de différents tissus
- Histopathologie: diagnostic médical sur des biopsies
 - Maladie inflammatoires ou auto-immunes
 - Cancers
 - Post-mortem: maladies neurodégénératives

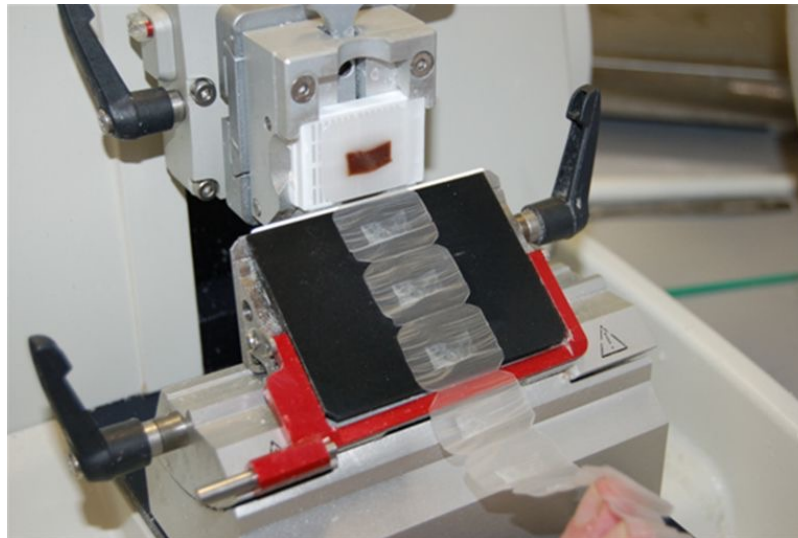
Préparation d'échantillons (1)

1. Fixation du tissu (cross-linking) avec du formaldéhyde



2. Déshydratation et enrobage pour solidifier le tissu (paraffine, etc.)

3. Coupes de 5-15µm d'épaisseur avec un microtome



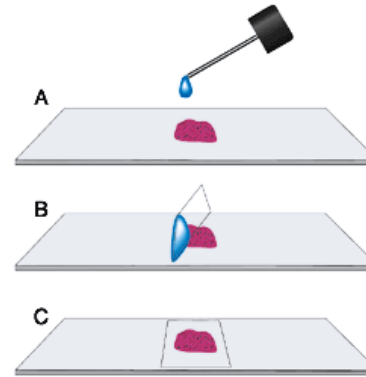
Préparation d'échantillons (2)

4. Coloration la plus utilisée: hématoxyline/éosine

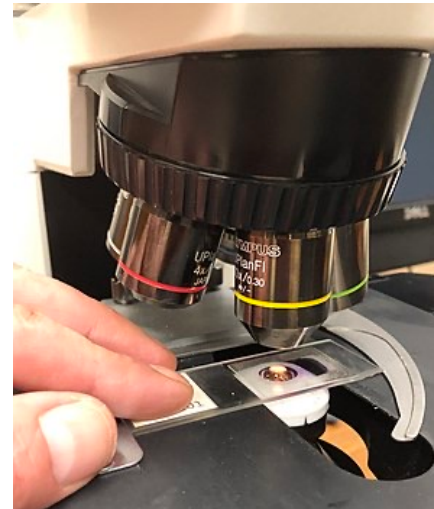
Hématoxyline: basique, marque les noyaux en violet

Eosine: acide, marque le cytoplasme en rose

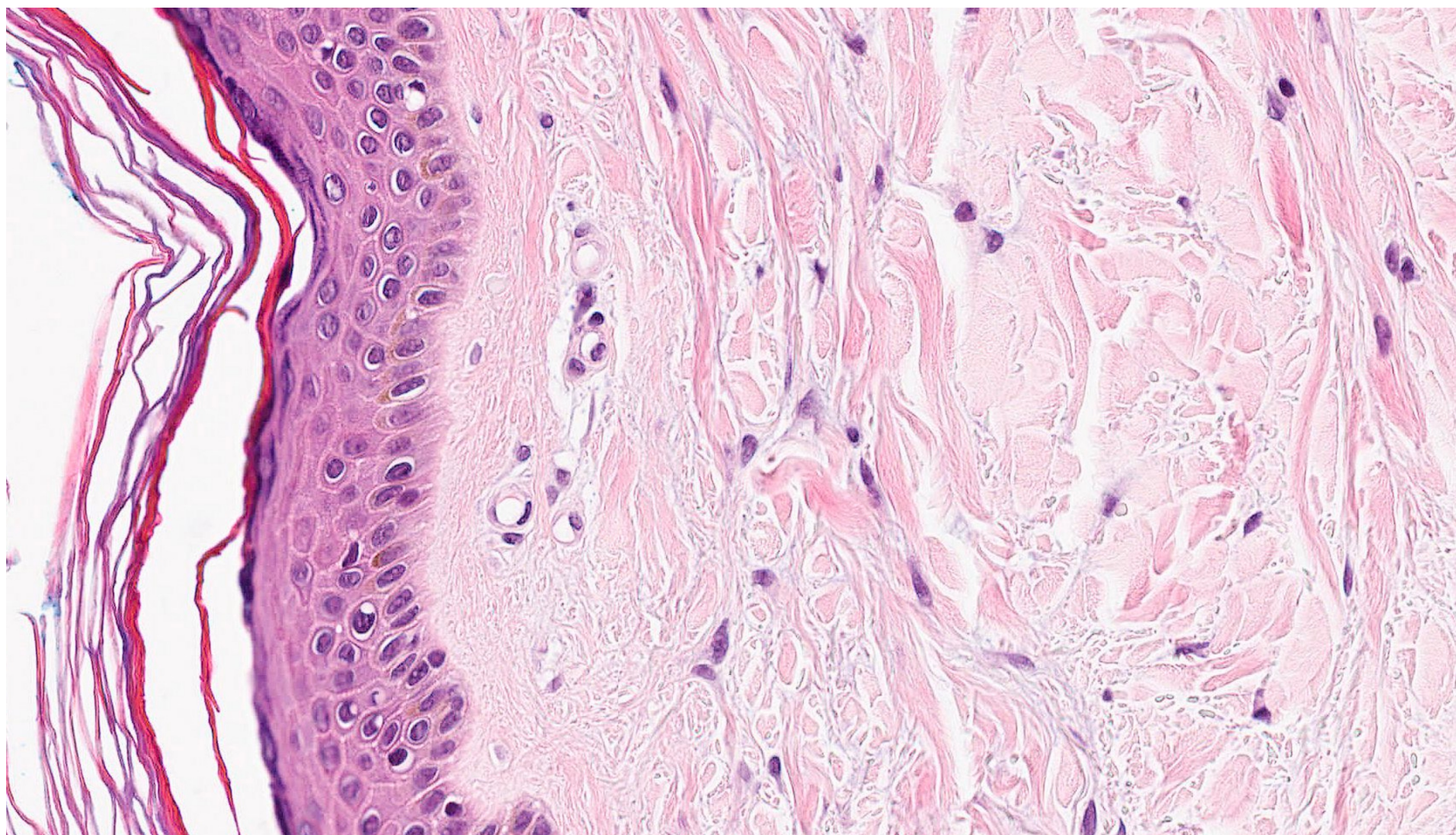
5. Montage sur une lame en verre



6. Observation au microscope



Exemple: peau



<http://bio-atlas.psu.edu>

Hématoxyline: basique, marque les noyaux en violet

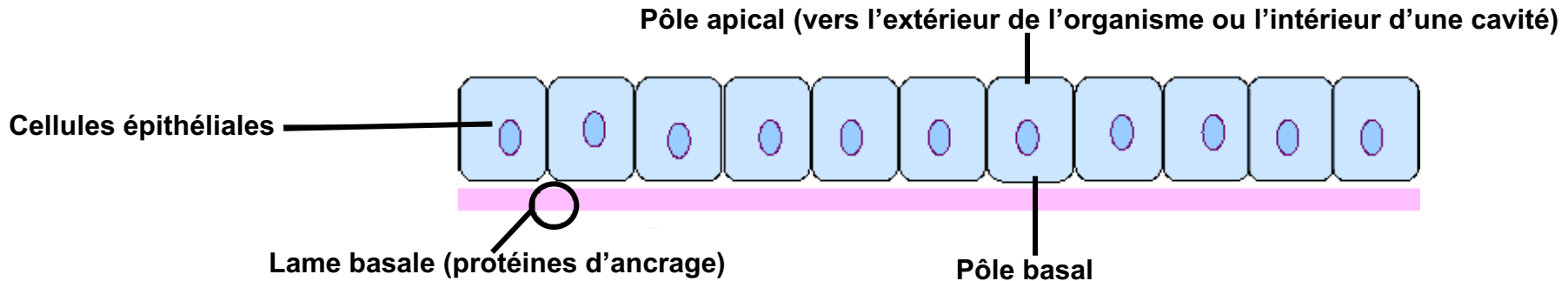
Eosine: acide, marque le cytoplasme en rose

Structures de base

- Epithélium (& mésothélium, endothélium)
- Tissu conjonctif
- Tissu musculaire

Epithélium

- Une ou plusieurs couches de cellules qui adhèrent entre elles par des protéines transmembranaires
- Polarisation (basal versus apical)
- Lame basale



- Pas de vaisseaux sanguins
- Principalement constitué de cellules épithéliales, mais peut aussi contenir d'autres types cellulaires (cellules dendritiques, lymphocytes, macrophages (poumon), mélanocytes)

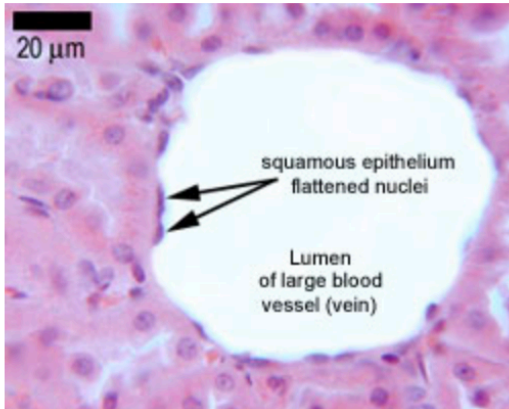
Fonctions de l'épithélium

- Barrières entre l'extérieur et l'intérieur du corps: peau, intestin
- Absorption: intestin
- Echanges gazeux air/sang: poumon
- Echanges de métabolites, sels et eau entre le sang et l'urine: rein
- Réception de messages venant de l'extérieur: cellules auditives, gustatives

Types d'épithéliums

1. Simple
2. Stratifié
3. Pseudo-stratifié

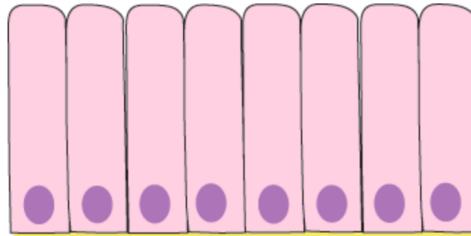
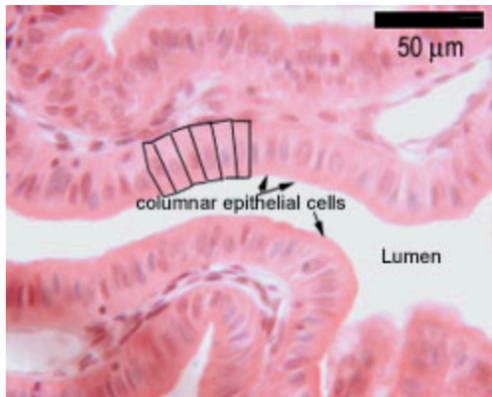
Epithélium simple



1. Pavimenteux (aplati)



2. Cuboïde

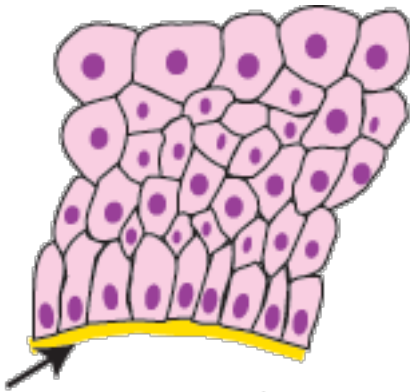


3. Prismatique

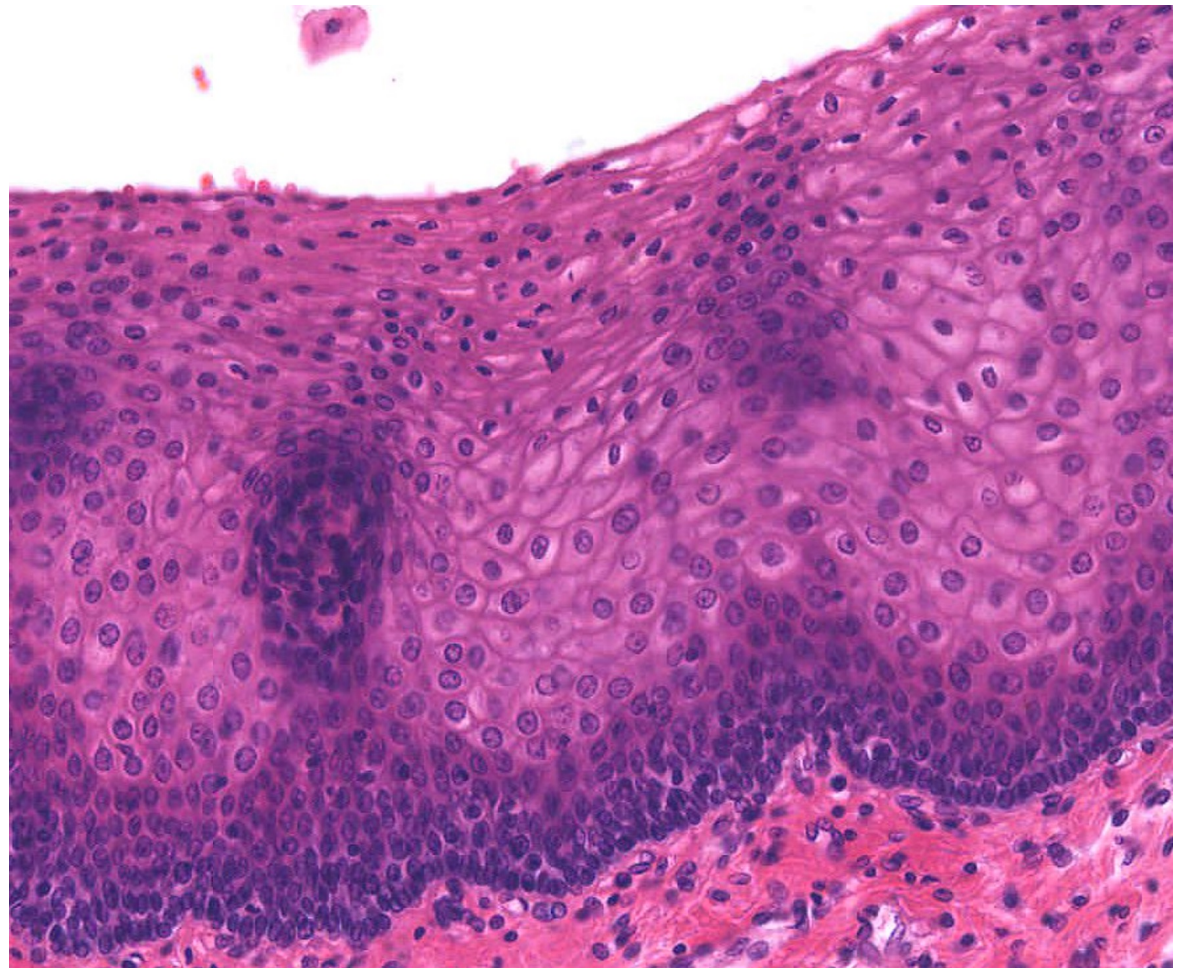
Epithélium stratifié

1. Non kératinisé

→ Exemple: épithélium de l'oesophage



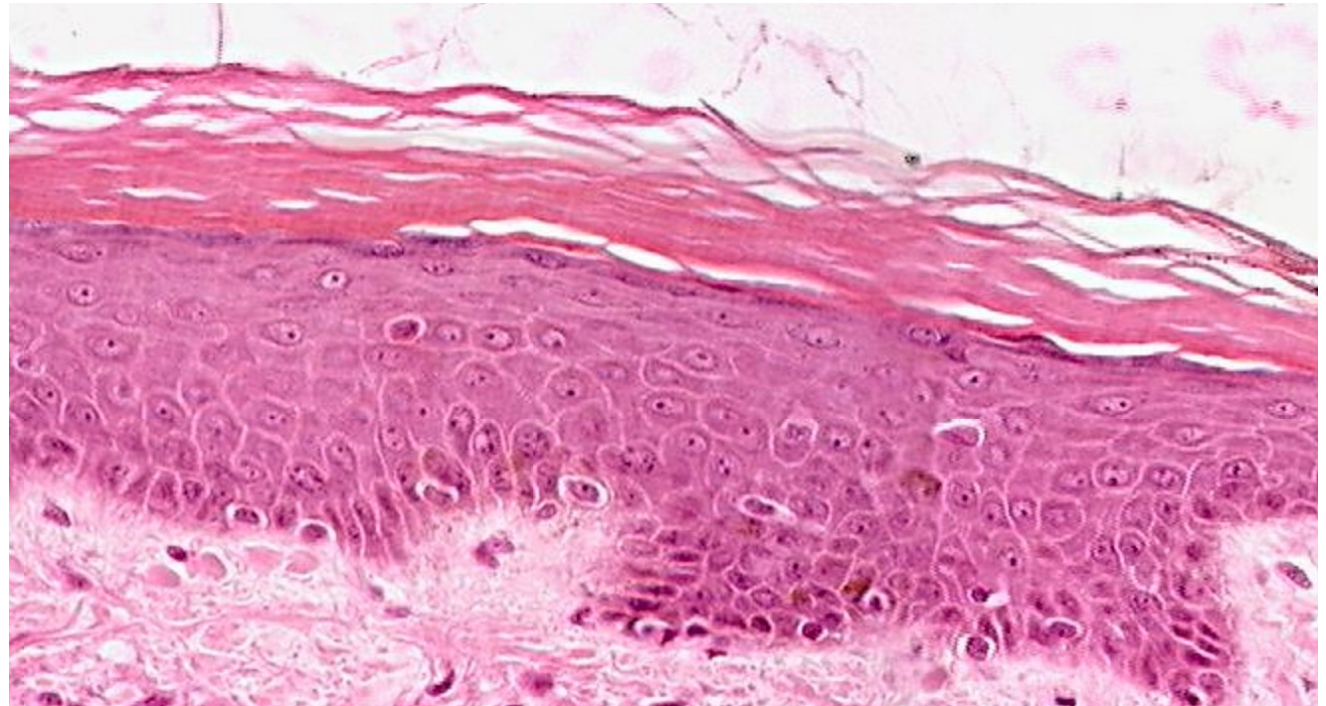
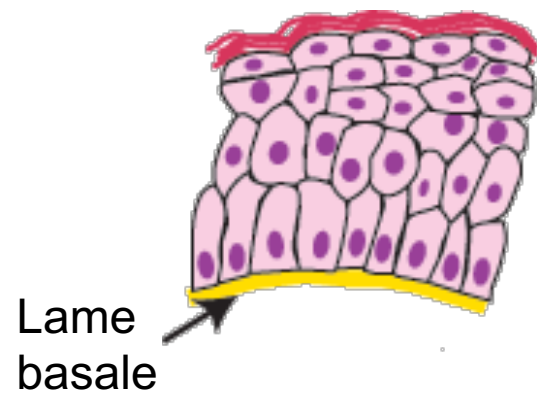
Lame
basale



Epithélium stratifié

2. Kératinisé

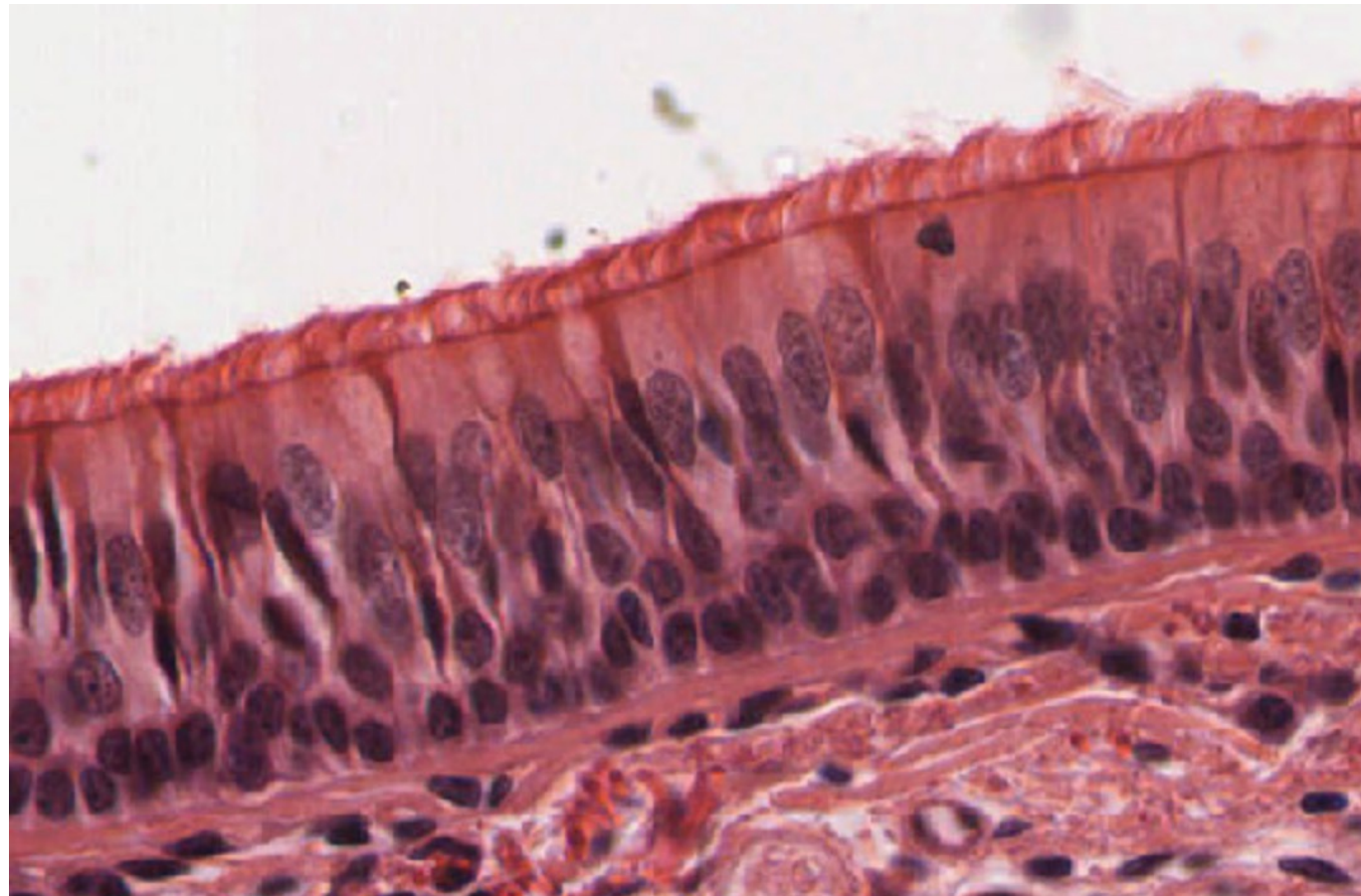
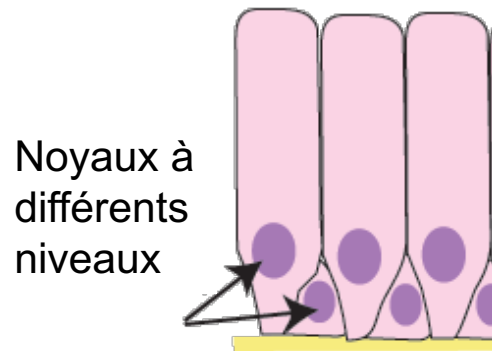
→ Exemple: épiderme



Epithélium pseudo-stratifié

→ Toutes les cellules touchent la lame basale, mais pas toutes les cellules sont en contact avec l'extérieur/cavité.

Exemple: trachée



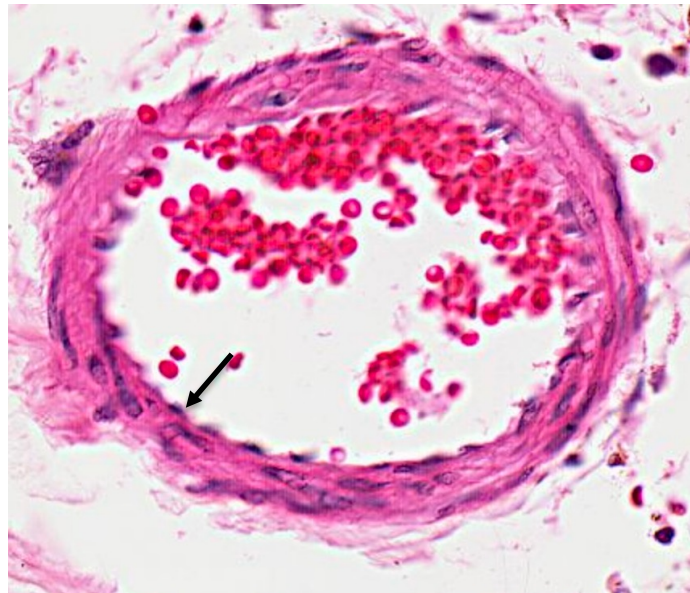
Mésothélium et Endothélium

Mésothélium: épithélium des organes internes

- Cavité péritonéale, péricarde, plèvre
- Epithélium simple pavimenteux

Endothélium: épithélium des vaisseaux

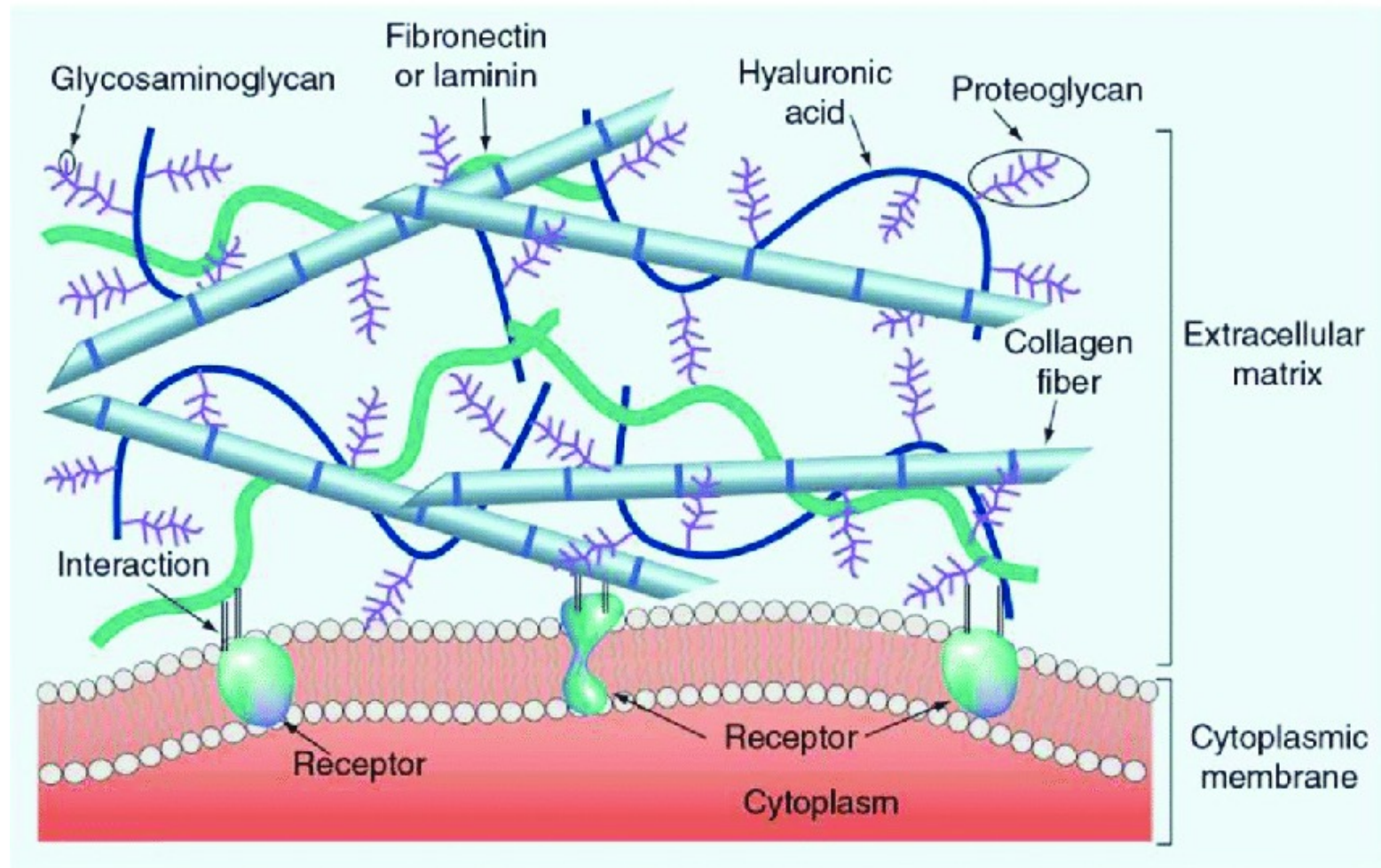
- Vaisseaux sanguins, lymphatiques et du coeur
- Epithélium simple pavimenteux



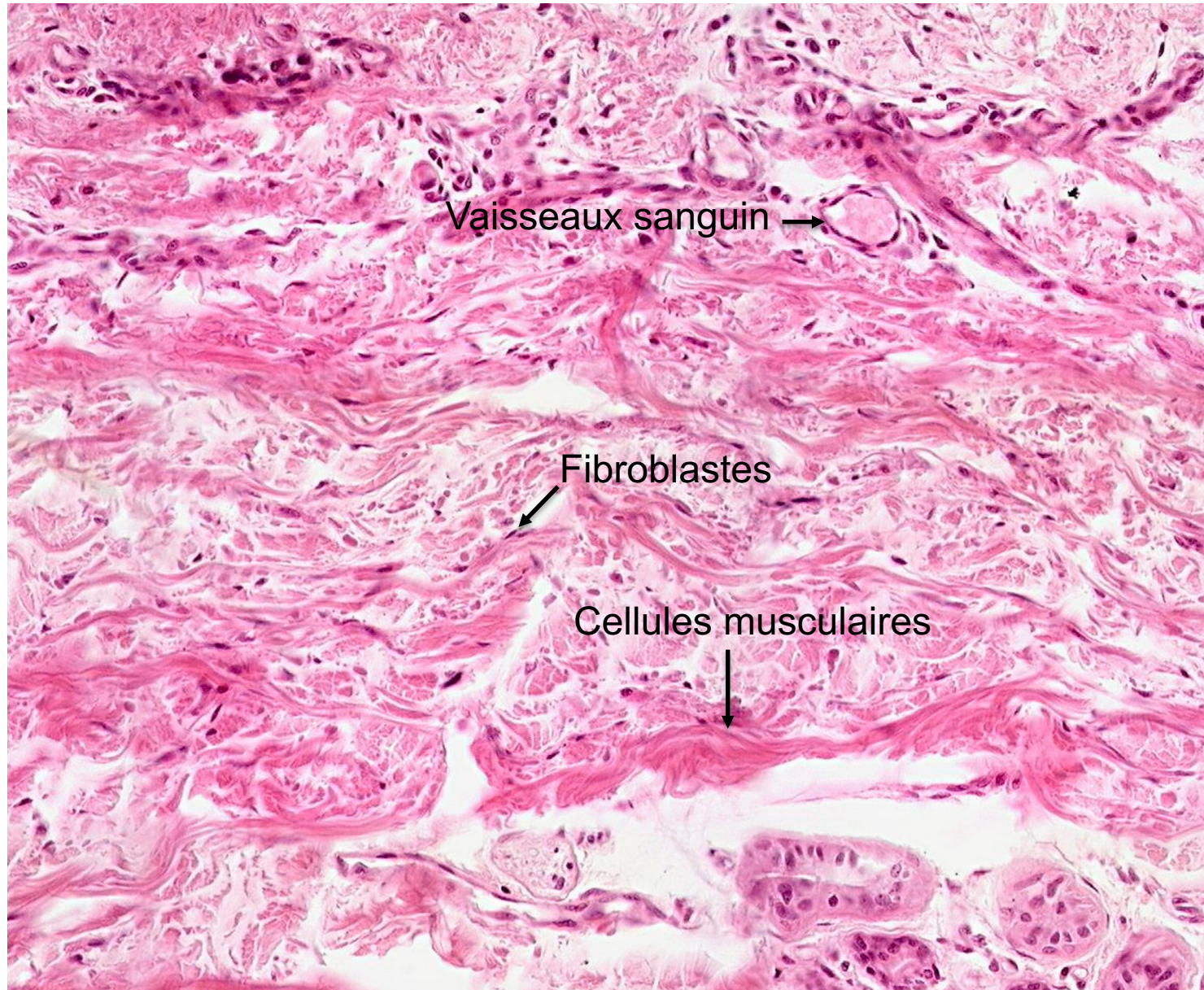
Tissu conjonctif

- Cellule type = fibroblaste
- Peu dense en cellules, beaucoup de matrice extracellulaire, sécrétée par les fibroblastes
- Contient des vaisseaux sanguins, nerfs, vaisseaux lymphatiques

Matrice extracellulaire



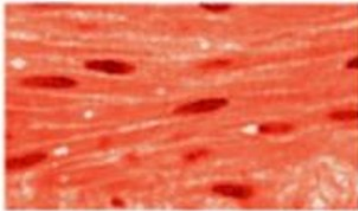
Exemple de tissu conjonctif: derme (peau)



Tissu musculaire

→ 3 types principaux:

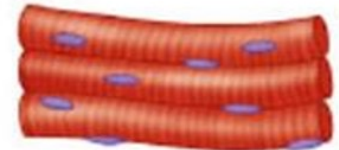
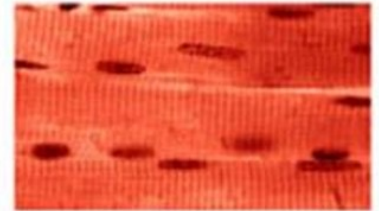
Muscle lisse



Muscle strié cardiaque



Muscle strié squelettique

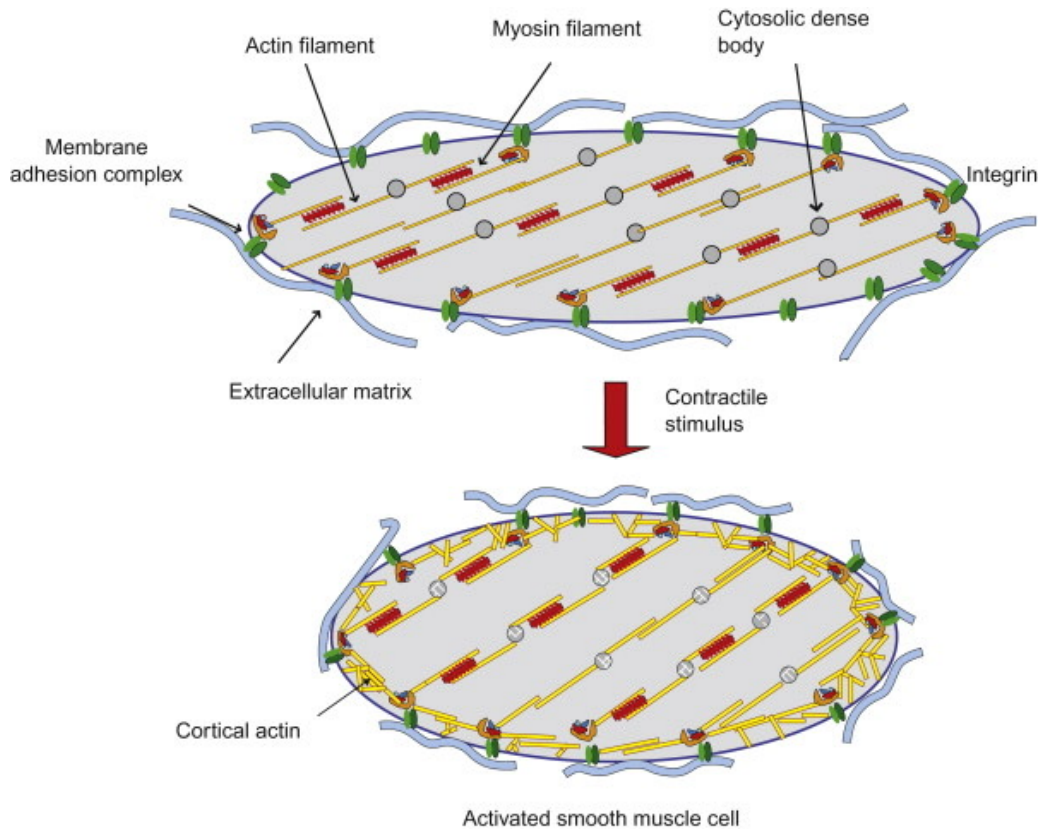


Involontaire

Volontaire

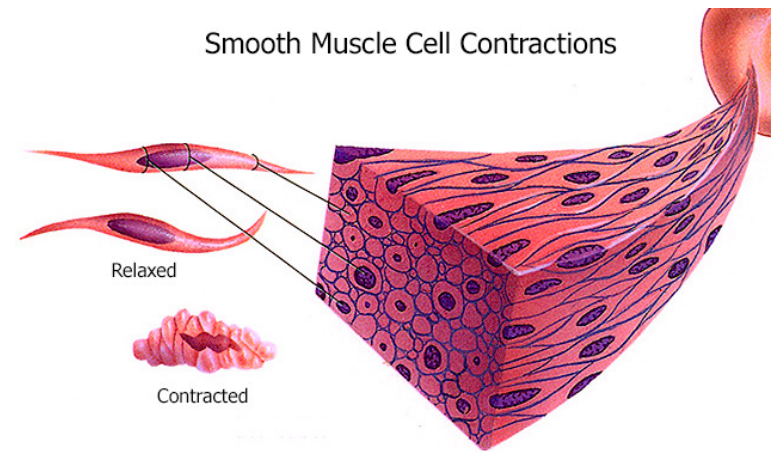
Muscle lisse

Cellule musculaire lisse



<https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/airway-smooth-muscle-contraction>

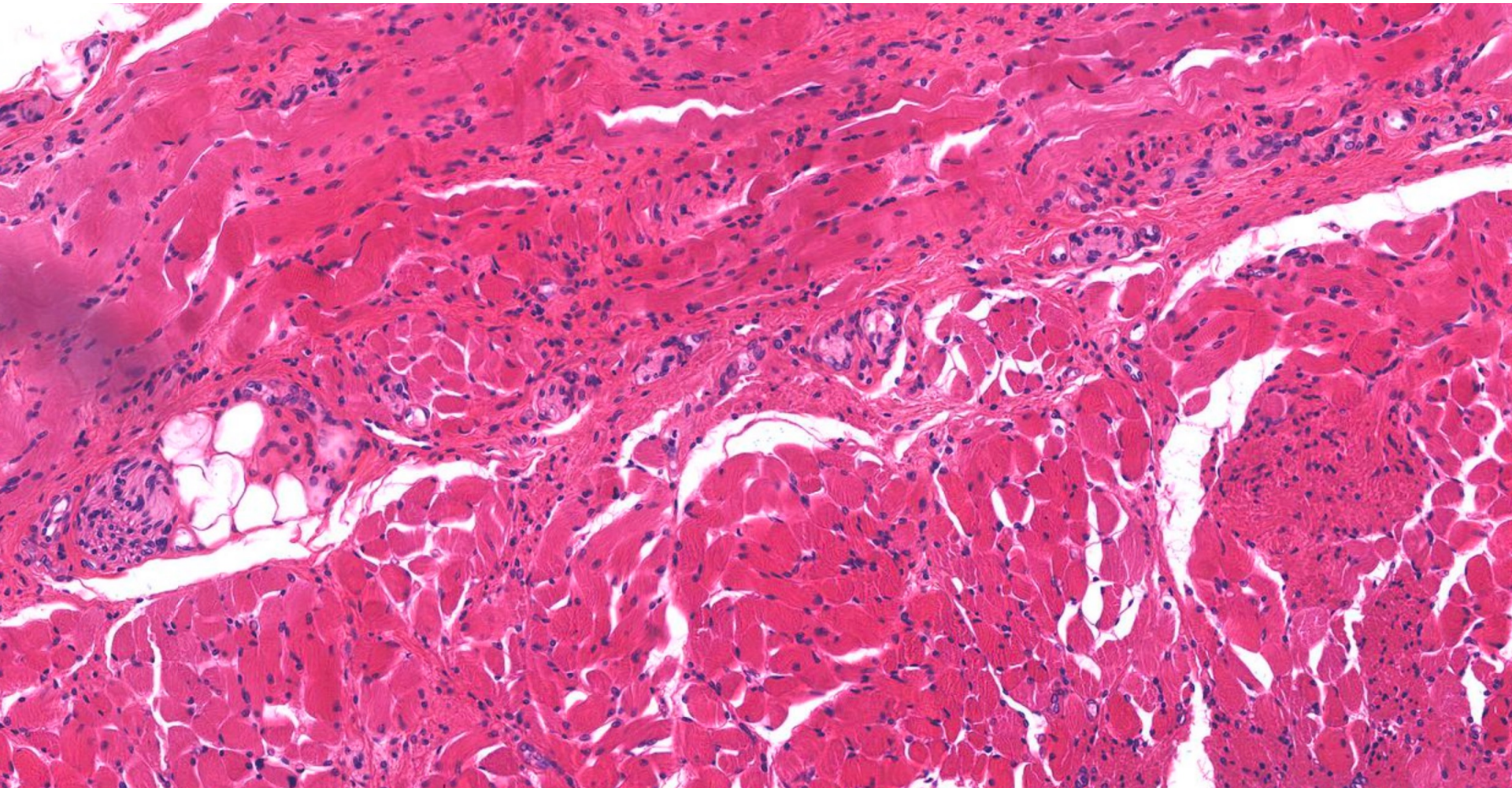
Organisation du muscle lisse



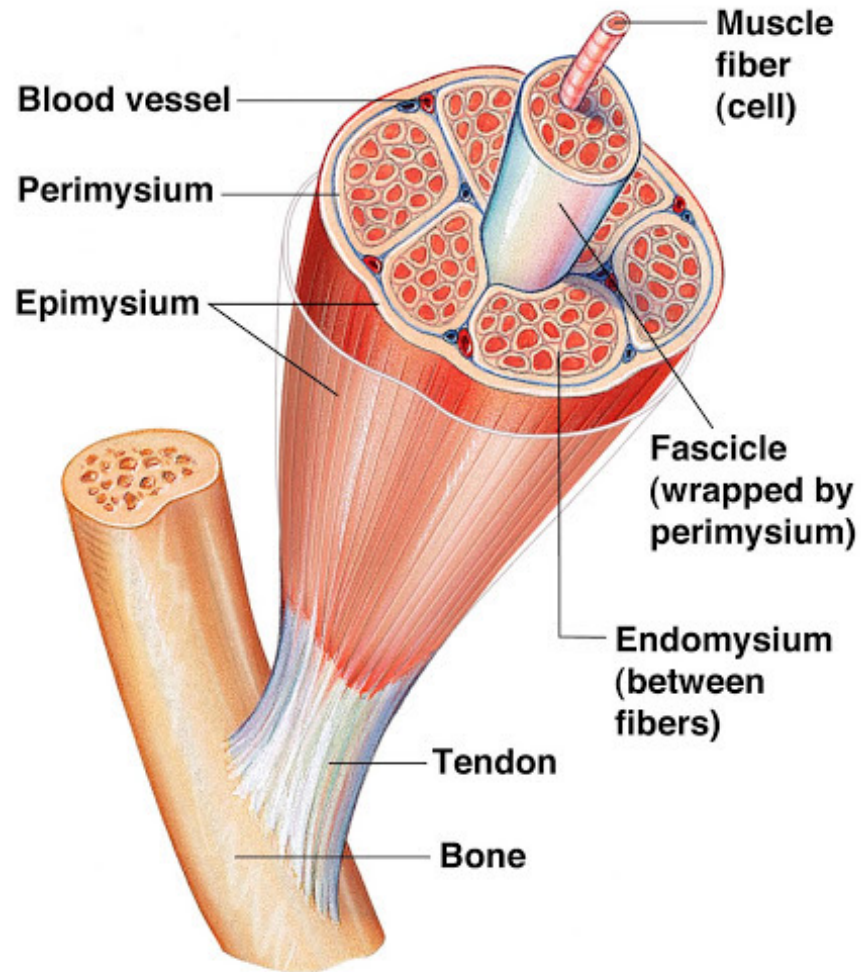
<https://www.lifelinecelltech.com/vs-mc-inflammatory-response-in-atherosclerosis-research/>

Muscle lisse

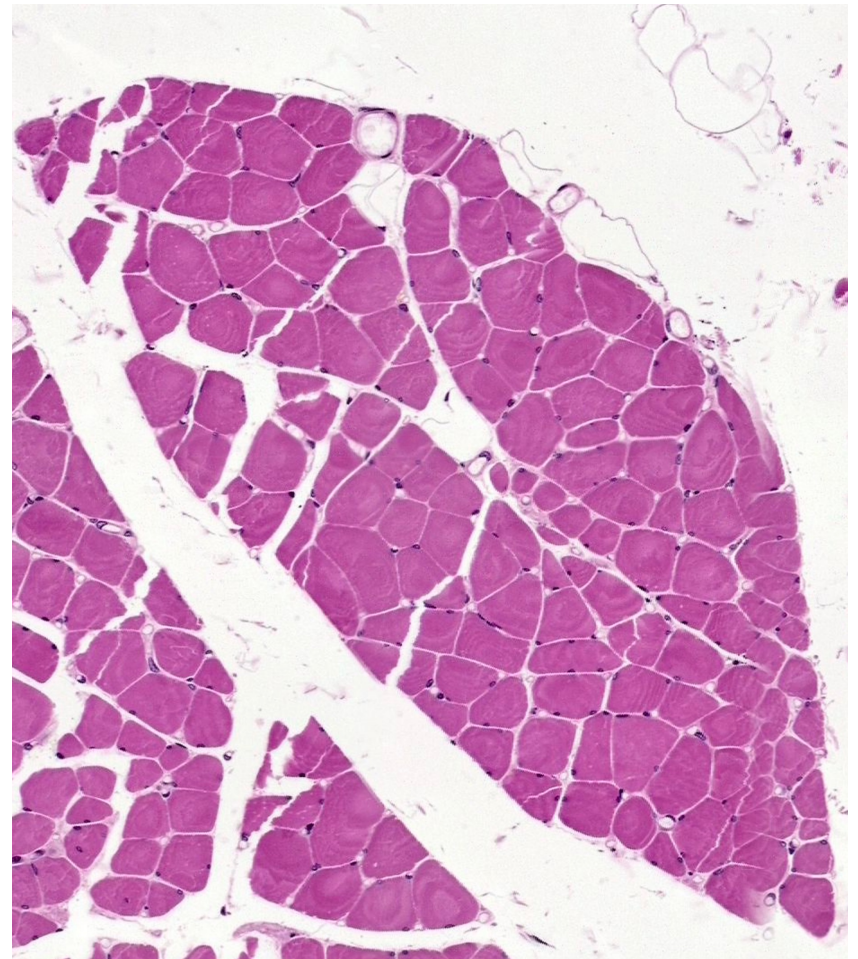
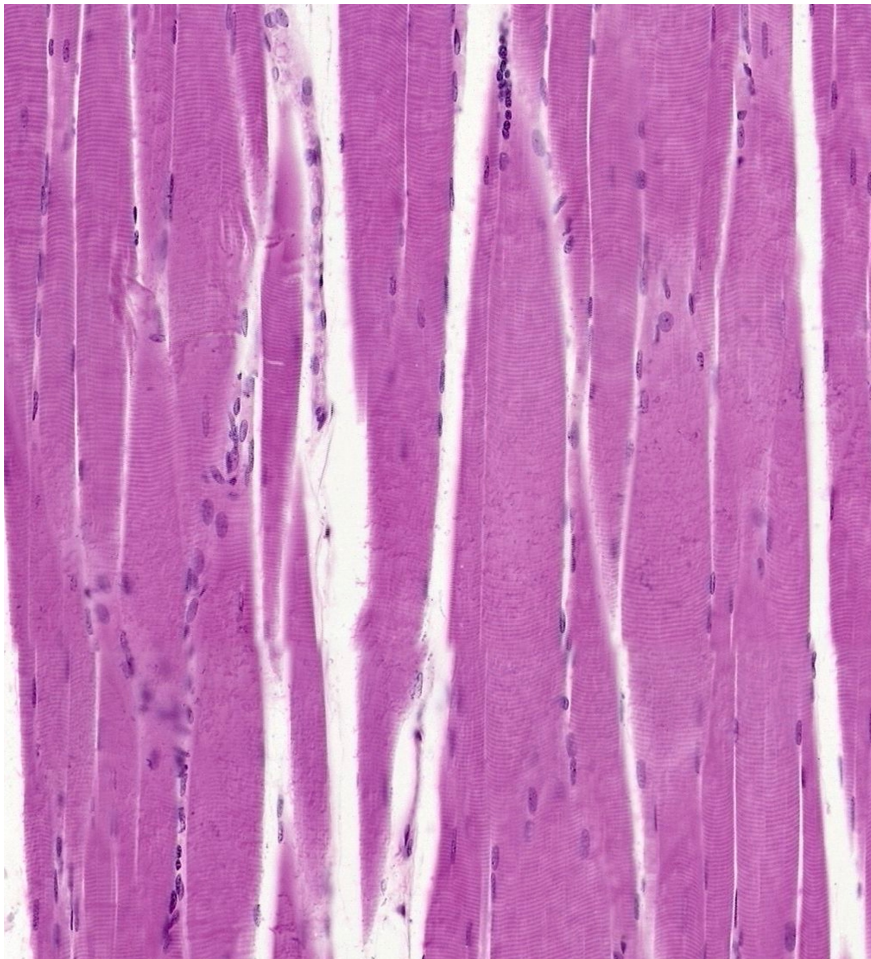
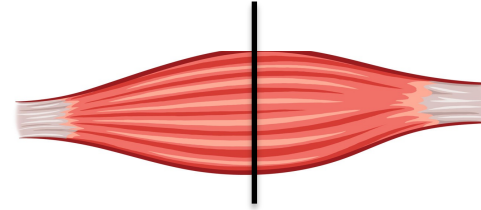
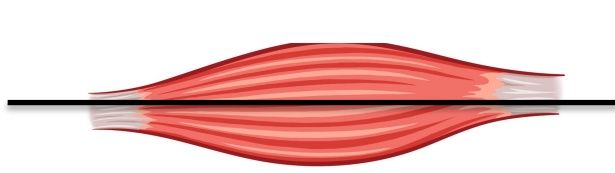
Exemple: oesophage



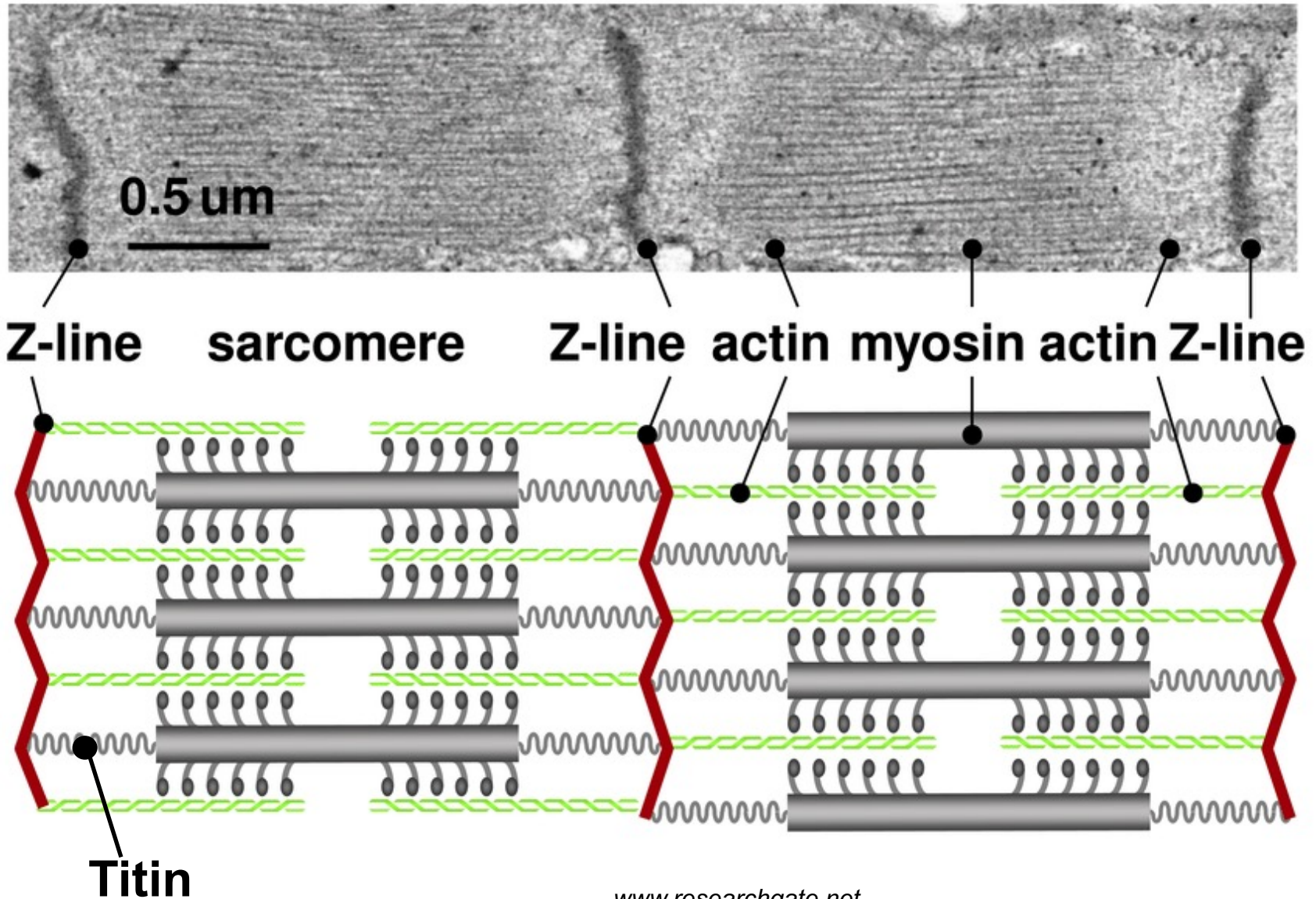
Muscle strié squelettique



Muscle strié squelettique

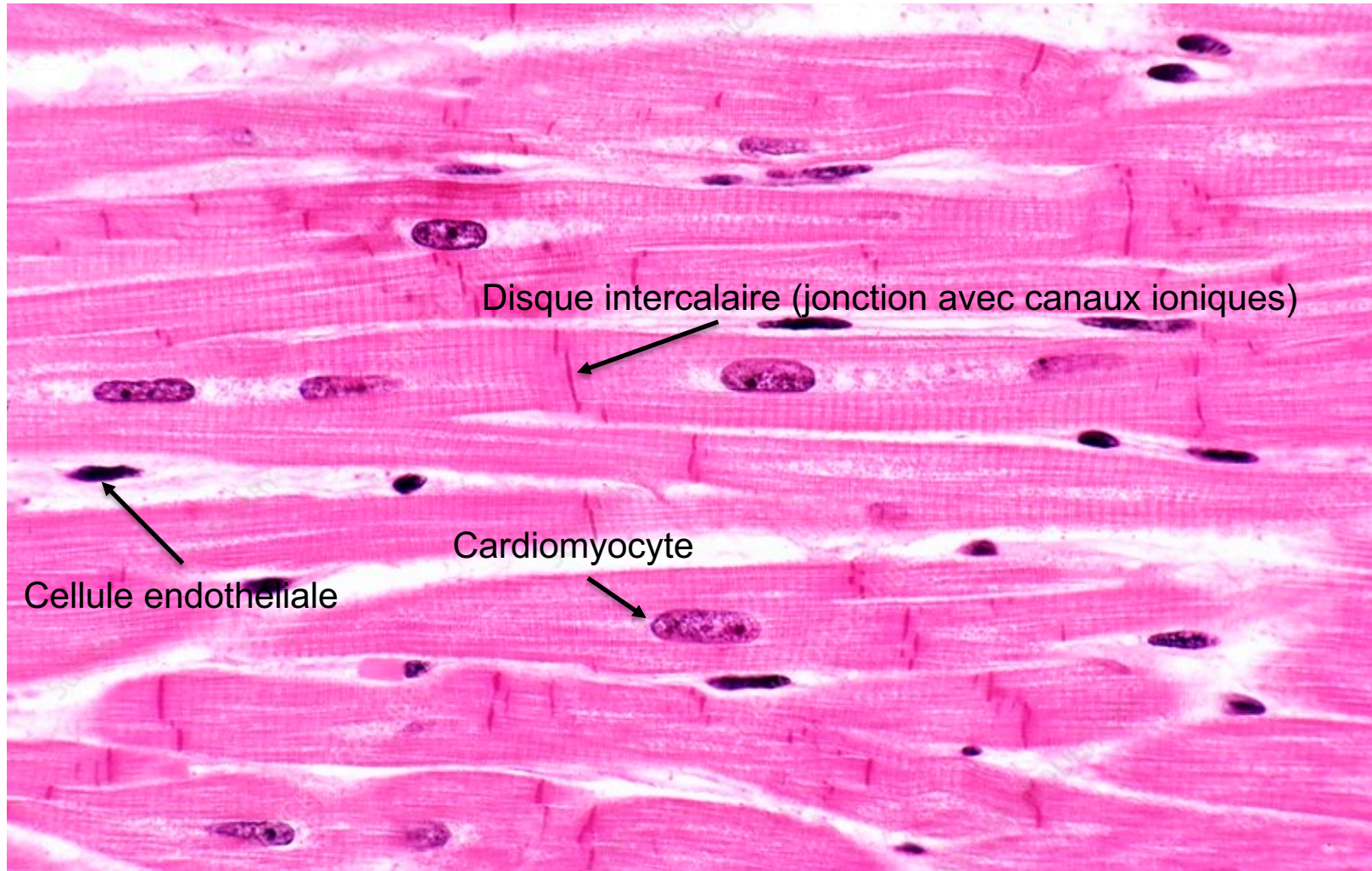


Striations: arrangement actine/myosine



Muscle strié cardiaque

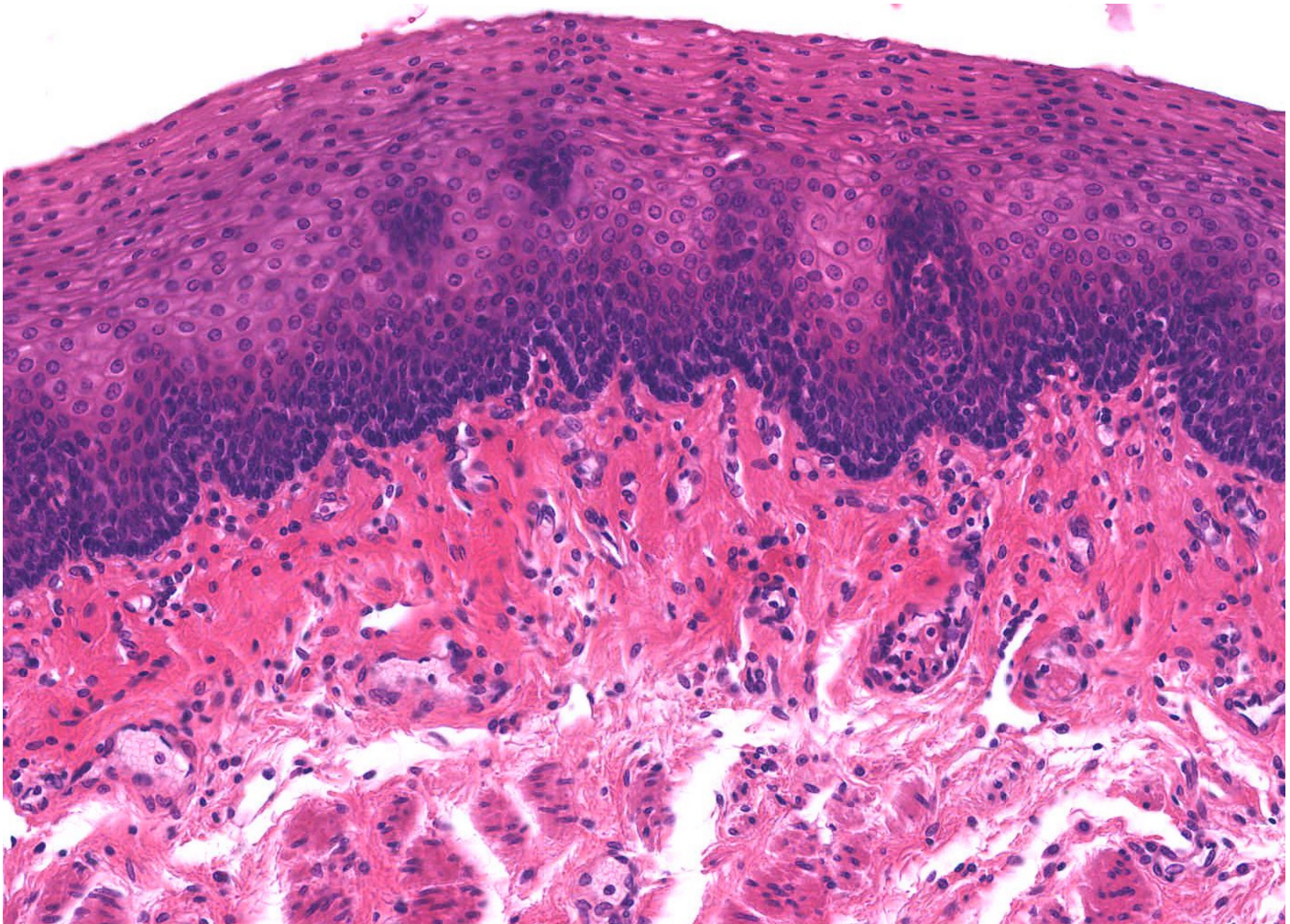
- Cellules avec un seul noyau
- Reliées par des jonctions et des canaux entre les cellules



Muqueuse

Epithélium non kératinisé + tissu conjonctif

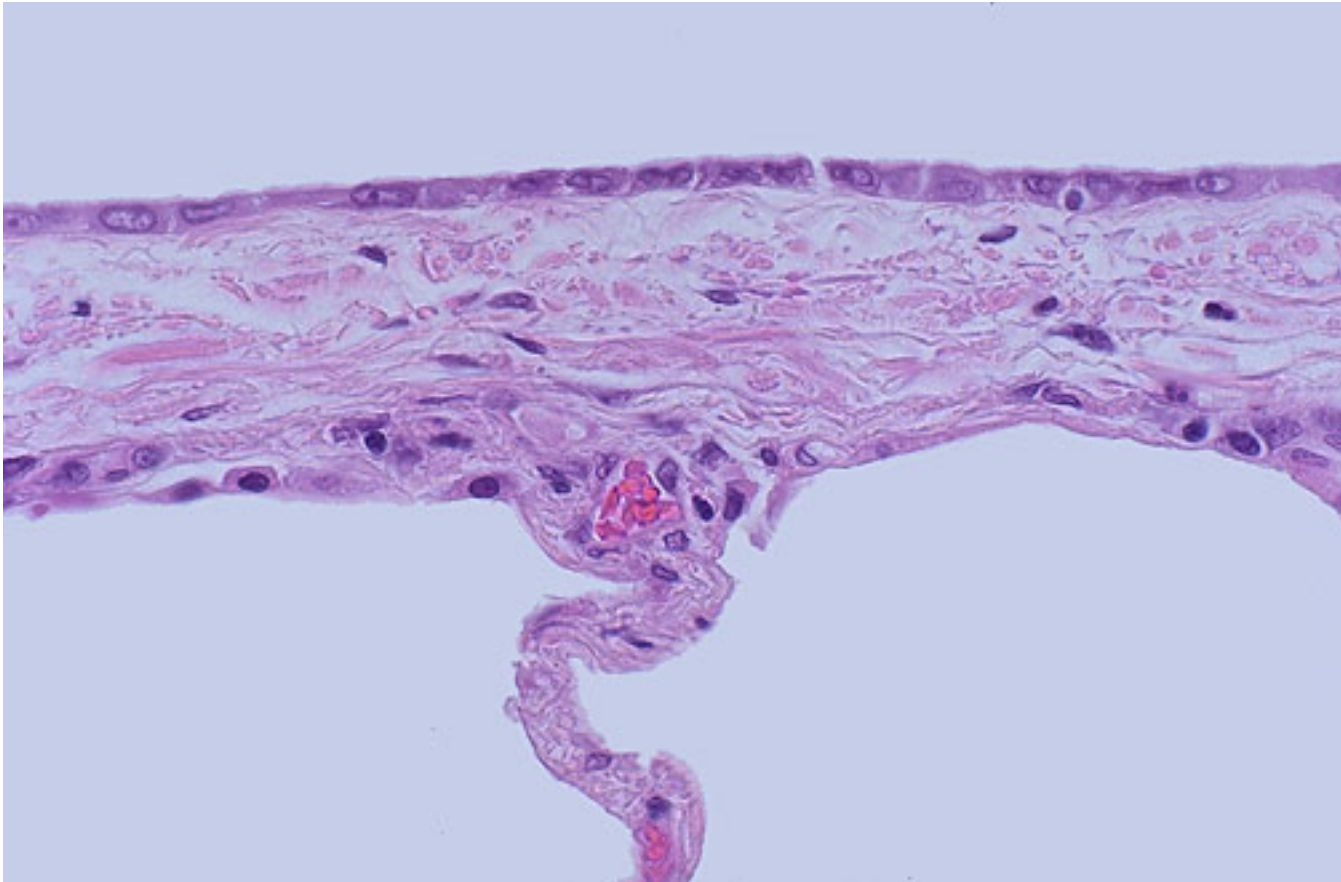
Exemple: oesophage



Séreuse

Mésothélium + tissu conjonctif

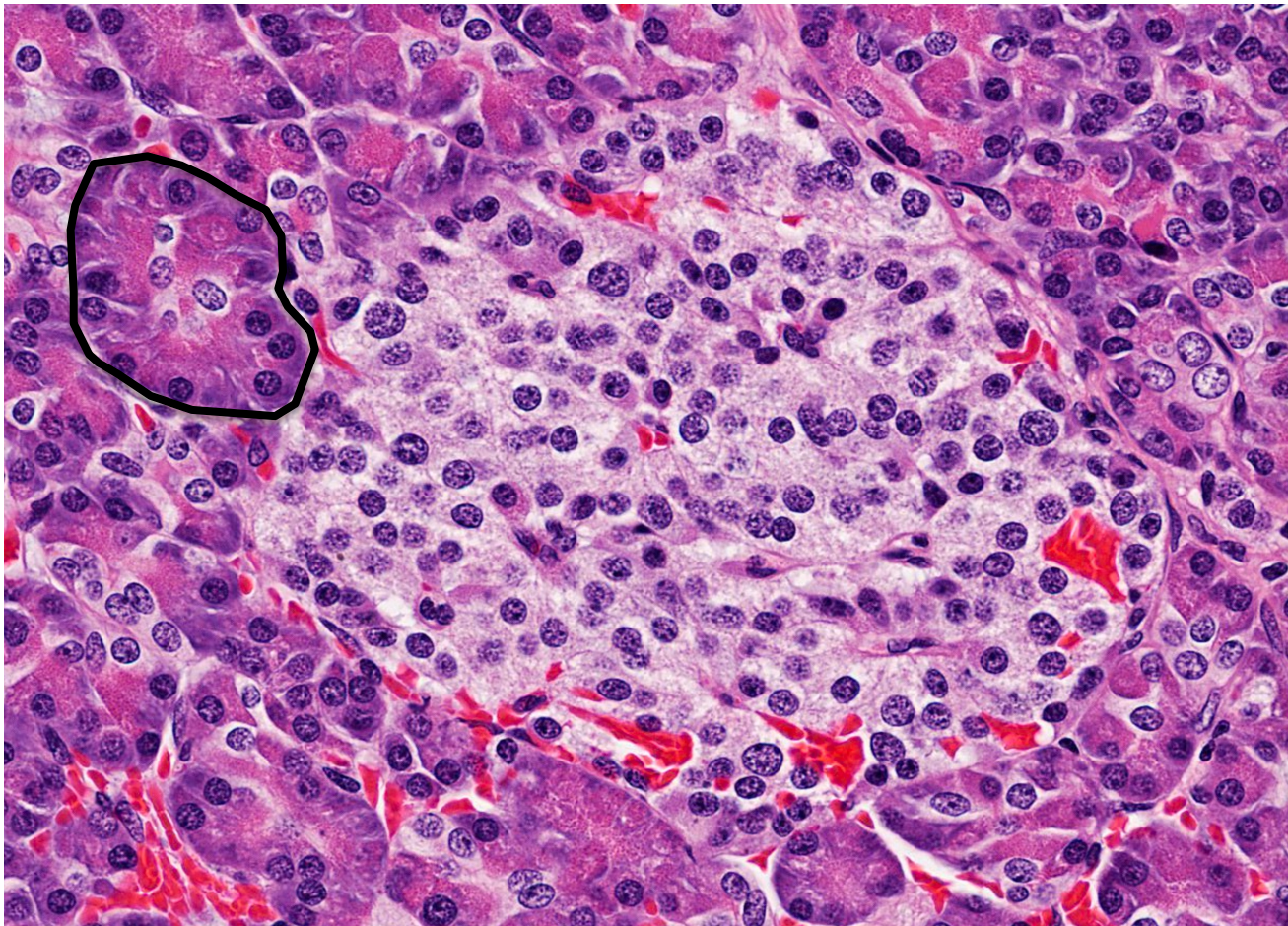
Exemple: plèvre (séreuse entourant les poumons)



Glandes

Glandes exocrines: sécrétion vers l'extérieur

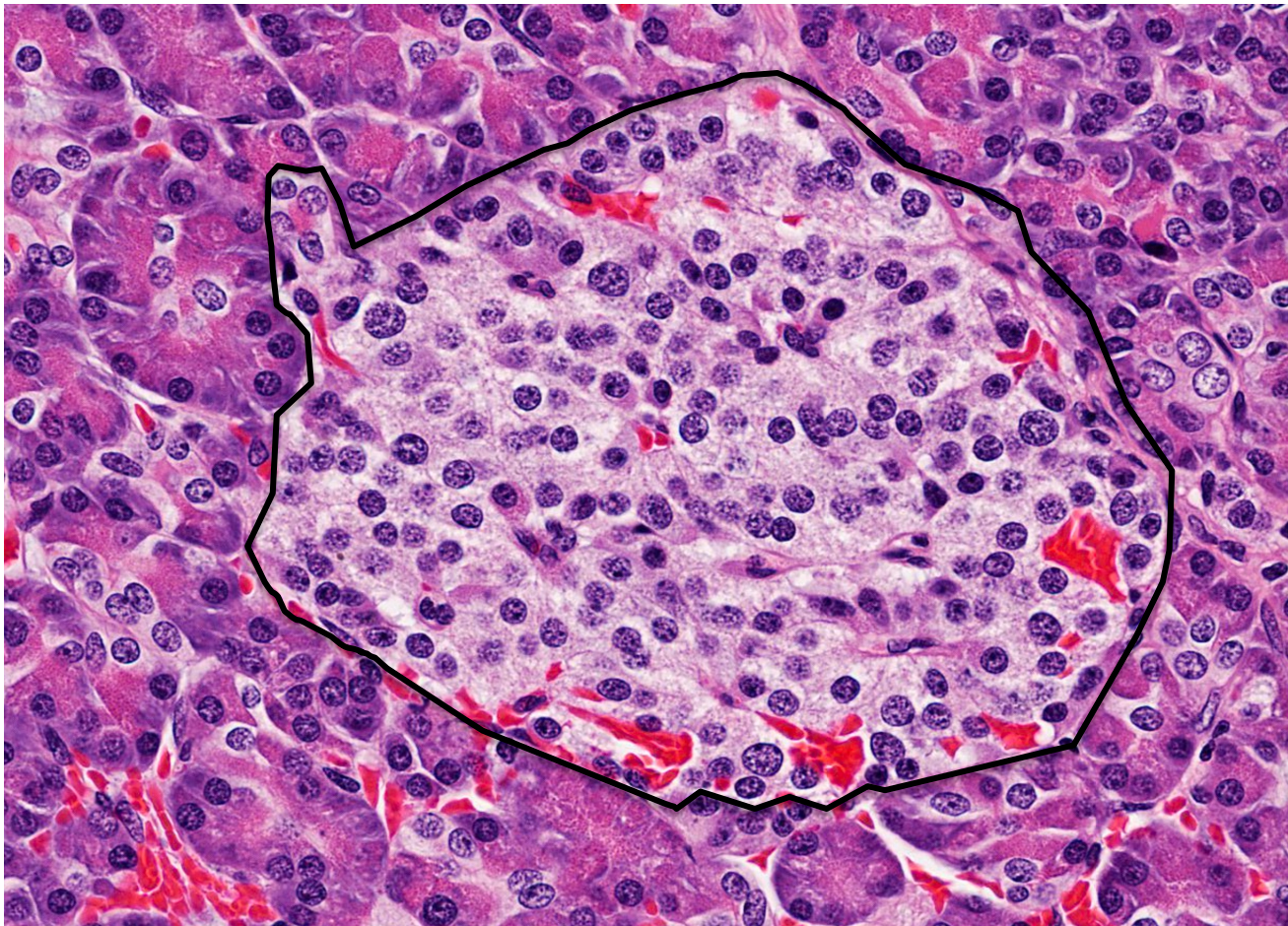
Exemple: partie exocrine du pancréas, formée d'acini. Sécrétion d'enzymes digestives vers l'intestin grêle.



Glandes

Glandes endocrines: sécrétion vers la circulation sanguine ou lymphatique

Exemple: ilots de Langerhans du pancréas. Sécrétion d'insuline et d'autres hormones.

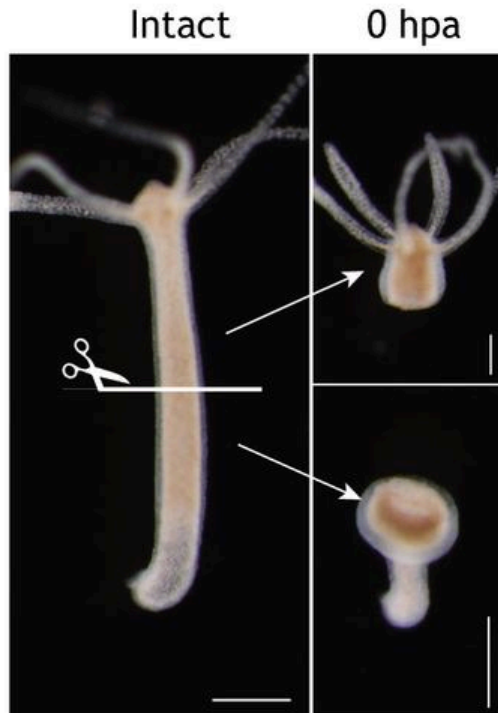


Fin de la 1^{ère} partie

Renouvellement des tissus

Organismes à fort potentiel de renouvellement

Certains organismes peuvent se régénérer complètement. Exemple: l'hydre



Organismes à fort potentiel de renouvellement



Renouvellement des tissus chez l'humain

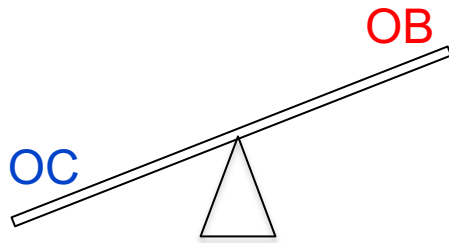
- Beaucoup de tissus se renouvellent continuellement tout au long de la vie
- Le renouvellement implique:
 - Mort cellulaire (et leur élimination)
 - Division cellulaire
 - Différentiation cellulaire Cellules souches → Progéniteurs engagés
- Pathologies humaines liées à une perturbation du renouvellement tissulaire:
 - Perte de renouvellement: ostéoporose, anémie
 - Renouvellement accéléré et incontrôlé: ostéopétrose, tumeurs bénignes, psoriasis, cancer

Perturbation de l'homéostasie de l'os

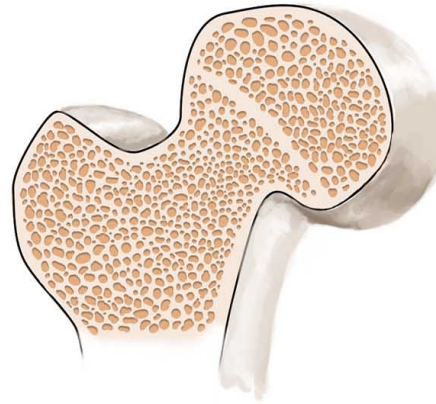
Ostéoblastes (OB): produisent la matrice extracellulaire dure de l'os

Ostéoclastes (OC): macrophages spécialisés qui remodelent l'os

Ostéoporose

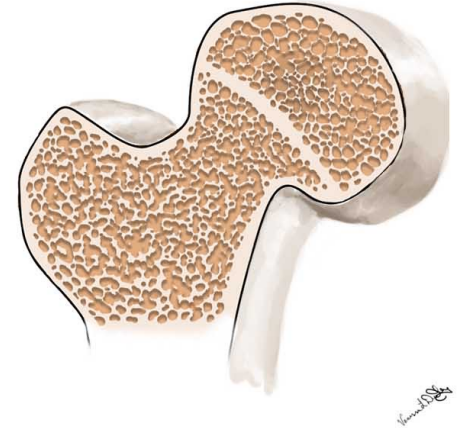


Healthy Bone



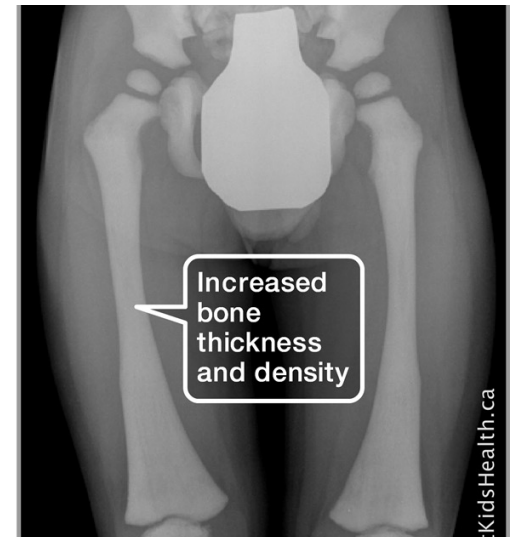
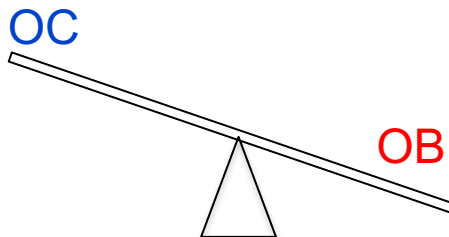
© Lineage

Osteoporosis



© Lineage

Ostéopétrose



© KidsHealth.ca

Des rythmes très différents de renouvellement en fonction du tissu

Tissus à fort renouvellement

peau, épithélium de l'intestin, système hématopoïétique

Tissus à faible renouvellement mais fort potentiel de réparation

foie, muscle, os, poumon

Tissus à renouvellement faible ou nul, peu ou pas de réparation

cristallin, organe de Corti (oreille interne), système nerveux central (cerveau, moëlle épinière)

Petite digression: rôle des macrophages tissulaires

- Les macrophages sont constamment présents dans la plupart des tissus
- Ils jouent un rôle clé de « nettoyage » de débris cellulaires et de matrice extracellulaire
- Servent de sentinelles du système immunitaire
- Se spécialisent en fonction du tissu
 - ❖ Intestin: rôle de sentinelle; le seuil d'activation pour alerter le système immunitaire est élevé, sinon ils seraient constamment activés
 - ❖ Os: macrophage spécialisé = ostéoclaste, responsable de la résorption osseuse, régulant par exemple la niche des cellules souches hématopoïétiques
 - ❖ Cerveau (cellule microgliale): rôle dans la maturation des synapses et la destruction de synapses dysfonctionnelles
 - ❖ Poumon: recyclage du surfactant (substance qui diminue la tension de surface des alvéoles)
 - ❖ Moëlle osseuse et rate: élimination des globules rouges trop vieux

Organes choisis

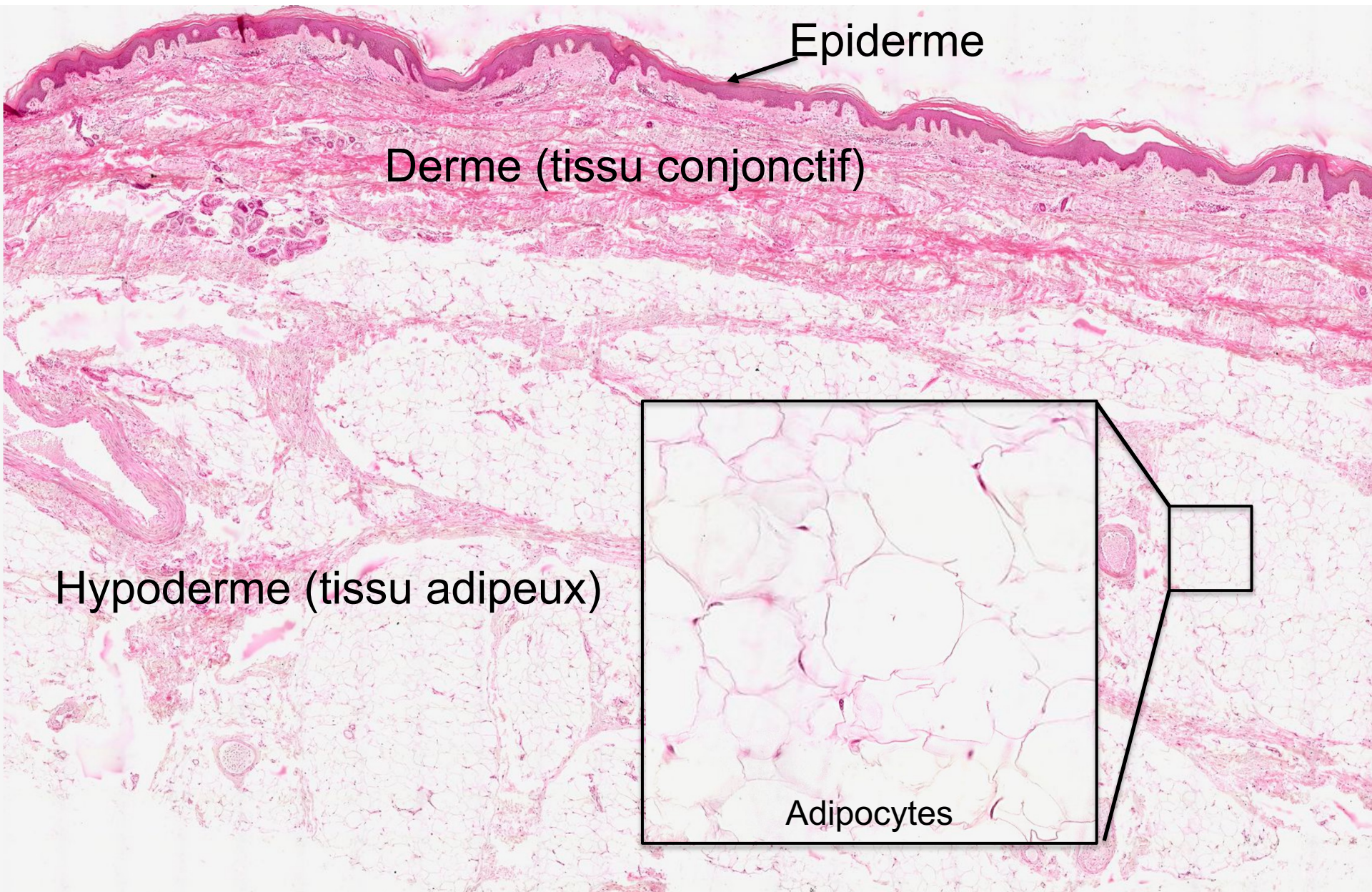
Peau

Intestin

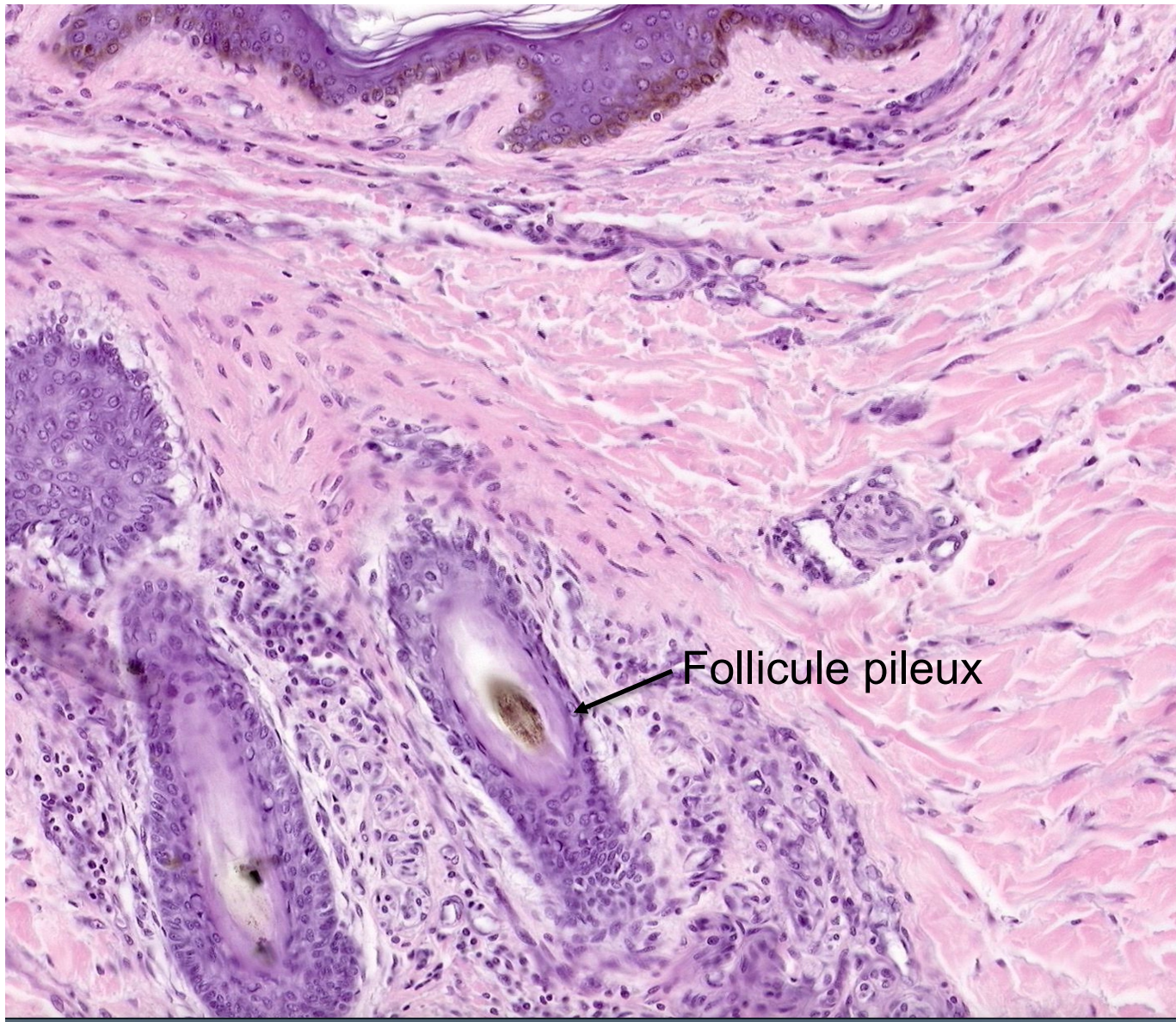
Foie

Peau

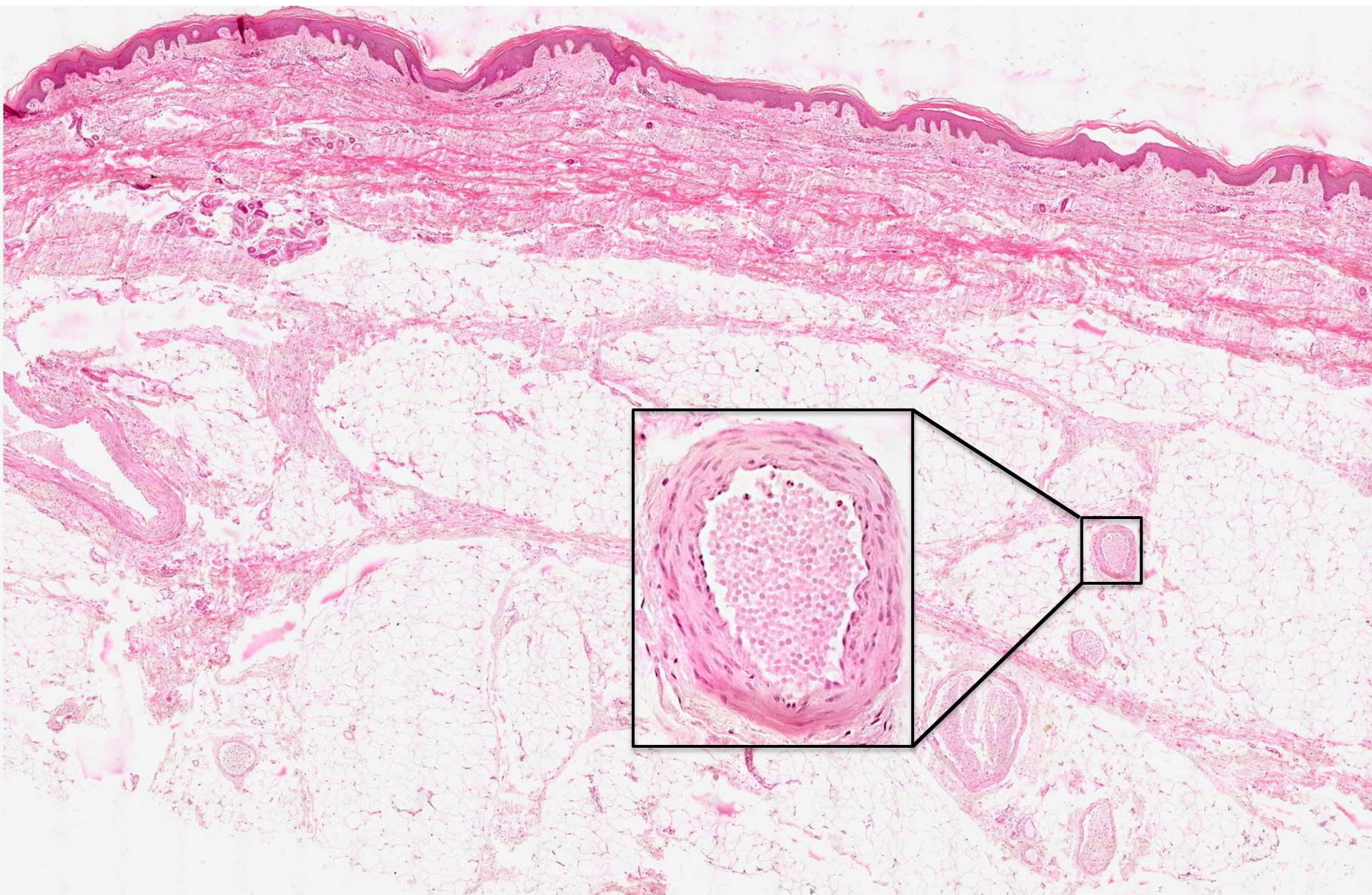
Structure de la peau



Structure de la peau



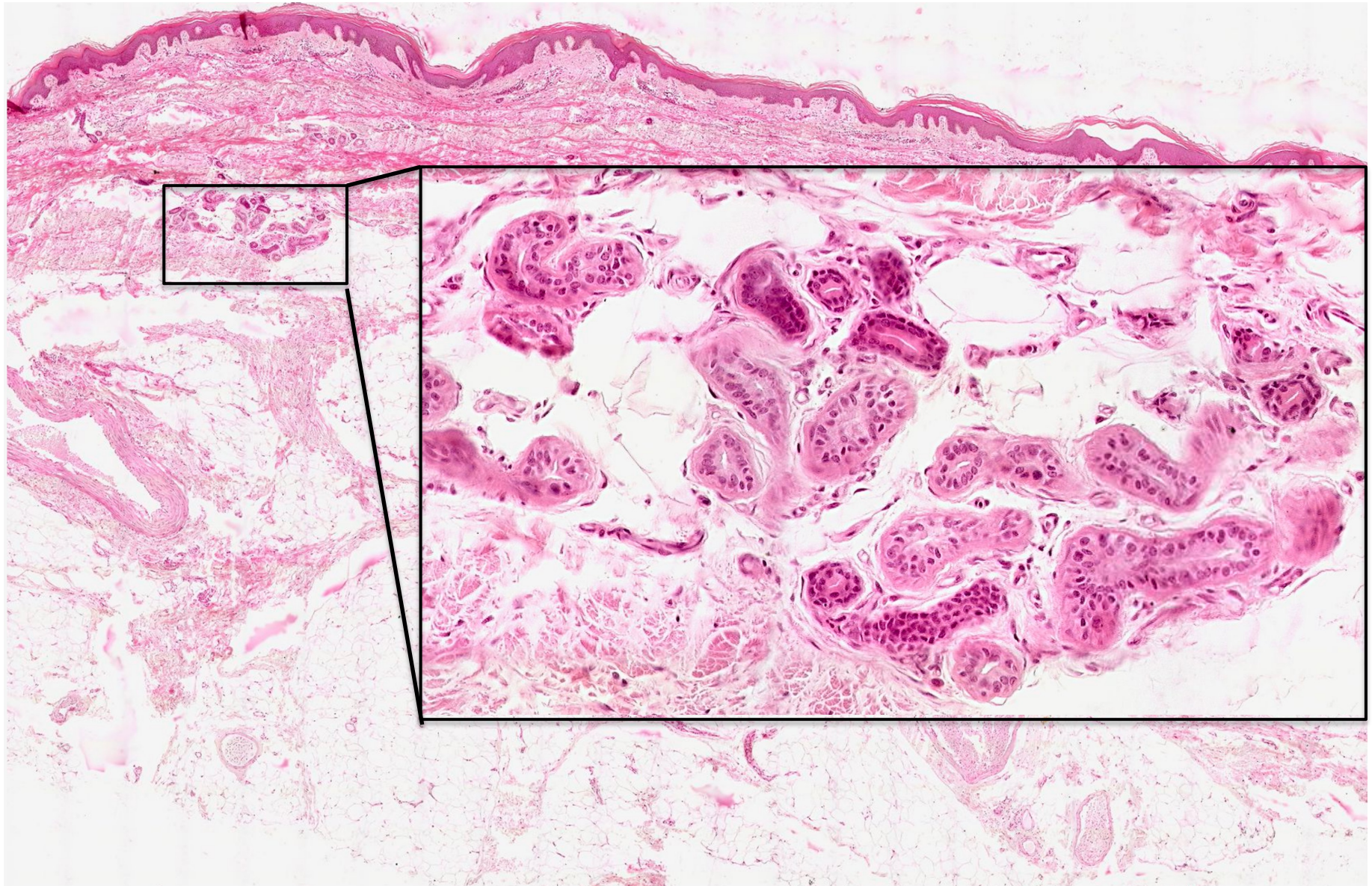
Vaisseaux sanguins



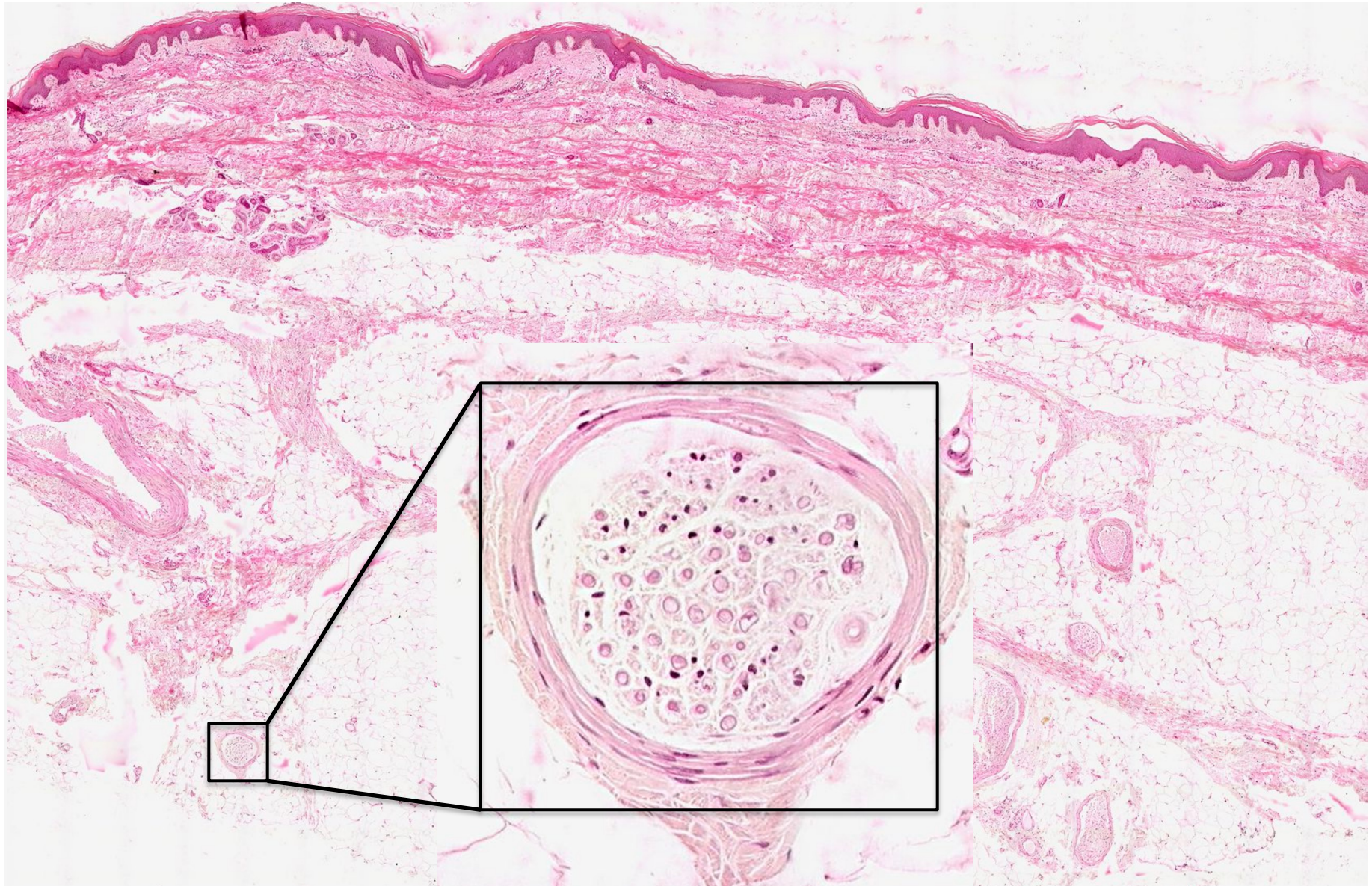
Glandes sébacées



Glandes sudoripares

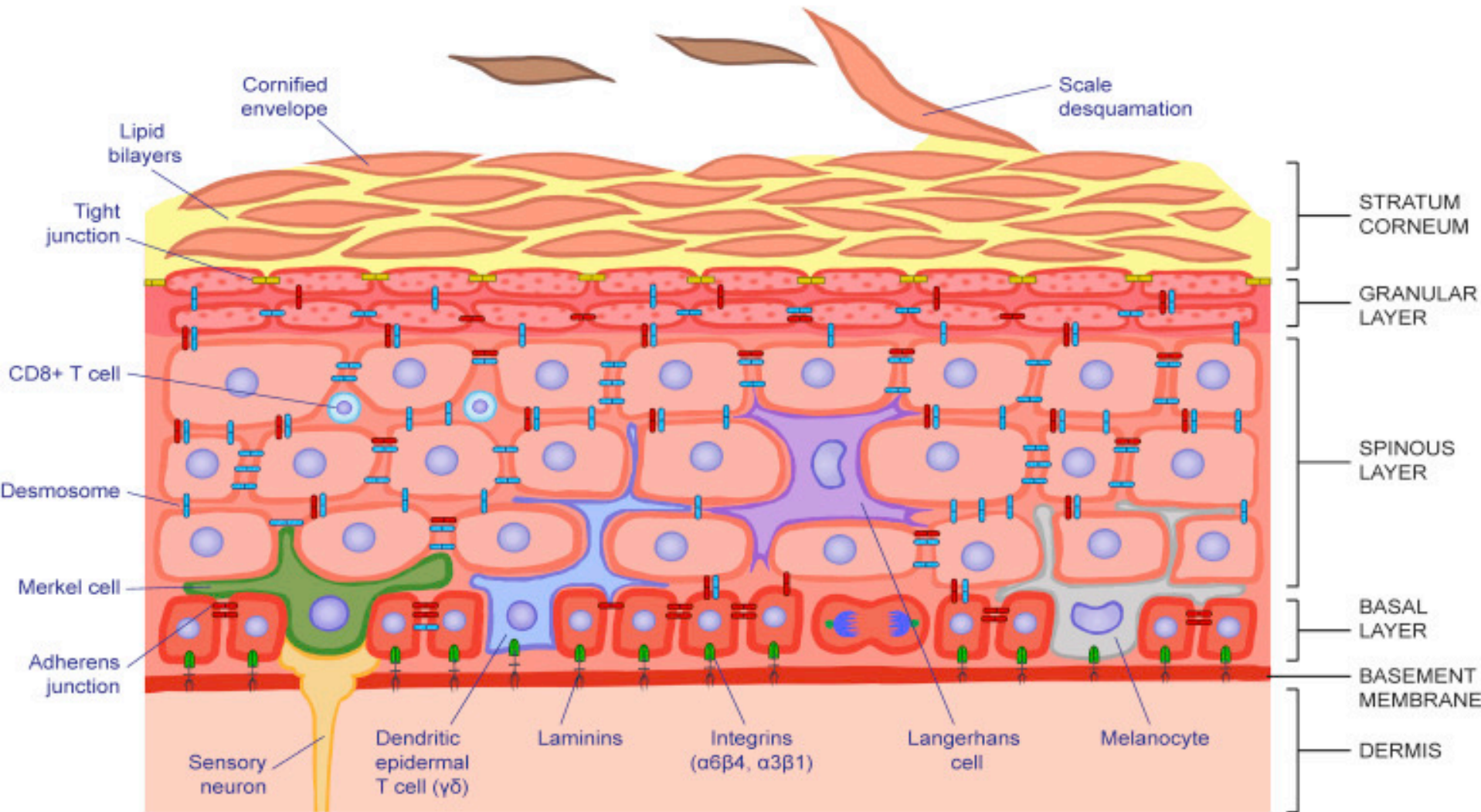


Terminaisons nerveuses



Types cellulaires présents dans l'épiderme

- Cellules souches dans la couche basale, qui permettent un renouvellement constant de la peau (4 semaines)
- Les cellules se différencient, perdent leur noyau, puis se détachent



FOLLICULE PILEUX (poil)

tige du follicule pileux

épiderme

gaine conjonctive

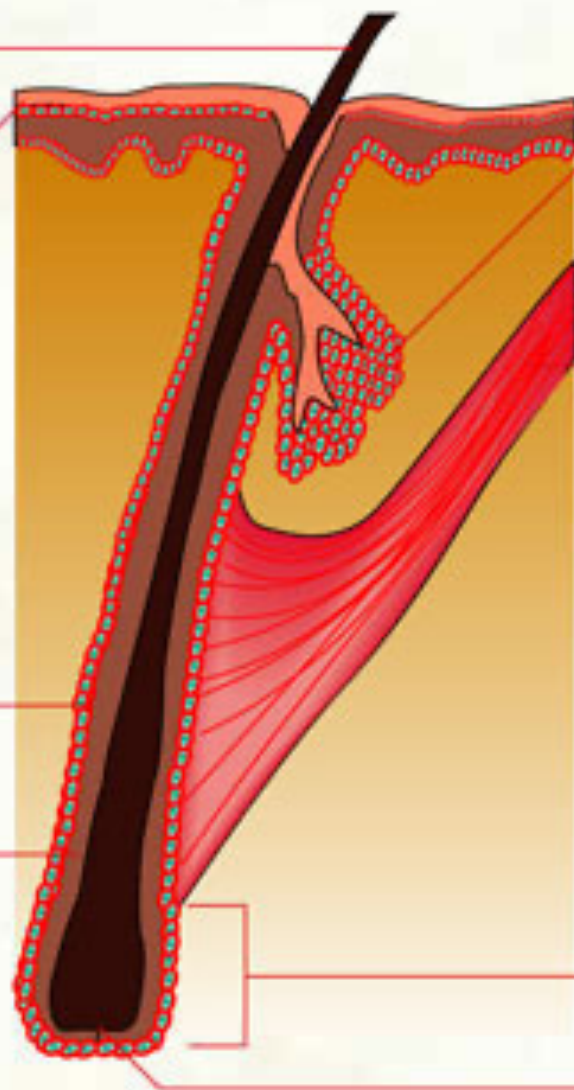
gaine épithéliale

glande sébacée

muscle érecteur
du poil

base ou racine du poil

papille conjonctive



Renouvellement de la peau

Epiderme: cellules souches de la peau

Derme: peu de renouvellement, pas de cellules souches, réparation imparfaite (fibrose = cicatrice)

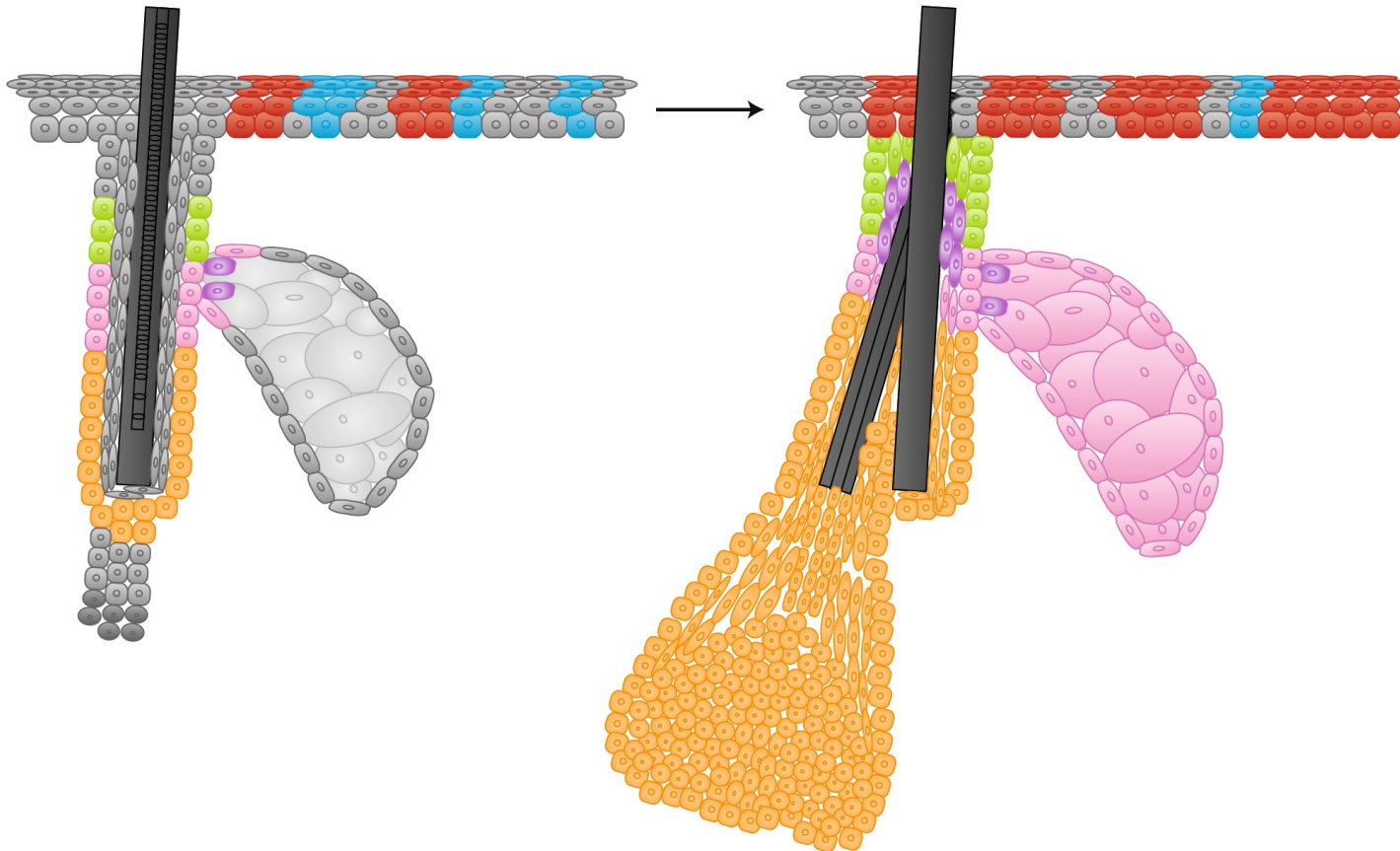
Hypoderme: peu de renouvellement, pas de cellules souches

Renouvellement homéostatique de l'épiderme

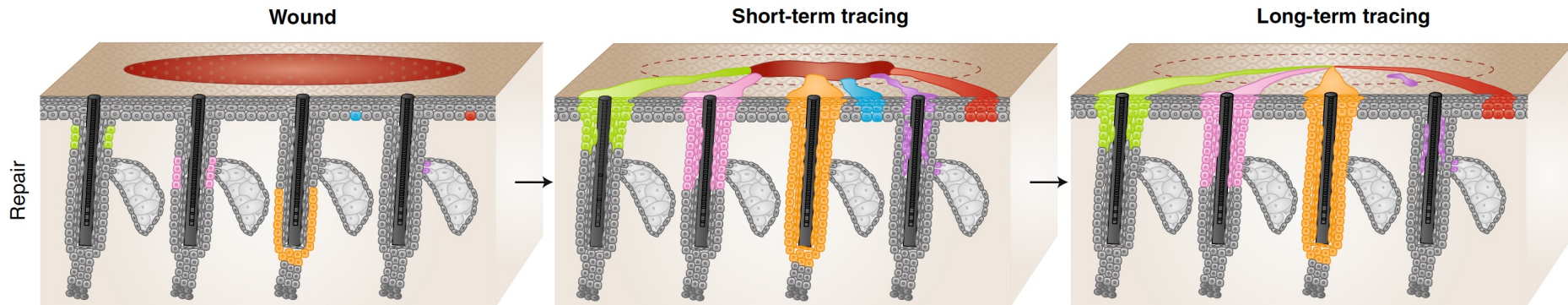
Cellules souches de la peau: couche basale de l'épiderme et autour du follicule pileux

Position des cellules souches

Territoires qu'elles renouvellent

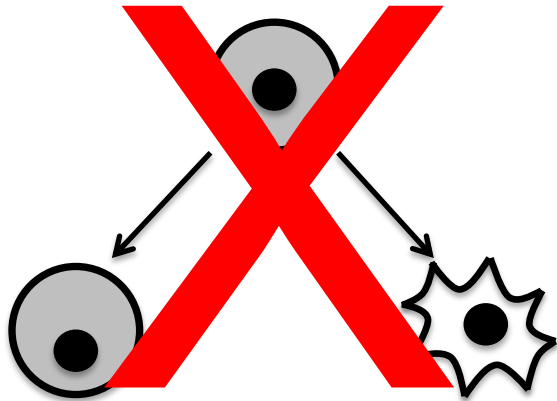


Renouvellement de l'épiderme blessé

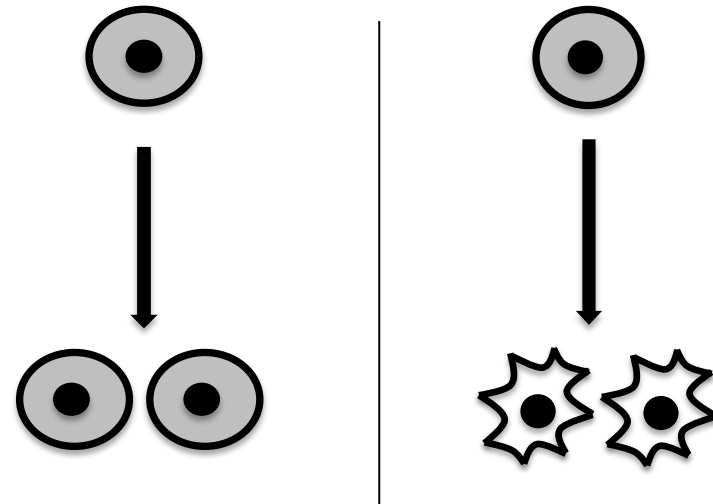


Divisions des cellules souches de la peau

Divisions asymétriques



Divisions symétriques,
asymétrie de population



Niche des cellules souches de la peau

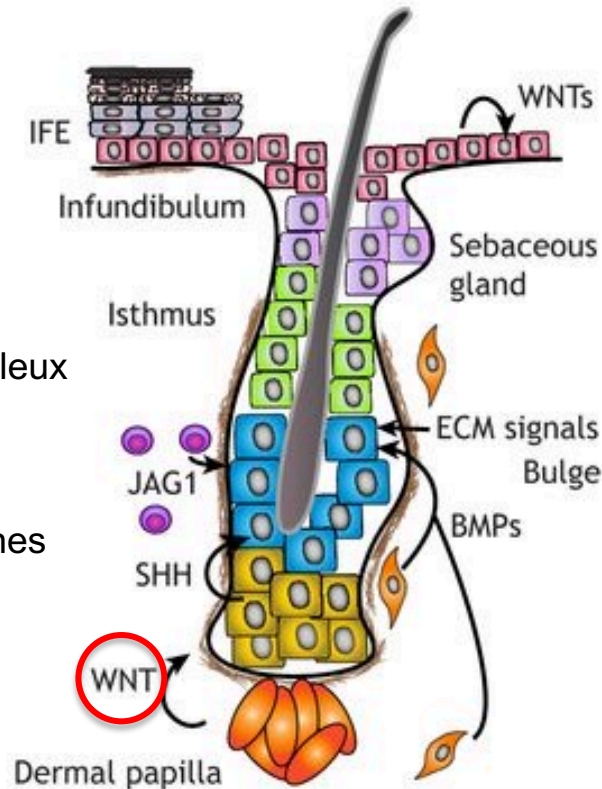
HFSC: Cellule souche du follicule pileux

IFE: Cellule souche interfolliculaire
(couche basale de l'épiderme)

Secondary hair germ: cellules souches
au fond du follicule pileux

Mesenchymal cell: fibroblaste

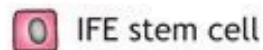
Papille du derme: cellules
mesenchymales



Key



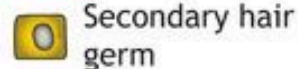
HFSC



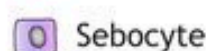
IFE stem cell



Progenitor



Secondary hair germ



Sebocyte



Mesenchymal cell



Extracellular matrix



Treg



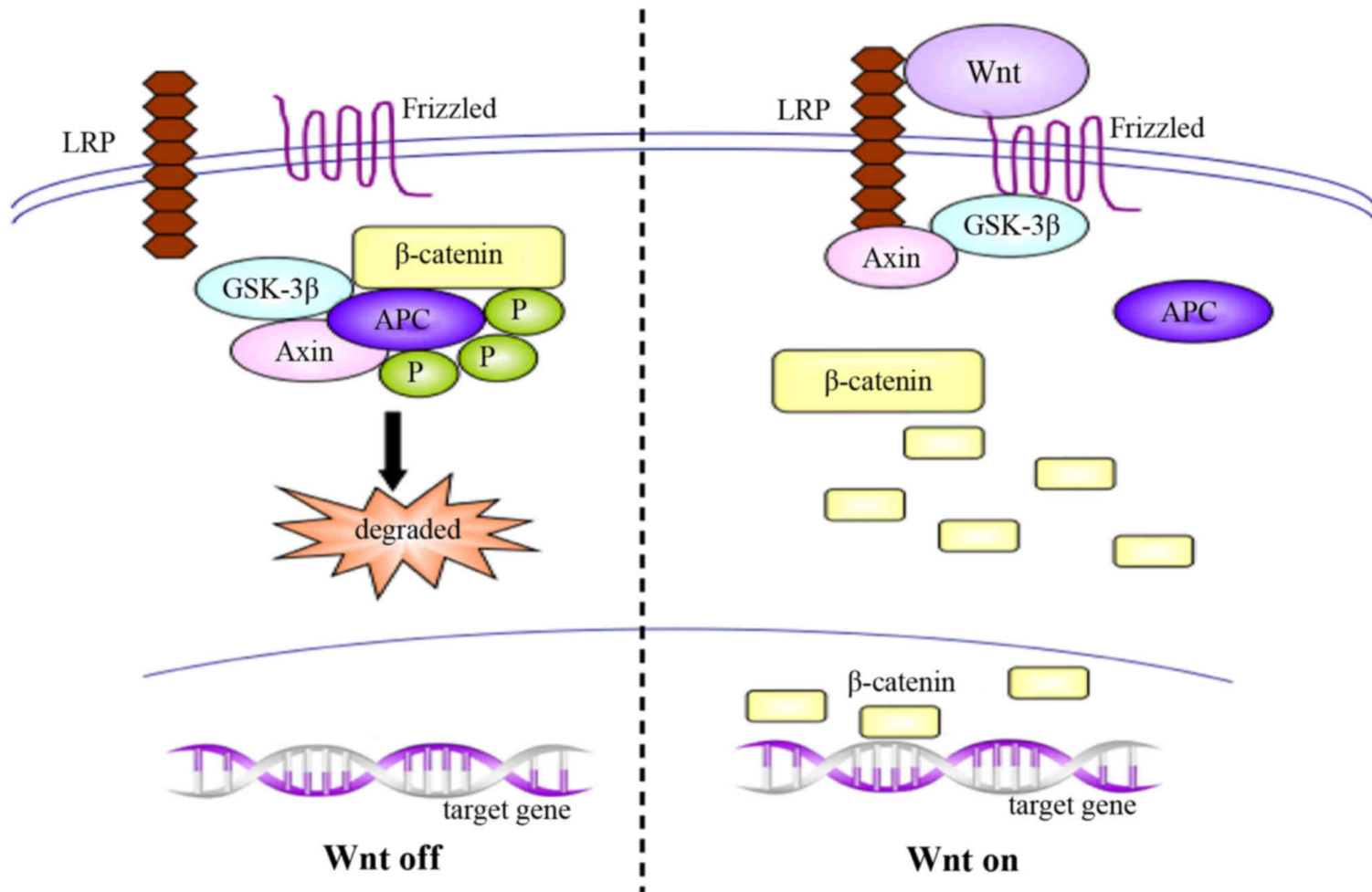
Basement membrane

Wnt

W: wingless → mutation du gène chez la drosophile
cause une absence d'aile

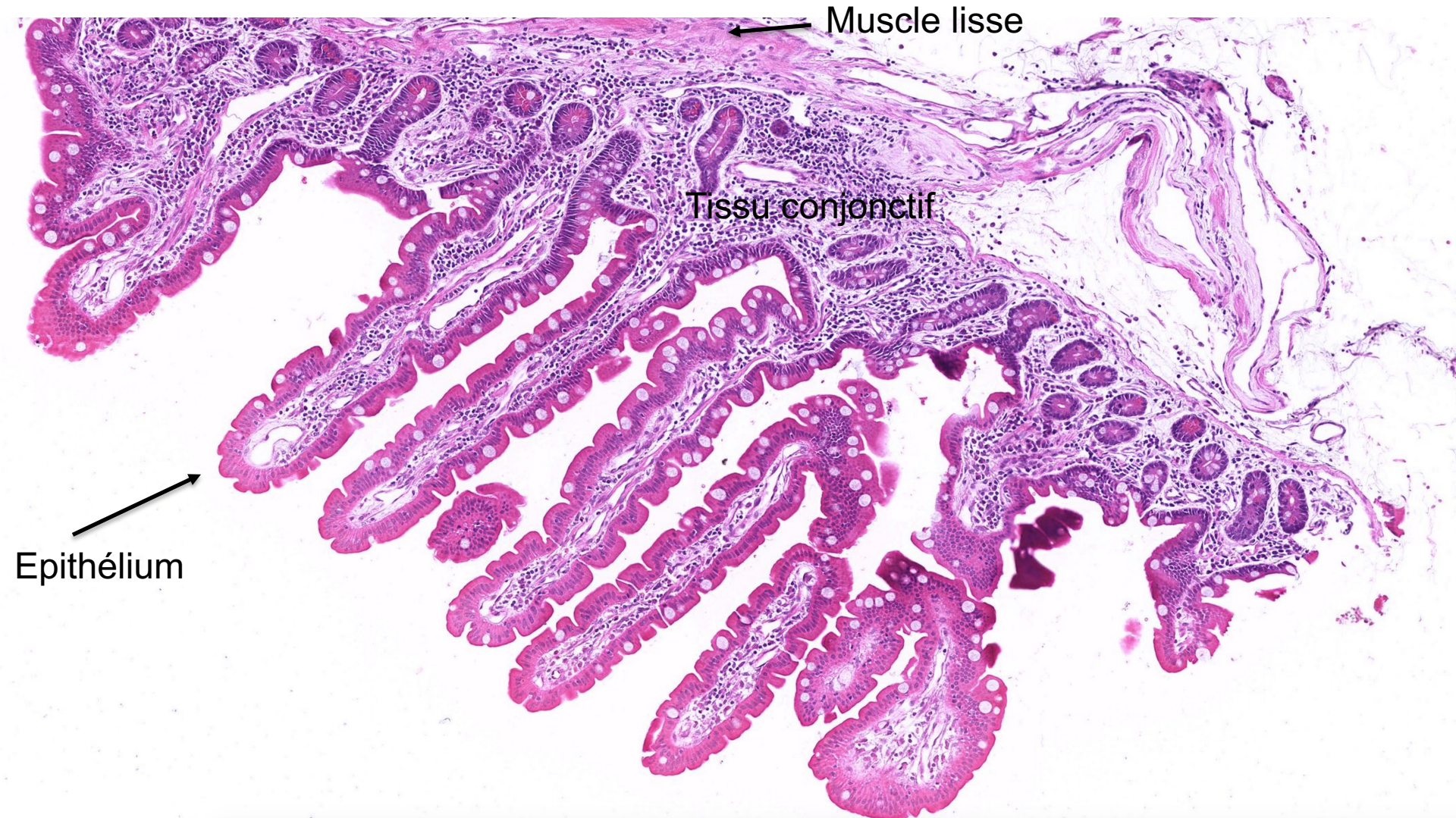
nt: int1 (integration of mouse mammary tumor virus 1) →
cause la formation de tumeurs par surexpression de Wnt

Signalisation de la voie Wnt/ β -catenin

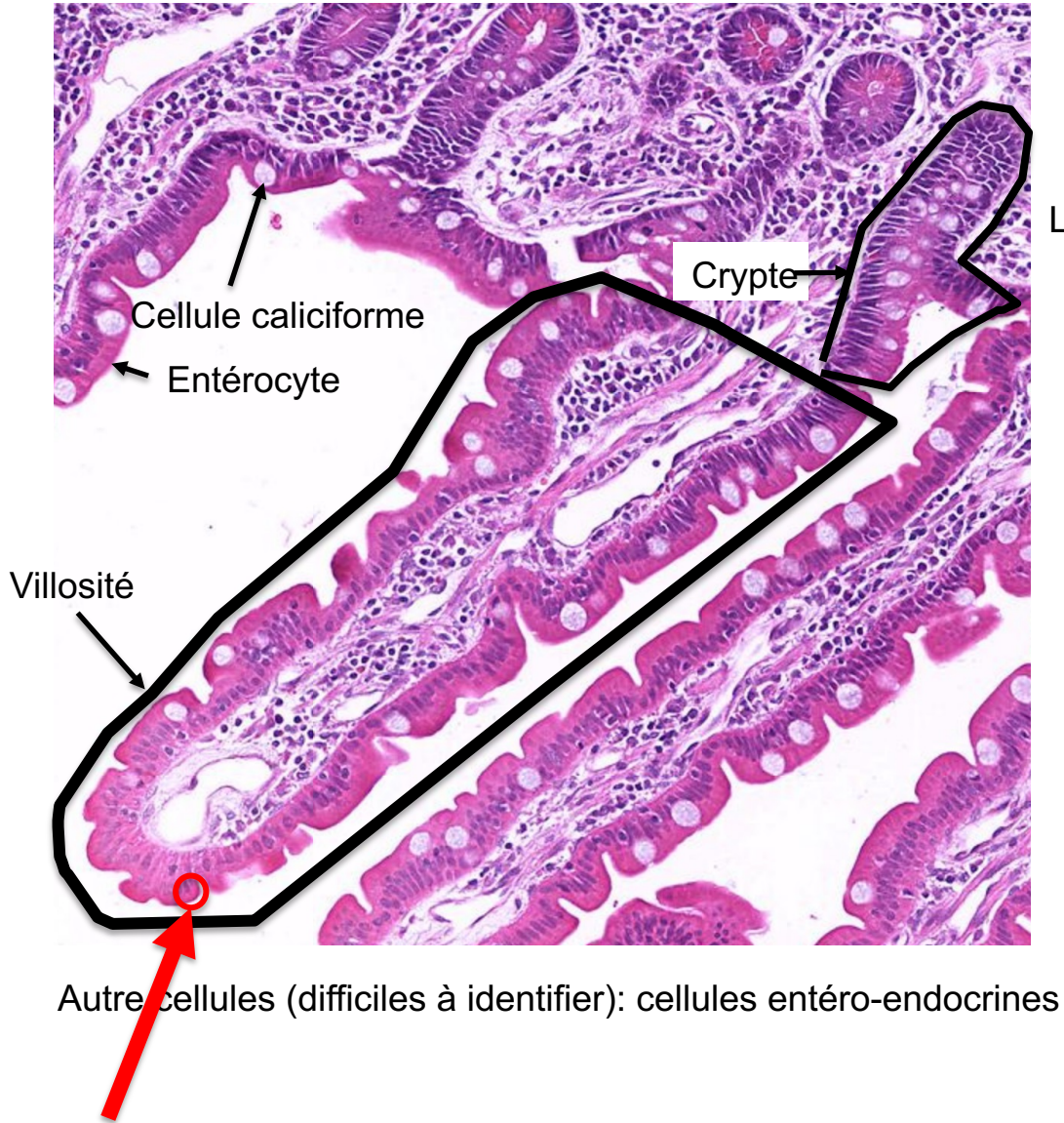


Intestin grêle

Intestin grêle



Intestin grêle



Microvillosités de l'intestin grêle

→ Augmente encore la surface d'absorption (32 m² en tout)

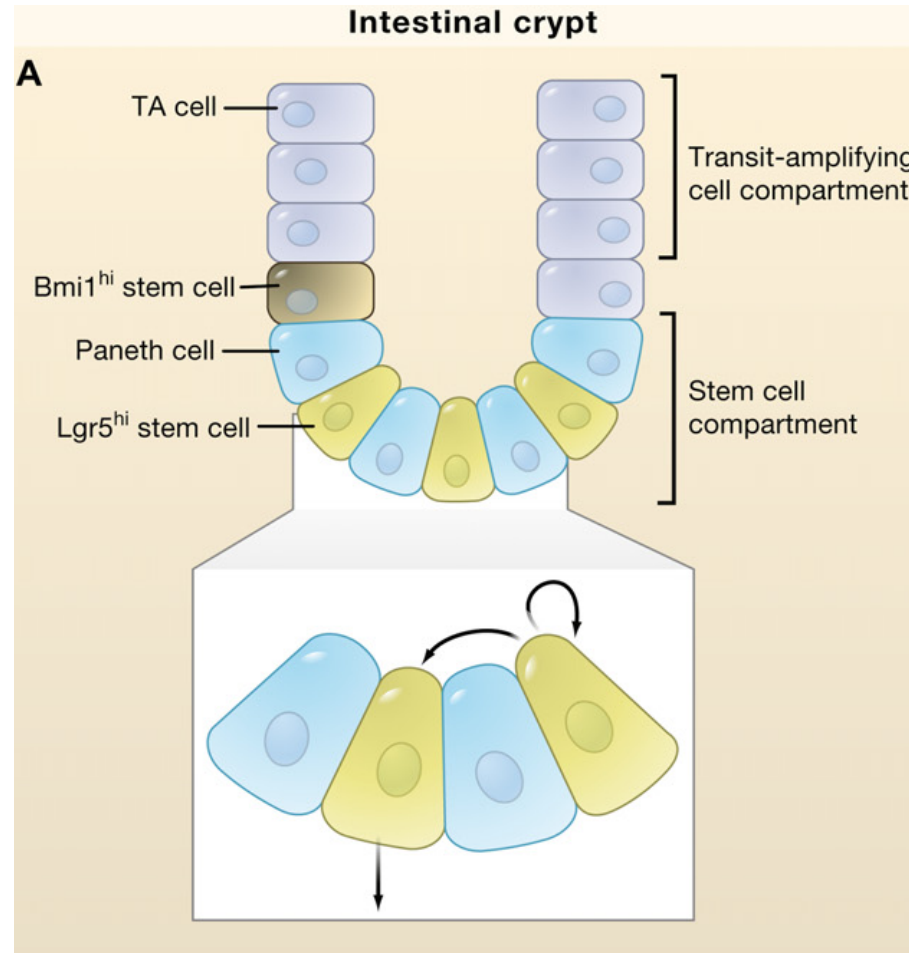


Microscopie électronique

Fin de la 2^{ème} partie

Homéostasie de l'intestin grêle

- Cellules souches au fond des cryptes, qui permettent un renouvellement continu (complet en 4-5 jours)
- Les cellules migrent puis se détachent au sommet des villosités



Homéostasie de l'intestin grêle

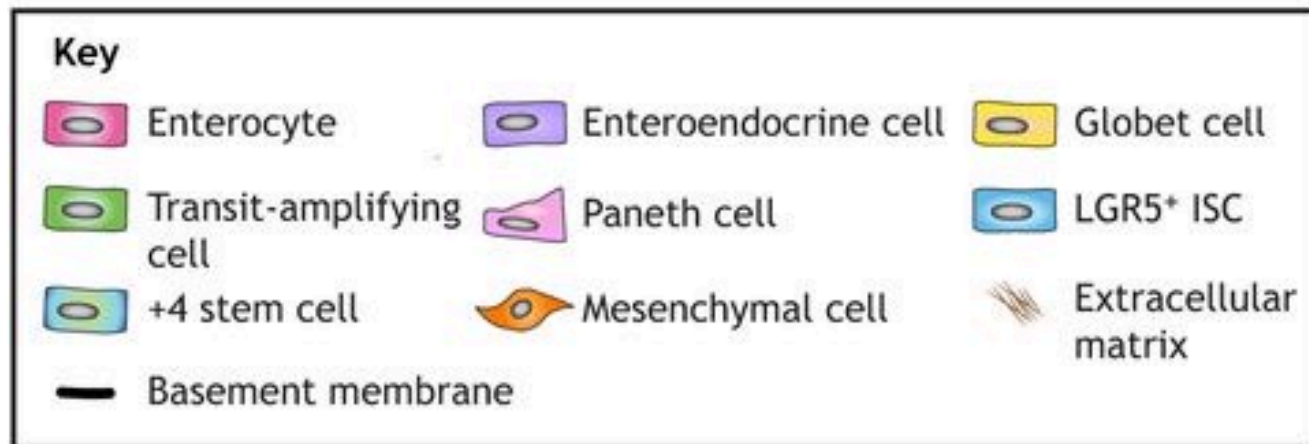
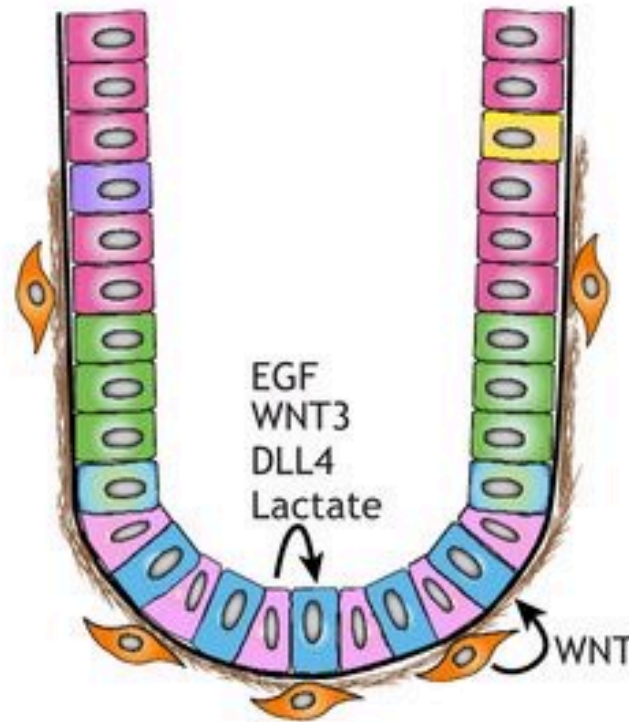
The Intestinal Crypt:
A Clonal Conveyor Belt



Clevers Lab|Digizyme

Niche des cellules souches de l'intestin

ISC: Intestinal stem cell

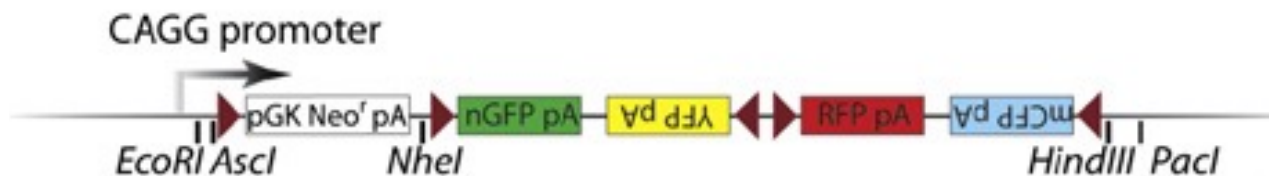


Traçage multicolore du destin des cellules souches: *confetti mouse*



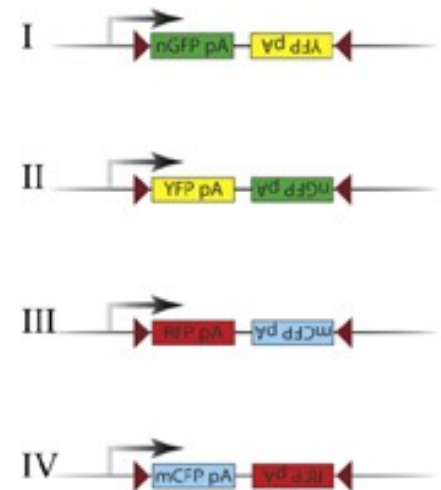
Lgr5: gène exprimé spécifiquement dans les cellules souches

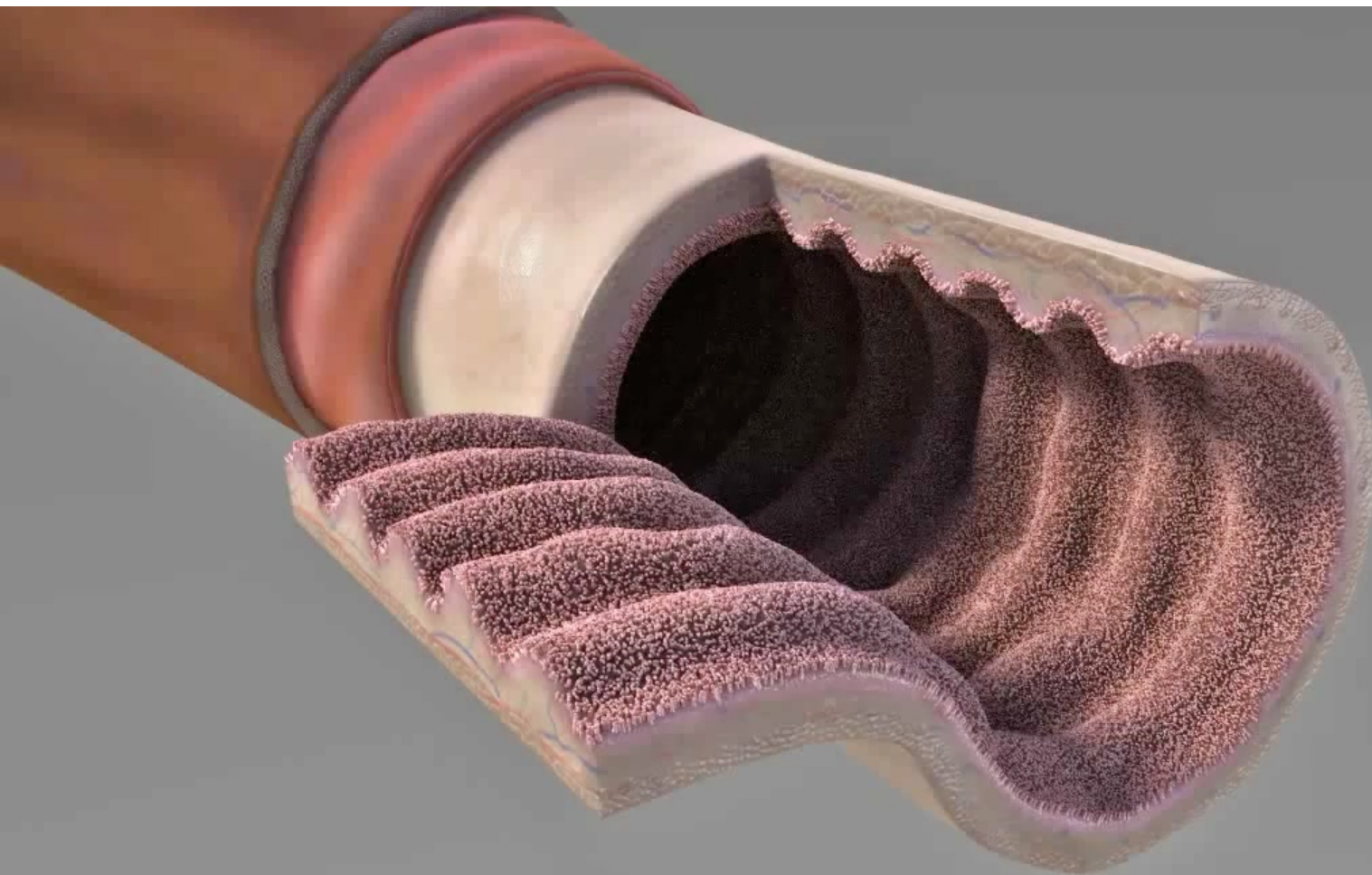
Rosa26 locus in Mouse, Chr6



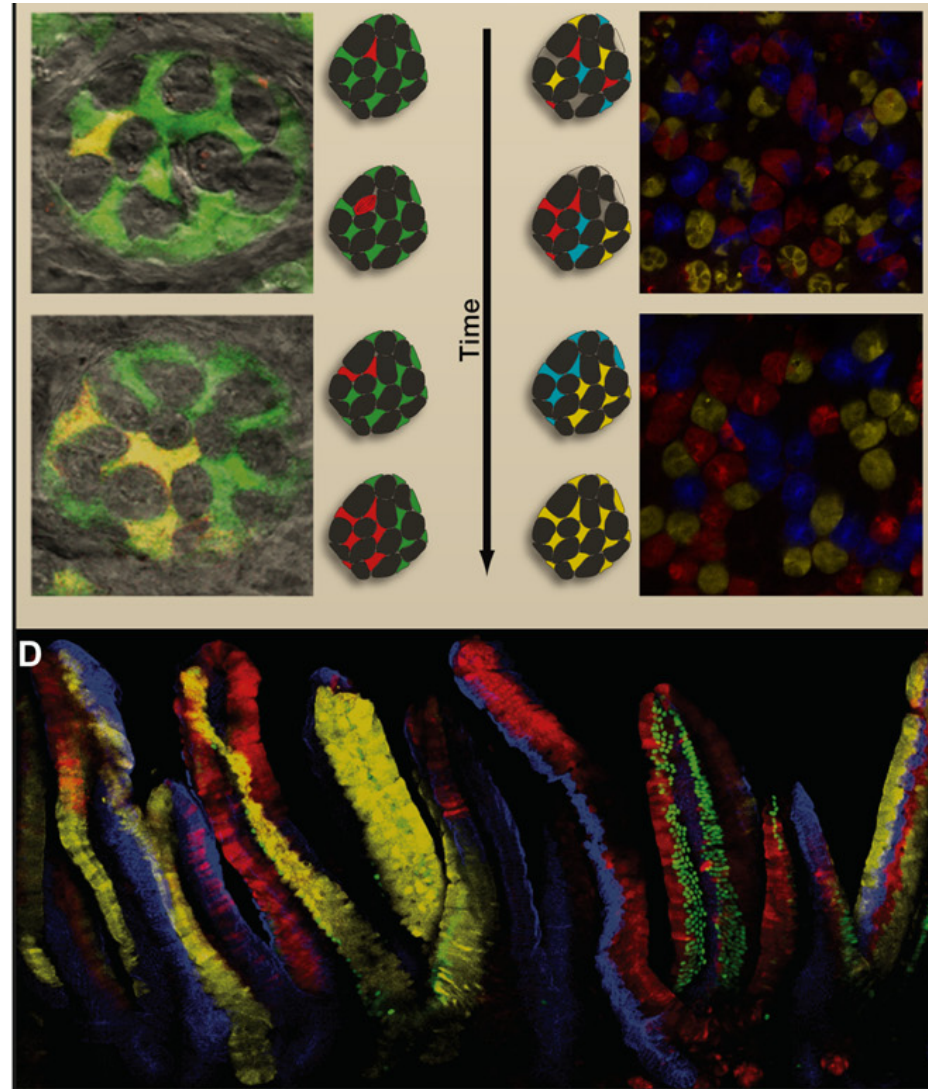
Cre recombination

Outcomes



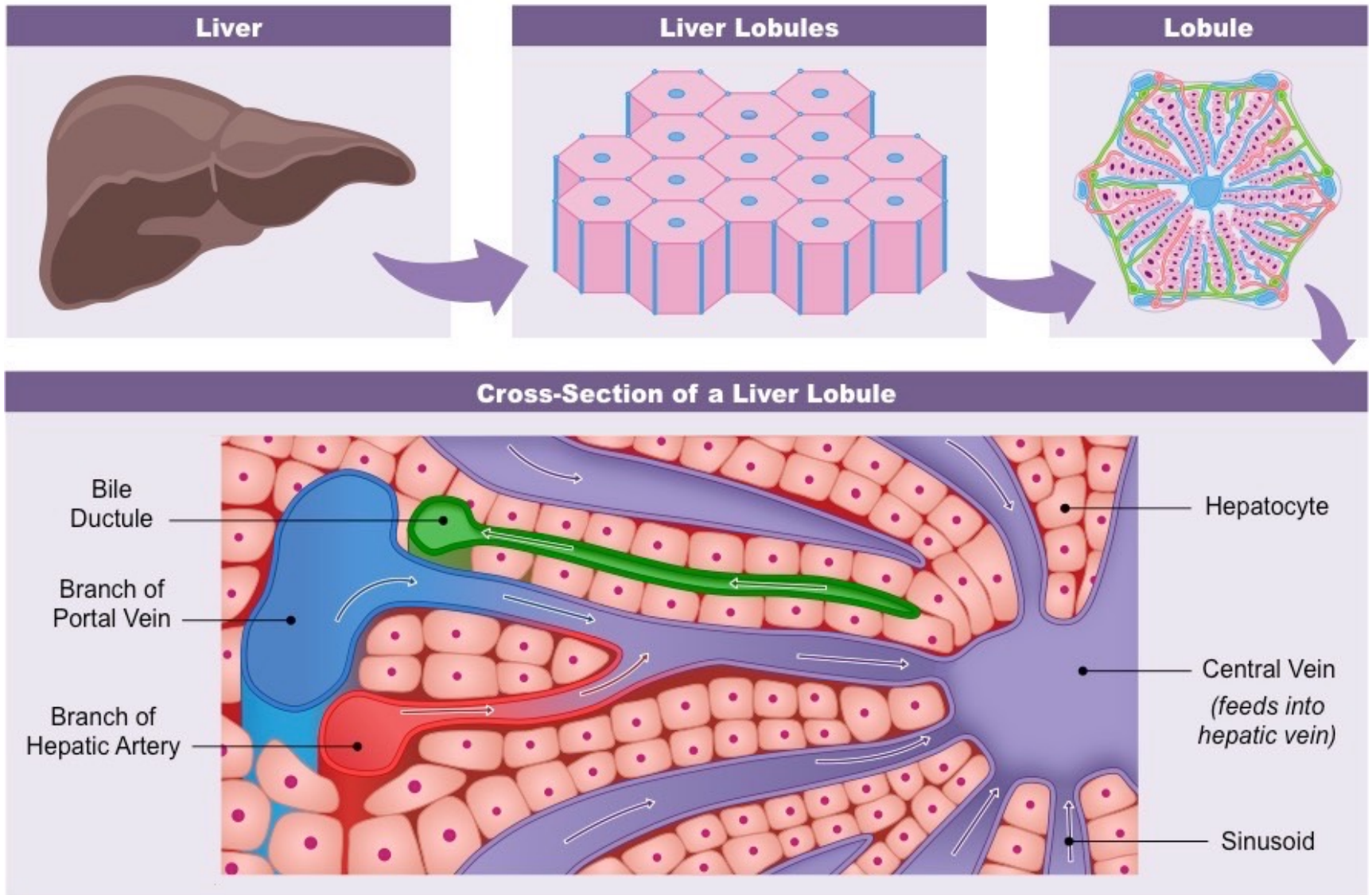


Contribution de différentes cellules souches à l'homéostasie de l'intestin

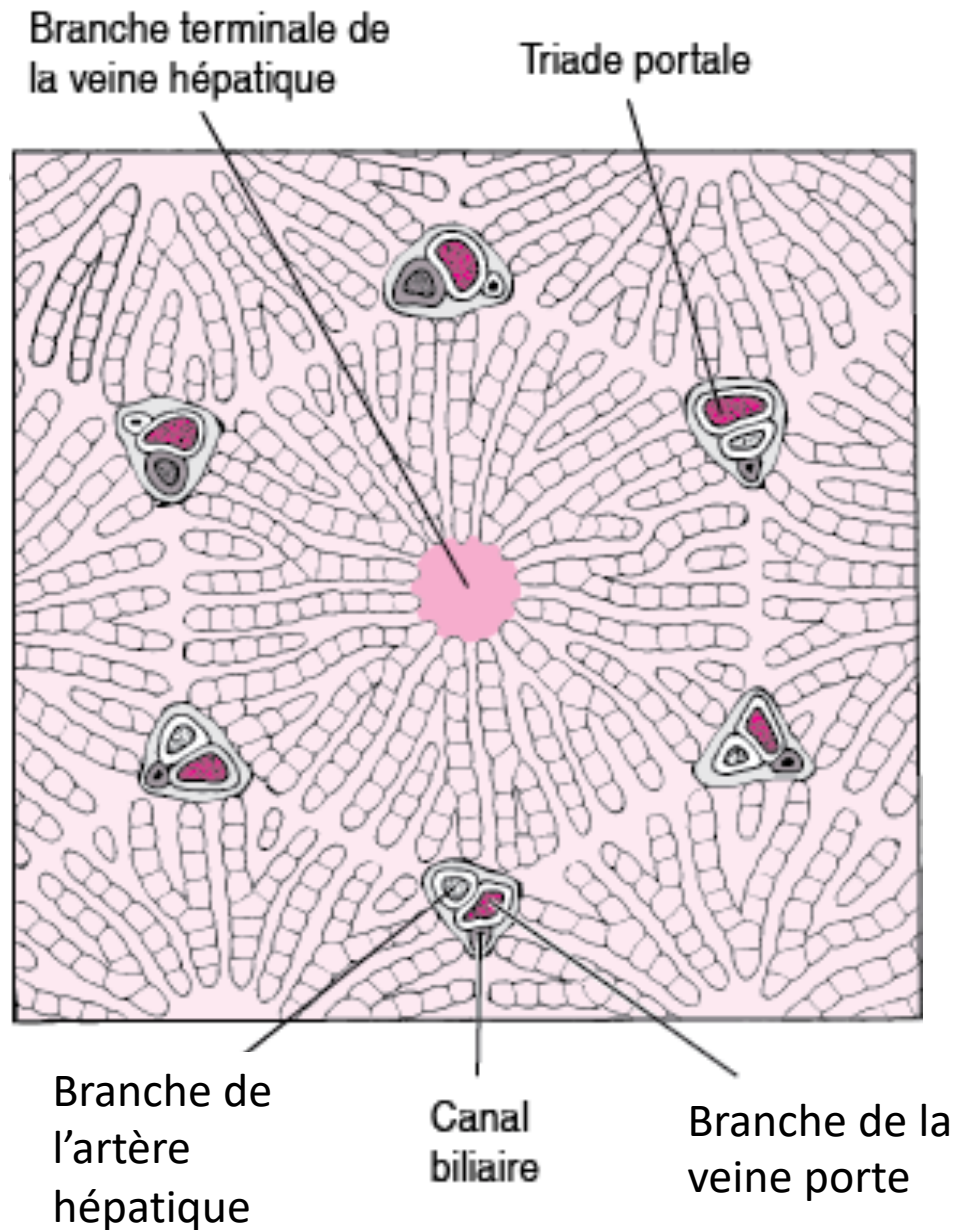


Foie

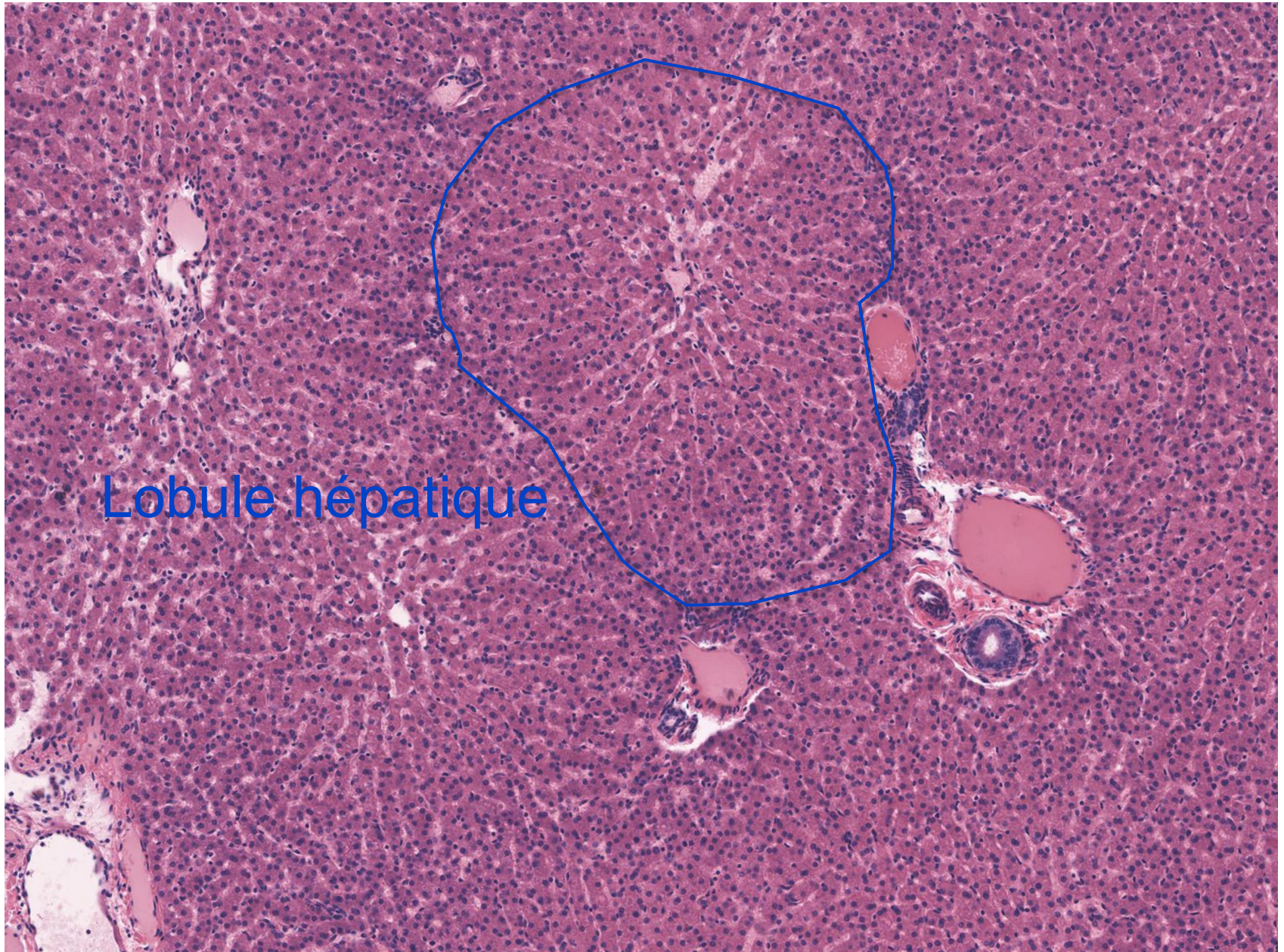
Structure du foie



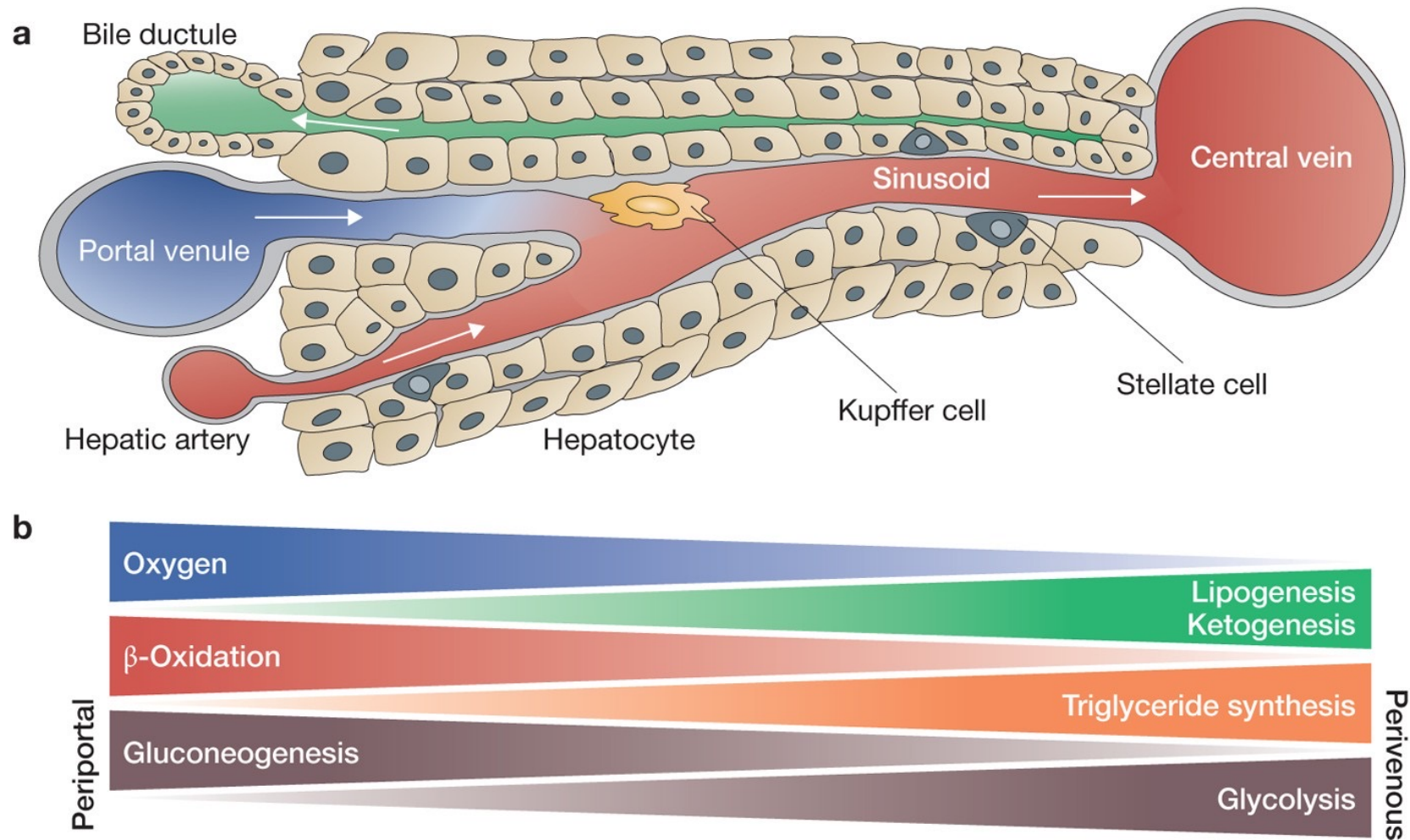
Structure du foie: lobule hépatiques



Histologie du foie



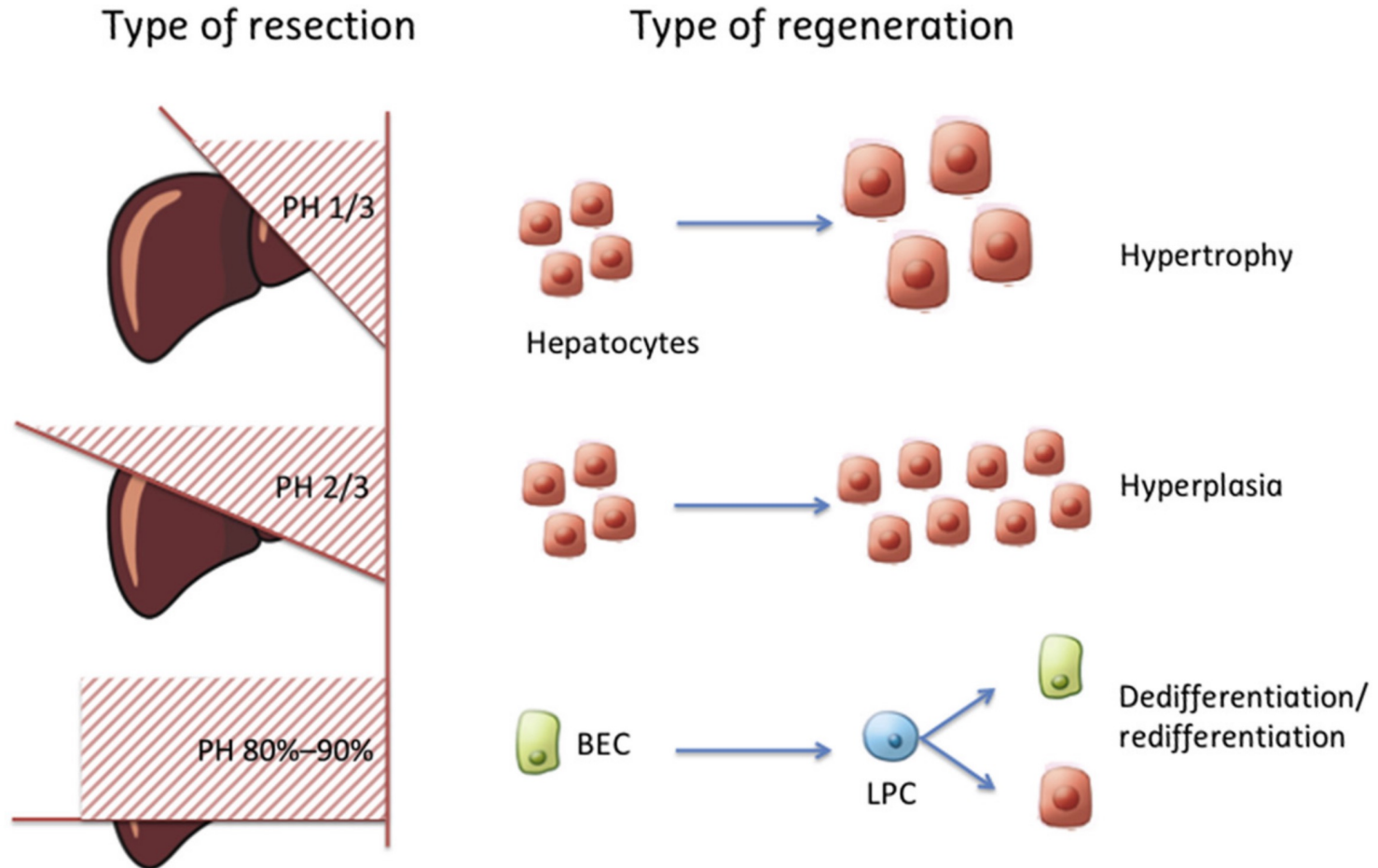
Zonation du foie



Homéostasie du foie

Pas de cellules souches !

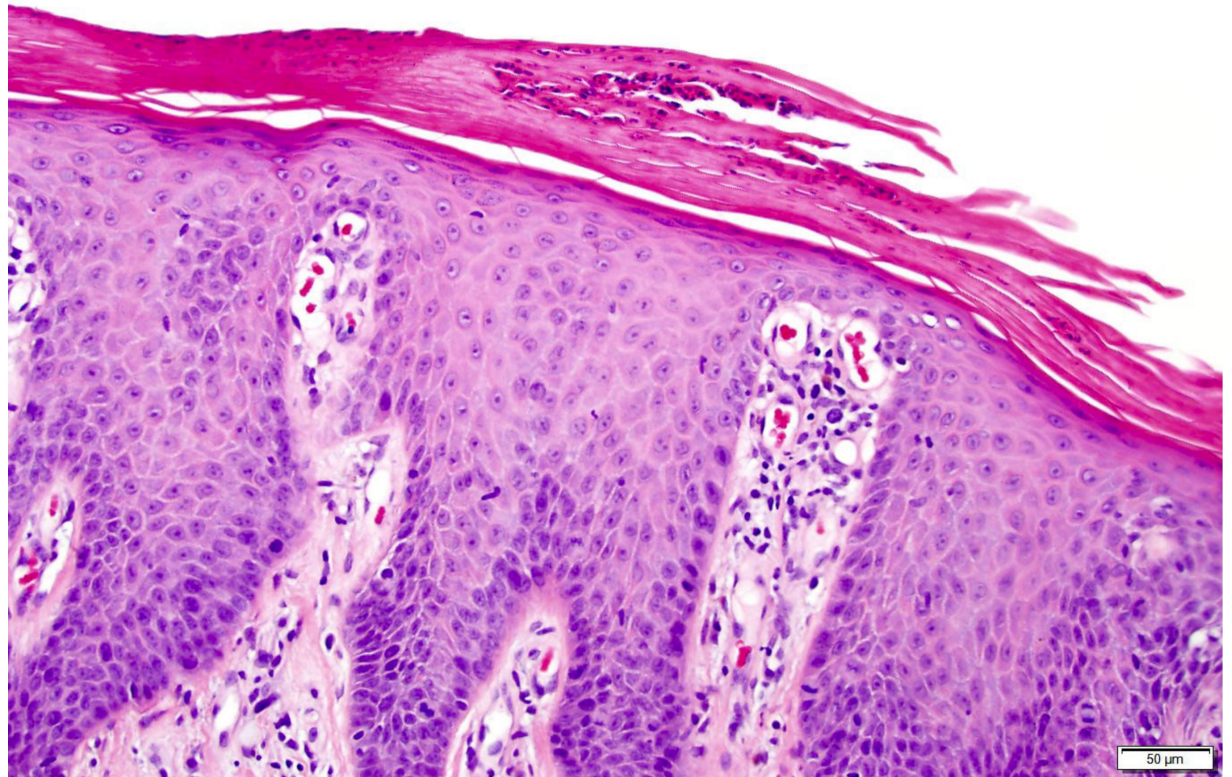
→ Régénération à partir de cellules adultes (hépatocytes) ou de cellules épithéliales biliaires



BEC: Biliary epithelial cell
LPC: Liver progenitor cell

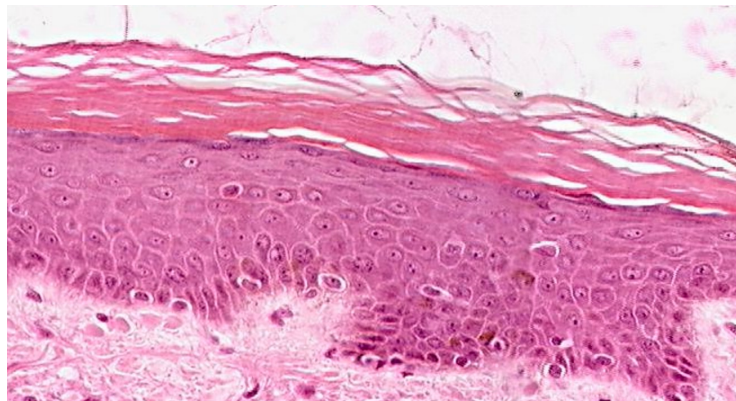
Renouvellement tissulaire pathologique: exemple dans la peau

Psoriasis

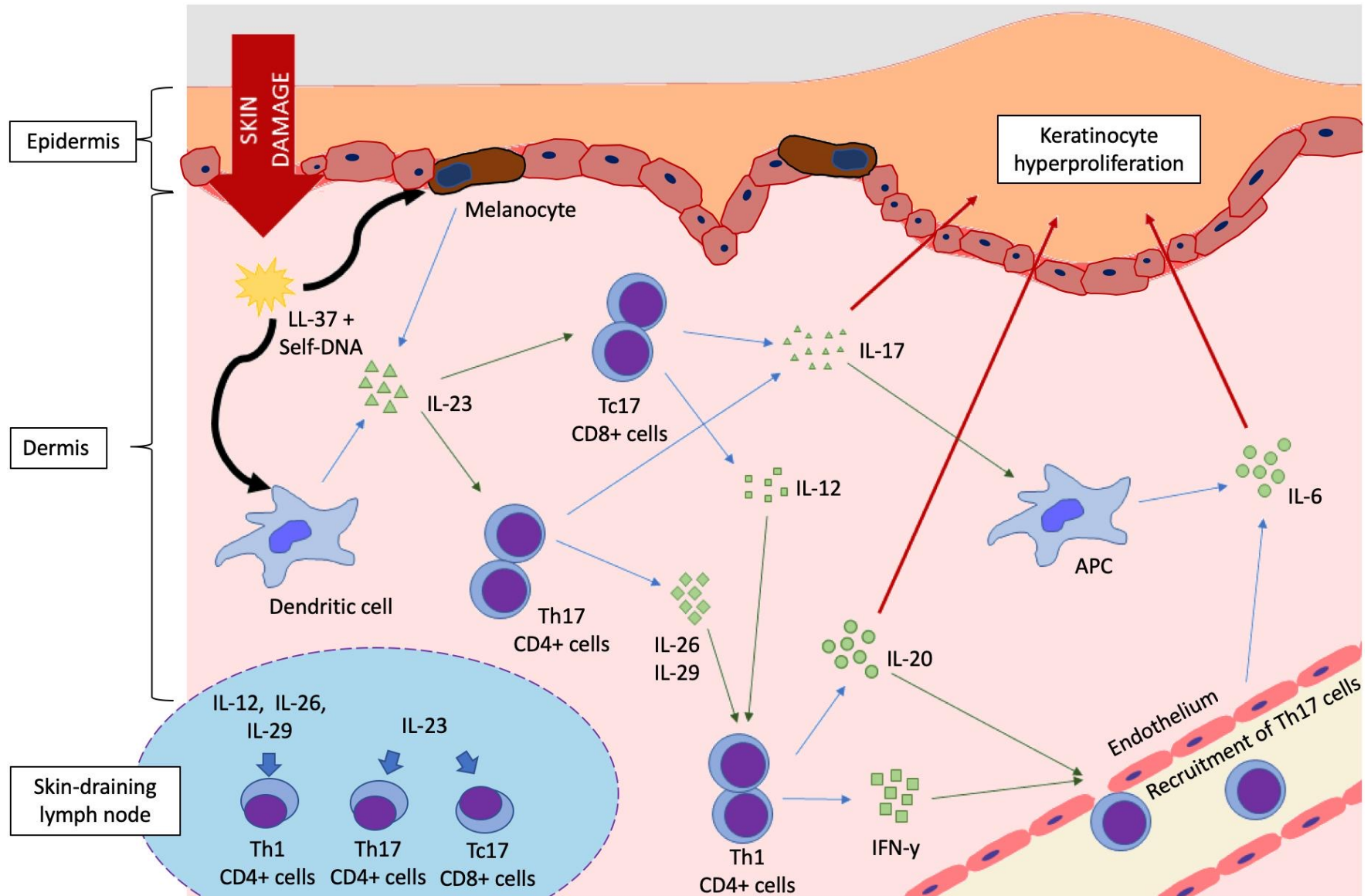


<http://www.pathologyoutlines.com/topic/skinnotumorspsoriasis.html>

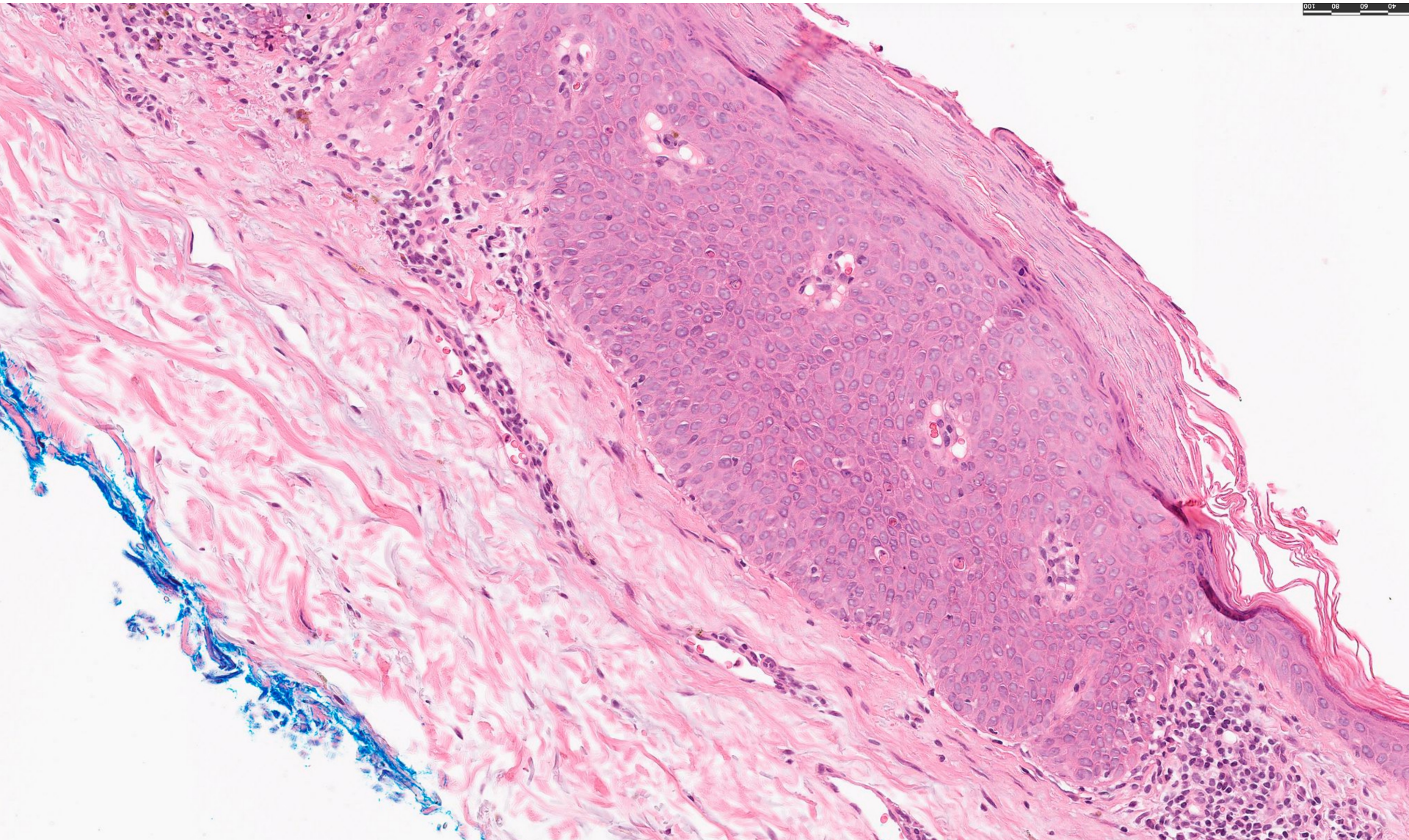
Epiderme normal



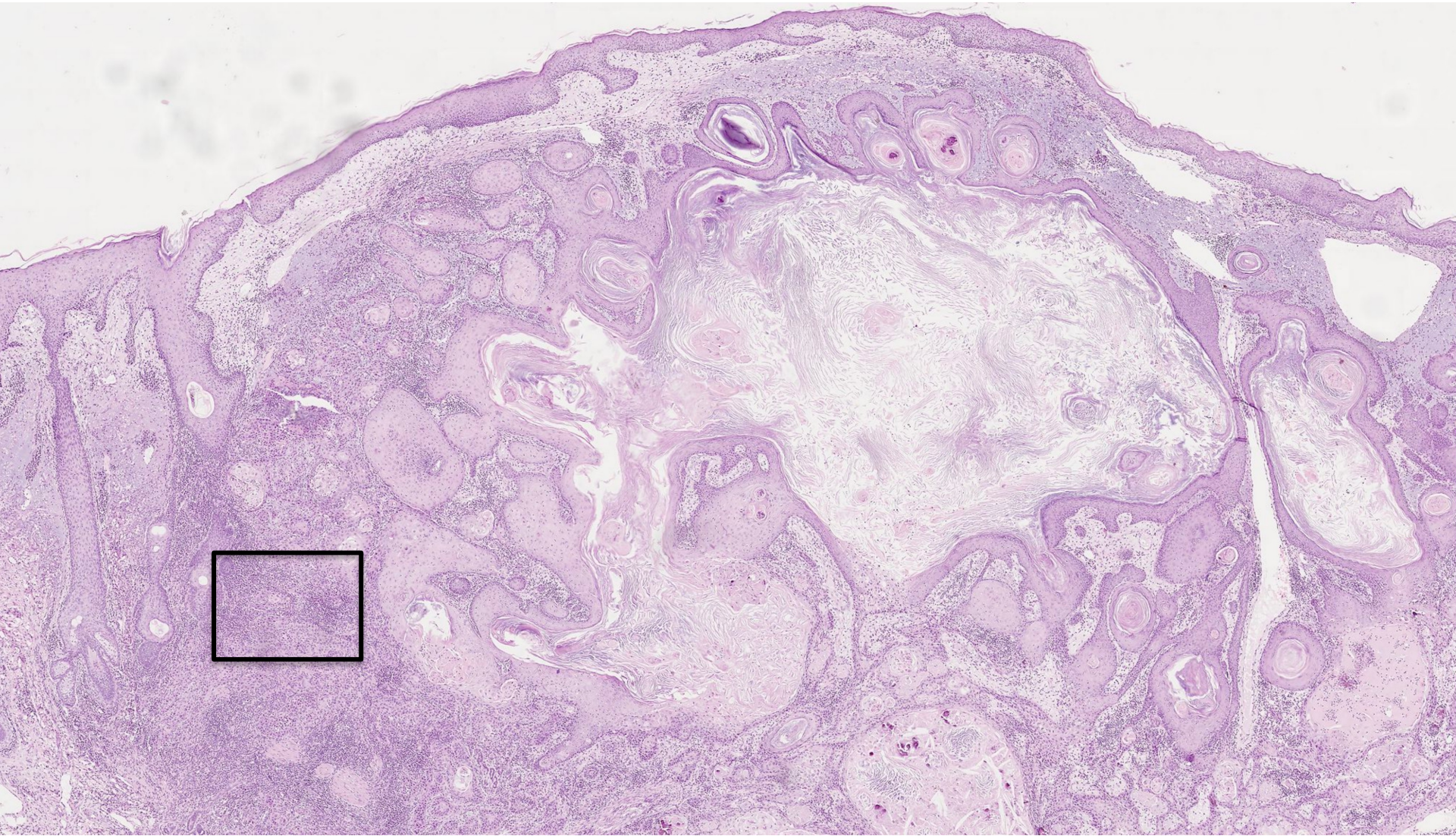
Physiopathologie du psoriasis



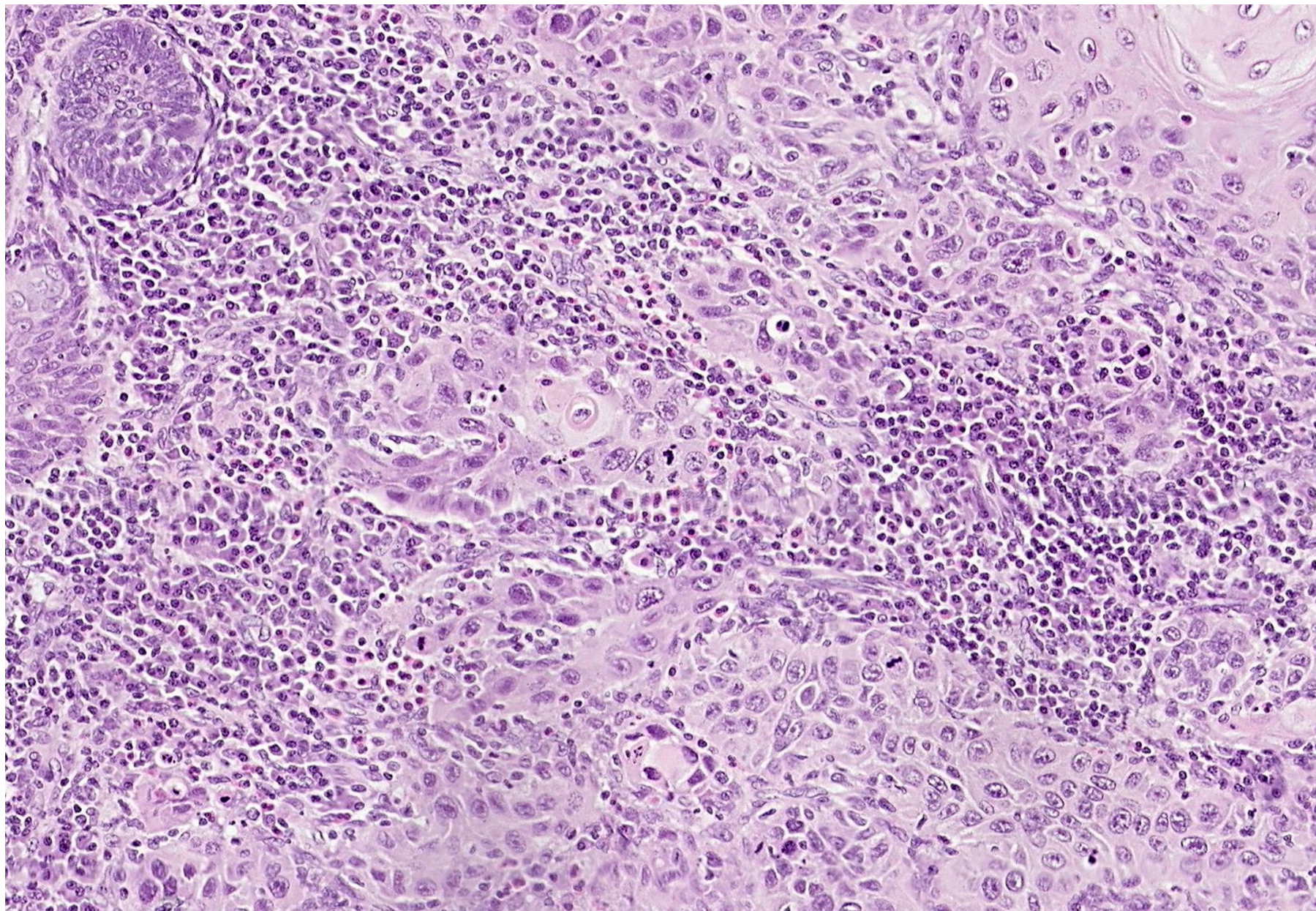
Carcinome squameux in situ



Carcinome squameux invasif

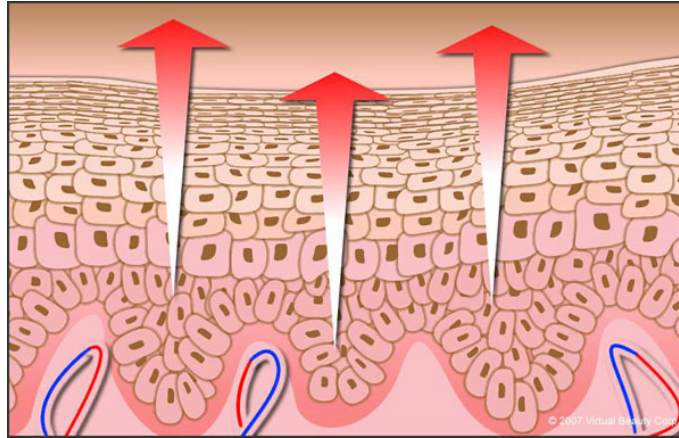


Carcinome squameux invasif

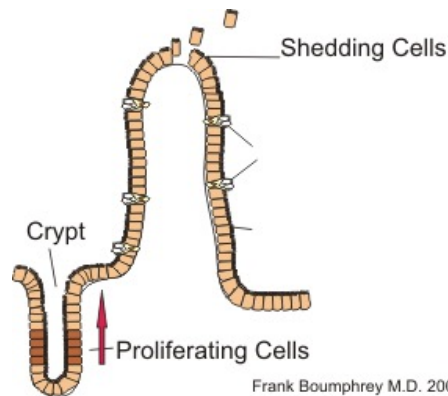


Comment les organes contrôlent-ils leur taille ?

Peau: Coordination du timing de division cellulaire et différenciation avec une perte d'adhésion des squames superficielles → 4 semaines



Intestin: Perte d'adhésion → apoptose des cellules qui sont prises en « sandwich » au sommet des villosités = **anoikis**



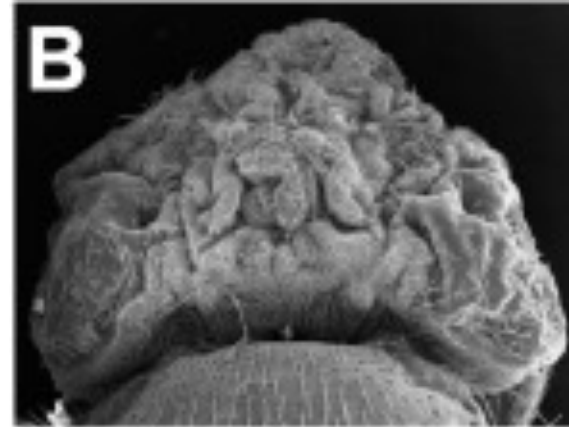
Autres tissus/organes: moins évident...

Comment les organes contrôlent-ils leur taille ?

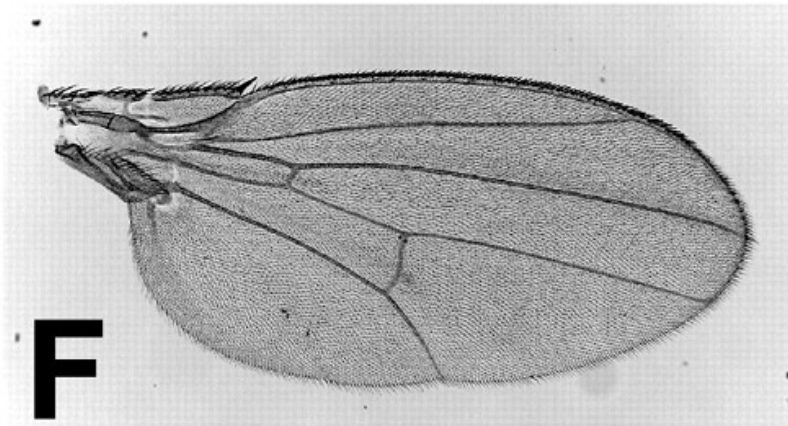
→ Découverte de la voie Hippo chez la drosophile



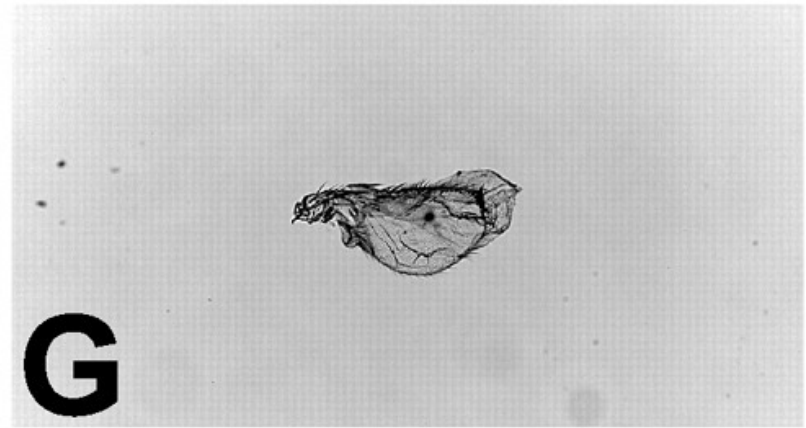
Type sauvage



Perte de fonction de Hippo



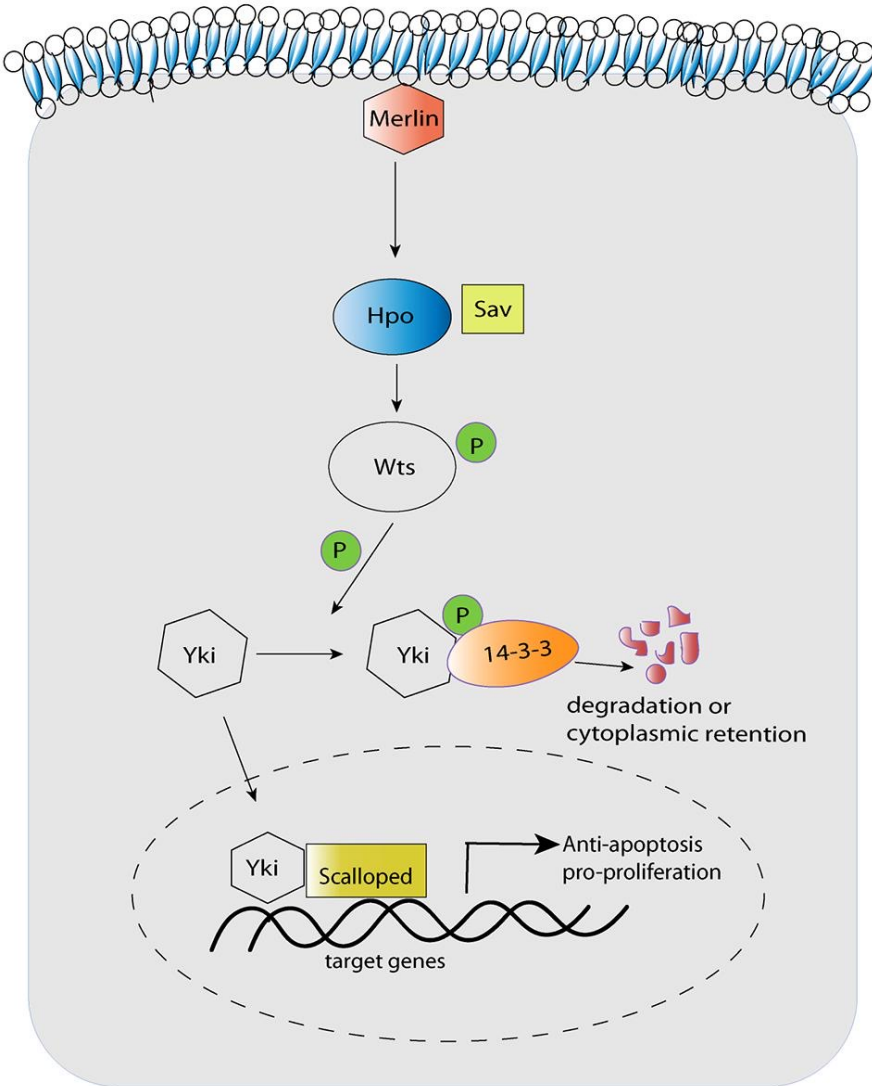
Type sauvage



Surexpression de Hippo

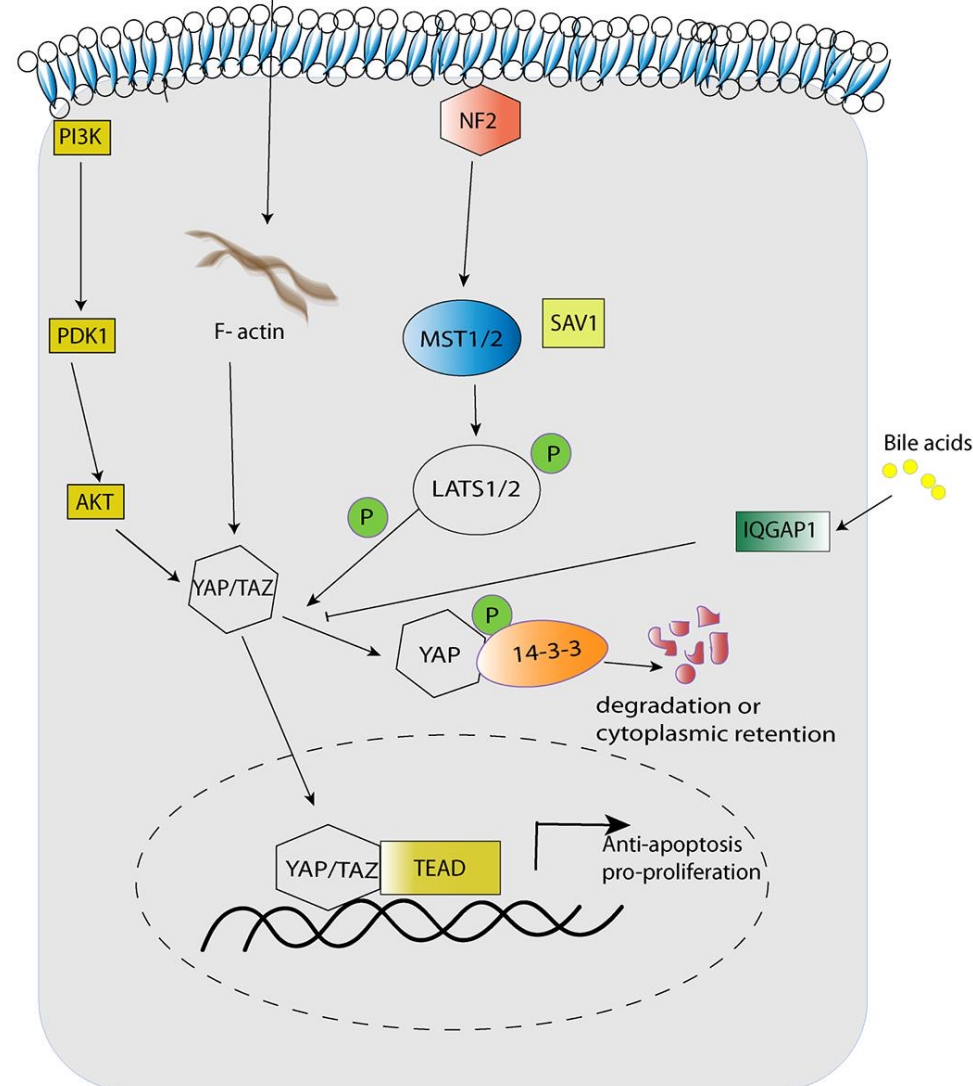
Voie de signalisation Hippo

Drosophila



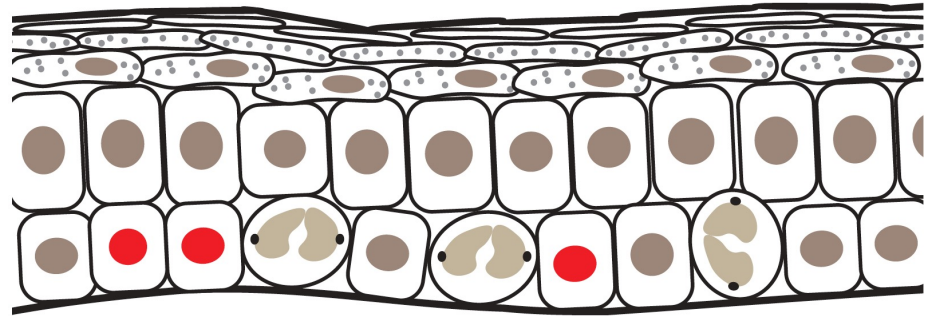
Mechanotransduction

Mammals



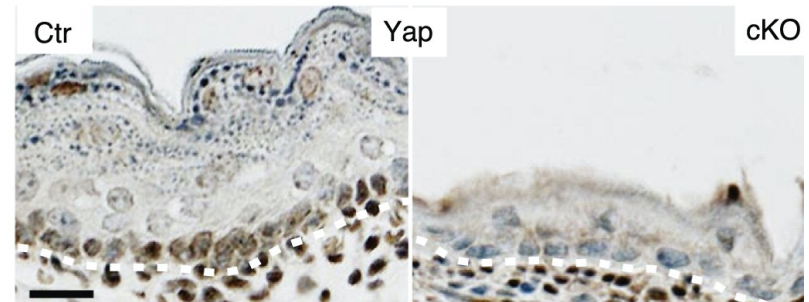
Rôle de YAP/TAZ dans l'homéostasie de la peau

YAP/TAZ présent dans les zones prolifératives de la peau

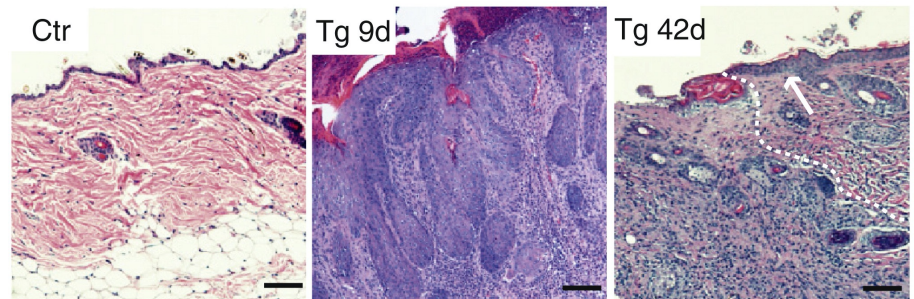


Rognoni et al., Cells 2019

YAP/TAZ KO dans l'épiderme: perte du renouvellement de la peau



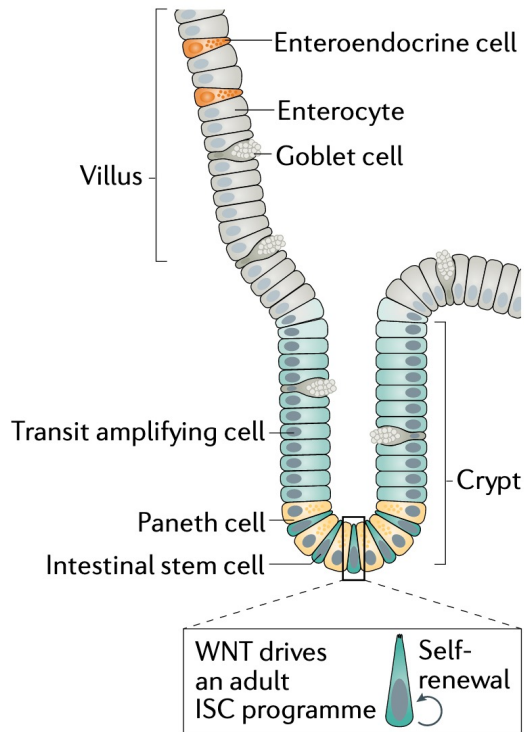
Surexpression de YAP/TAZ dans l'épiderme: hypertrophie puis cancer



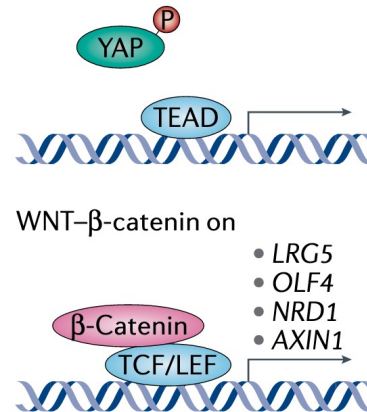
Schlegelmilch et al., Cell 2011

Rôle de YAP/TAZ dans l'homéostasie de l'intestin

a Homeostasis

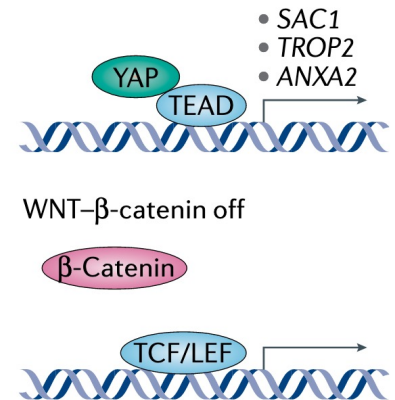


YAP off



Regeneration

YAP on



YAP drives a primitive ISC programme Increased survival and proliferation

YAP/TAZ et la régénération de tissus: résumé

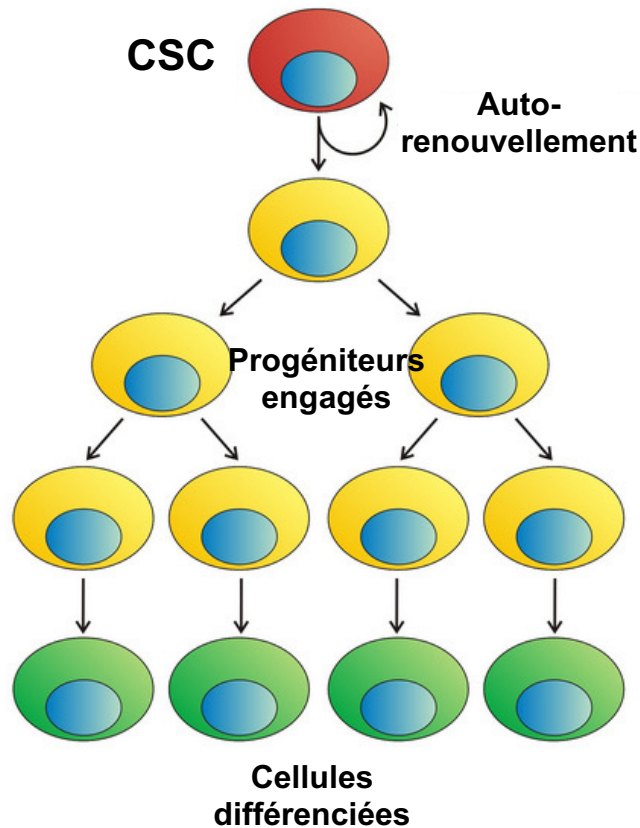
- YAP/TAZ est souvent inactif dans les tissus adultes, mais peut s'activer lors de la régénération (en cas de perte importante de tissu)
- Une suractivation « artificielle » de YAP/TAZ peut résulter en une régénération améliorée (par exemple le cœur chez la souris)
- Une suractivation « artificielle » de YAP/TAZ peut aussi être dangereuse, résultant parfois en une croissance tissulaire excessive ou même des tumeurs

YAP/TAZ et le cancer

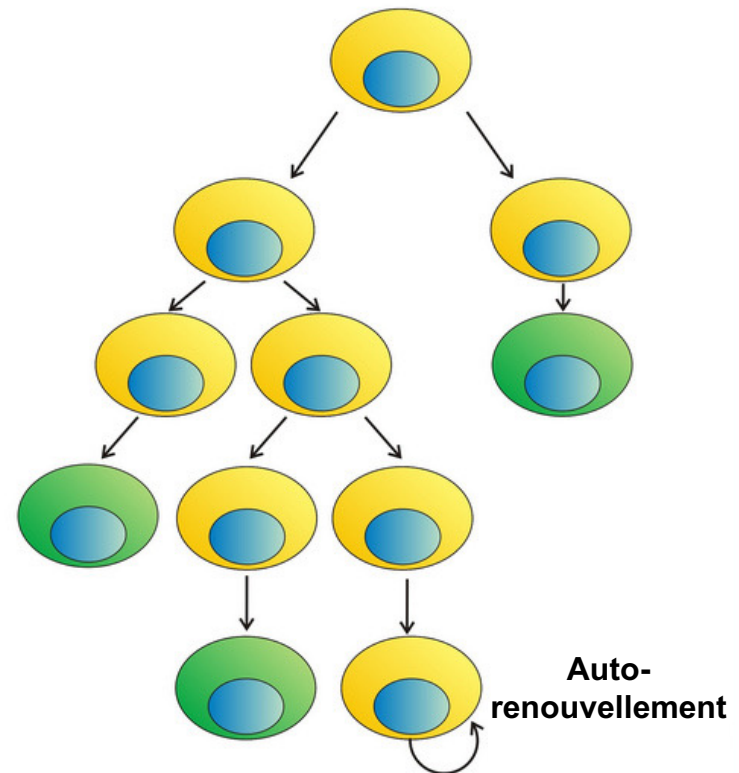
Cellules souches cancéreuses

2 conceptions différentes du cancer: modèle « cellule souches cancéreuses (CSC) » et modèle stochastique

Modèle CSC



Modèle stochastique



Role de YAP/TAZ dans le cancer

