



Modification de l'adhésion cellulaire dans le vitiligo

Alain Rubod

► **To cite this version:**

Alain Rubod. Modification de l'adhésion cellulaire dans le vitiligo. Biologie cellulaire. 2012. <hal-01472894>

HAL Id: hal-01472894

<https://hal-ephe.archives-ouvertes.fr/hal-01472894>

Submitted on 21 Feb 2017

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.

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche
Ecole Pratique des Hautes Etudes
Sciences de la Vie et de la Terre

Mémoire

Présenté par :
Alain Rubod

Pour l'obtention du diplôme de l'Ecole Pratique des Hautes Etudes

Modification de l'adhésion cellulaire dans le vitiligo

Soutenu le 25 juin 2012 à Orsay

Devant le jury suivant :

Dr. Renaud Flore - Président

Dr. Delmas Véronique - Tuteur scientifique mail : veronique.delmas@curie.fr

Dr. Thenet Sophie - Tuteur pédagogique mail : sophie.thenet@crc.jussieu.fr

Dr. Feracci Hélène- Rapporteur

Dr. Serres Mireille - Examineur

Mémoire préparé sous la direction de :

Dr. Delmas Véronique
Laboratoire de : Institut Curie, Orsay

Directeur : Dr. Larue Lionel

Et de

Dr. Thenet Sophie
Laboratoire de : Pharmacologie cellulaire EPHE, Sorbonne Directeur : Dr. Chambaz Jean
EPHE (Sciences de la Vie et de la Terre)

Modification de l'adhésion cellulaire dans le vitiligo

Rubod Alain

Le 25 Juin 2012

Les mélanocytes sont des cellules dendritiques spécialisées dans la protection contre les rayons ionisants. Situés principalement dans l'épiderme, ils ont pour fonction de synthétiser la mélanine, principal pigment de la peau. La mélanine, produite dans les mélanocytes, est transférée aux kératinocytes adjacents sous forme de vésicules appelées mélanosomes. L'unité épidermique de mélanisation est constituée d'un mélanocyte pour 40 kératinocytes. Les mélanocytes et kératinocytes interagissent par l'intermédiaire de protéines d'adhésion cellulaire, la E-cadhérine étant l'une des protéines essentielles dans cette interaction.

Le vitiligo est une dermatose acquise d'origine multifactorielle. Environ 1 à 2% de la population mondiale est affectée sans prédominance du sexe, d'âge ou d'origine. Le vitiligo est caractérisé par l'apparition de tache dépigmentée sur la peau due à une perte progressive des mélanocytes de l'épiderme. Deux types de vitiligo existent: le vitiligo généralisé et le vitiligo segmentaire. Différentes théories sont proposées pour expliquer la perte des mélanocytes. Certaines proposent qu'un dérèglement du système immunitaire entraînerait la perte des mélanocytes, les processus mis en jeu seraient identiques à ceux rencontrés dans d'autres maladies auto-immunes. Une augmentation du stress oxydatif ou une expression de neuromédiateurs toxiques pour les mélanocytes sont également proposées. La dernière théorie proposée est celle de la mélanocytorrhagie qui consiste en un défaut d'adhésion des mélanocytes. Ces derniers se détacheraient des autres cellules et de la lame basale et seraient éliminés par migration transepidermale.

L'étude proposée dans ce rapport se base sur la dernière théorie, la mélanocytorrhagie. L'analyse de biopsies de peaux humaines issues de patients vitiligo a permis de mettre en évidence une diminution de la E-cadhérine à la membrane des mélanocytes. L'utilisation d'un modèle de souris invalidés pour le gène de la E-cadhérine dans les mélanocytes a permis de mettre en évidence la plus grande sensibilité au stress mécanique des mélanocytes déficients en E-cadhérine par rapport aux mélanocytes normaux. Ces travaux suggèrent qu'une déficience de la E-cadhérine à la membrane des mélanocytes diminue l'adhérence des mélanocytes avec les kératinocytes, altère la résistance au stress des mélanocytes provoquant ainsi leurs migrations dans les couches suprabasales et leurs éliminations.

Mots clés : Mélanocytes, vitiligo, E-cadhérine, adhésion, mélanocytorrhagie, Phénomène de Koebner.

Sommaire

| | |
|---|----------|
| INTRODUCTION..... | 9 |
| 1. LA PEAU | 9 |
| 1.1. <i>Structure et fonction</i> | 9 |
| 1.2. <i>Les cellules de la peau</i> | 11 |
| 1.2.1. Les kératinocytes | 11 |
| 1.2.2. Les cellules de Merkel..... | 11 |
| 1.2.3. Les cellules de Langerhans | 11 |
| 1.2.4. Les mélanocytes | 12 |
| 1.2.4.1. Généralités..... | 12 |
| 1.2.4.2. Rayons ultraviolets et mélanocytes..... | 13 |
| 1.3. <i>Les maladies de peau</i> | 13 |
| 1.3.1. Les cancers..... | 13 |
| 1.3.1.1. Les carcinomes..... | 14 |
| 1.3.1.2. Le mélanome..... | 14 |
| 1.3.2. Les affections non cancéreuses | 14 |
| 2. LE VITILIGO..... | 16 |
| 2.1. <i>Etiologie</i> | 17 |
| 2.1.1. La théorie neurale | 17 |
| 2.1.2. La théorie auto-immune | 18 |
| 2.1.3. La théorie de la balance redox | 18 |
| 2.1.4. La théorie de la mélanocytorrhagie | 19 |
| 2.2. <i>Le phénomène de Koebner</i> | 21 |
| 2.2.1. Le phénomène de Koebner dans les dermatoses acquises | 21 |
| 2.2.2. Le phénomène de Koebner dans le cas du vitiligo..... | 21 |
| 2.3. <i>Les traitements du vitiligo</i> | 22 |
| 2.3.1. Les traitements médicamenteux..... | 22 |
| 2.3.1.1. Puvathérapie..... | 22 |
| 2.3.1.2. UVB thérapie | 22 |
| 2.3.1.3. Corticostéroïde thérapie..... | 23 |
| 2.3.1.4. Vitaminothérapie | 23 |
| 2.3.2. Les traitements chirurgicaux | 23 |
| 3. L'ADHÉSION CELLULAIRE AU SEIN DE L'ÉPIDERME | 25 |
| 3.1. <i>Les jonctions intercellulaires</i> | 25 |
| 3.1.1. Les jonctions serrées..... | 25 |
| 3.1.2. Les desmosomes | 25 |
| 3.1.3. Les jonctions communicantes | 26 |
| 3.1.4. Les jonctions adhérentes | 27 |
| 3.2. <i>Les cadhérines, molécules clés de l'adhésion cellulaire</i> | 27 |
| 3.3. <i>La E-cadhérine</i> | 28 |

| | | |
|----------|---|----|
| 3.3.1. | Structure de la E-cadhérine | 28 |
| 3.3.2. | Interactions protéines transmembranaires et E-cadhérine | 29 |
| 3.3.3. | Interactions protéines cytoplasmique et E-cadhérine | 30 |
| 3.3.3.1. | La β - et γ -caténine | 30 |
| 3.3.3.2. | L' -caténine | 30 |
| 3.3.3.3. | p120cas..... | 31 |
| 3.3.4. | E-cadhérine - TEM et développement embryonnaire..... | 31 |
| 3.3.5. | E-cadhérine - formation et homéostasie de l'épiderme..... | 32 |

PROJET DE RECHERCHE 35

MATÉRIELS ET MÉTHODES.....ERREUR ! SIGNET NON DÉFINI.

| | | |
|-----|--|------------------------------------|
| 1. | BIOPSIES DE PEAU | ERREUR ! SIGNET NON DÉFINI. |
| 2. | IMMUNOFLOUORESCENCE..... | ERREUR ! SIGNET NON DÉFINI. |
| 3. | MICROSCOPIE..... | ERREUR ! SIGNET NON DÉFINI. |
| 4. | MODÈLE MURIN | ERREUR ! SIGNET NON DÉFINI. |
| 5. | FRICITION DES QUEUES DE SOURIS | ERREUR ! SIGNET NON DÉFINI. |
| 6. | ANALYSE DE LA DÉPIMENTATION PAR LE LOGICIEL IMAGEJ ... | ERREUR ! SIGNET NON DÉFINI. |
| 7. | PRÉLÈVEMENT DES QUEUES DE SOURIS..... | ERREUR ! SIGNET NON DÉFINI. |
| 8. | COLORATIONS X-GAL..... | ERREUR ! SIGNET NON DÉFINI. |
| 9. | ENROBAGE PARAFFINE | ERREUR ! SIGNET NON DÉFINI. |
| 10. | COLORATION ÉOSINE/HÉMATOXYLINE..... | ERREUR ! SIGNET NON DÉFINI. |
| 11. | ANALYSE STATISTIQUE DES DONNÉES, UTILISATION DE GRAPHPAD | ERREUR ! SIGNET NON |

DÉFINI.

| | | |
|-----|--|------------------------------------|
| 12. | GENOTYPAGE DES LIGNÉES TRANSGÉNIQUES | ERREUR ! SIGNET NON DÉFINI. |
|-----|--|------------------------------------|

RÉSULTATSERREUR ! SIGNET NON DÉFINI.

| | | |
|------|--|---|
| 1. | ÉTUDE DE LA DISTRIBUTION DE LA E-CADHÉRINE ET DE LA β -CATÉNINE DANS LES MÉLANOCYTES DES PEAUX DE PATIENTS VITILIGO..... | ERREUR ! SIGNET NON DÉFINI. |
| 1.1. | <i>Étude de la distribution de la E-cadhérine</i> | <i>Erreur ! Signet non défini.</i> |
| 1.2. | <i>Étude de la distribution de la -caténine.</i> | <i>Erreur ! Signet non défini.</i> |
| 2. | IMPORTANCE DE LA E-CADHÉRINE DANS L'ADHÉSION DES MÉLANOCYTES APRÈS TRAUMATISME SUR LA PEAU | ERREUR ! SIGNET NON DÉFINI. |

*2.1. Étude du phénotype des souris déficientes en E-cadhérine dans les mélanocytes***Erreur !**

Signet non défini.

| | | |
|--------|---|---|
| 2.1.1. | Caractérisation du phénotype..... | Erreur ! Signet non défini. |
| 2.1.2. | Expression des cadhérines dans les mélanocytes épidermiques..... | Erreur ! Signet non défini. |
| 2.2. | <i>Effet des traumatismes sur la pigmentation de l'épiderme</i> | <i>Erreur ! Signet non défini.</i> |
| 2.2.1. | Analyse macroscopique de la pigmentation des queues de souris soumise à des frictions répétées..... | Erreur ! Signet non défini. |

2.2.2. Analyse microscopique de la dépigmentation des queues de souris en fonction du temps

Erreur ! Signet non défini.

2.2.2.1. Comptage des mélanocytes avant et après frictions.....**Erreur ! Signet non défini.**

2.2.2.2. Localisation des mélanocytes.....**Erreur ! Signet non défini.**

DISCUSSION.....ERREUR ! SIGNET NON DÉFINI.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... 36

ANNEXES.....ERREUR ! SIGNET NON DÉFINI.

1. TABLEAU N°1 : TABLEAU RÉCAPITULATIF DES PATIENTS SAINS, ATTEINTS DE VITILIGO

SEGMENTAIRE ET NON SEGMENTAIRE..... **ERREUR ! SIGNET NON DÉFINI.**

Table des figures

| | |
|--|------------------------------------|
| <u>Figure 1 : Représentation schématique de la structure de la peau.</u> | <i>Erreur ! Signet non défini.</i> |
| <u>Figure 2 : Les mélanocytes sont localisés à la base de l'épiderme.</u> | <i>Erreur ! Signet non défini.</i> |
| <u>Figure 3 : Voies de synthèse de la mélanine.</u> | <i>Erreur ! Signet non défini.</i> |
| <u>Figure 4 : Patients atteints de vitiligo</u> | <i>Erreur ! Signet non défini.</i> |
| <u>Figure 5 : Phénomène de Koebner appliqué au vitiligo</u> | <i>Erreur ! Signet non défini.</i> |
| <u>Figure 6 : Représentations de jonctions serrées</u> | <i>Erreur ! Signet non défini.</i> |
| <u>Figure 7 : Structure d'un desmosome</u> | <i>Erreur ! Signet non défini.</i> |
| <u>Figure 8 : Représentation schématique de la structure d'une jonction communicante</u> | <i>Erreur ! Signet non défini.</i> |
| <u>Figure 9 : Structure d'une jonction adhérente</u> | <i>Erreur ! Signet non défini.</i> |
| <u>Figure 10 : Structure schématique des cadhérines</u> | <i>Erreur ! Signet non défini.</i> |
| <u>Figure 11 : Interaction de E-cadhérine / caténine / cytosquelette</u> | <i>Erreur ! Signet non défini.</i> |
| <u>Figure 12 : Patron d'expression des cadhérines par les mélanocytes de la peau</u> | <i>Erreur ! Signet non défini.</i> |
| <u>Figure 13 : Invalidation spécifique de la E-cadhérine dans le lignage mélanocytaire</u> | <i>Erreur ! Signet non défini.</i> |
| <u>Figure 14 : Technique de friction des queues de souris</u> | <i>Erreur ! Signet non défini.</i> |
| <u>Figure 15 : Localisation des mélanocytes dans l'épiderme des sujets sains et des patients atteints de vitiligo</u> | <i>Erreur ! Signet non défini.</i> |
| <u>Figure 16 : Localisations épidermiques des mélanocytes des sujets sains et des patients atteints de vitiligo</u> | <i>Erreur ! Signet non défini.</i> |
| <u>Figure 17 : Classification des différents types de marquages de la E-cadhérine</u> | <i>Erreur ! Signet non défini.</i> |
| <u>Figure 18 : Distribution de la E-cadhérine dans les mélanocytes des sujets sains</u> | <i>Erreur ! Signet non défini.</i> |
| <u>Figure 19 : Distribution de la E-cadhérine dans les mélanocytes des patients atteints de vitiligo non segmentaire</u> | <i>Erreur ! Signet non défini.</i> |

Figure 20 : Distribution de la E-cadhérine dans les mélanocytes des patients atteints de vitiligo segmentaire Erreur ! Signet non défini.

Figure 21 : Distribution de la E-cadhérine dans les mélanocytes des sujets sains, et des patients atteints de vitiligo segmentaire et atteints de vitiligo non segmentaire Erreur ! Signet non défini.

Figure 22 : Distribution de la E-cadhérine dans les mélanocytes des sujets sains et des patients atteints de vitiligo..... Erreur ! Signet non défini.

Figure 23 : Comparaison de la distribution de la E-cadhérine déterminée soit en microscopie confocale soit en microscopie inversée chez 2 sujets sains et 3 patients vitiligo Erreur ! Signet non défini.

Figure 24 : Classification des différents types de marquages de la -caténine Erreur ! Signet non défini.

Figure 25 : Distribution de la -caténine dans les mélanocytes des sujets sains Erreur ! Signet non défini.

Figure 26 : Distribution de la -caténine dans les mélanocytes des patients atteints de vitiligo non segmentaire Erreur ! Signet non défini.

Figure 27 : Distribution de la -caténine dans les mélanocytes des patients atteints de vitiligo segmentaire Erreur ! Signet non défini.

Figure 28 : Distribution de la -caténine dans les mélanocytes des sujets sains, et des patients atteints de vitiligo segmentaire et atteints de vitiligo non segmentaire Erreur ! Signet non défini.

Figure 29 : Distribution de la -caténine dans les mélanocytes des sujets sains et des patients atteints de vitiligo Erreur ! Signet non défini.

Figure 30 : Pénétrance et stabilité du phénotype des souris mutantes Erreur ! Signet non défini.

Figure 31 : Phénotype des souris contrôles (WT) et mutantes (Mut) Erreur ! Signet non défini.

Figure 32 : Distribution de la E- et P-cadhérine au contact mélanocytes/kératinocytes dans l'épiderme...... Erreur ! Signet non défini.

Figure 33 : Pigmentation des queues de souris WT n°1103 et Mut n°1107 avant et après frictions Erreur ! Signet non défini.

Figure 34 : Intensité de pigmentation en fonction du temps pour le couple de souris, WT n°1103 et Mut n°1107 Erreur ! Signet non défini.

Figure 35 : Moyenne des intensités de pigmentation en fonction du temps pour 3 souris WT n°1103, 1088, 1144 et 3 souris Mut n°1107, 1089, 1148 Erreur ! Signet non défini.

Figure 36 : Organisation des clusters dans l'épiderme des queues de souris Erreur ! Signet non défini.

Figure 37 : Nombre de mélanocytes par coupe et par type de peaux analysées (WT n°1103, Mut n°1107) Erreur ! Signet non défini.

[Figure 38 : Pourcentage de mélanocytes dans l'épiderme des souris WT et Mut dans les parties
brossées et non brossées](#)..... *Erreur ! Signet non défini.*

[Figure 39 : Localisation des mélanocytes épidermiques dans les zones brossées des queues de souris](#)
..... *Erreur ! Signet non défini.*

Tableau 1 : Les 6 différents phototypes de l'homme *Erreur ! Signet non défini.*

Tableau 2 : Amorces utilisées pour le génotypage..... *Erreur ! Signet non défini.*

Abréviations

| | |
|-----------------------------------|--|
| ADN | Acide Désoxyribo Nucléique |
| _ -cat | _ -caténine |
| Ca²⁺ | Calcium |
| CCN | Cellules de la crête neurale |
| CRE | cAMP Responsive Element |
| DAPI | Dichlorhydrate de 4',6-diamidino-2-phenylindole |
| Dct | Dopachome Tautomérase |
| E-cad | E-cadhérine |
| EC | Extra cellulaire |
| EGFR | Récepteur aux facteurs de croissance épidermique |
| H₂O₂ | Peroxyde d'hydrogène |
| MET | transition mésenchyme-épihéliale |
| Mut | Mutant |
| mM | Milli-molaire |
| PBS | Phosphate Buffer Salt |
| PCR | Polymerase Chain Reaction |
| PFA | Paraformaldéhyde |
| PTP | Protéine tyrosine phosphatase |
| TA | Température ambiante |
| TEM | transition épithélium-mésenchyme |

| | |
|--------------|--|
| TRP1 | Tyrosinase related proteins |
| Tyr | Tyrosinase |
| UV | Ultra violet |
| X-Gal | 5Br-4Cl-3-indonyl- ₂ -D-galactosidase |
| WT | Wild-Type |
| µm | Micro-molaire |

Introduction

La peau est un organe complexe aux fonctions variées, elle participe au maintien et à la régulation de la température corporelle, elle est la base de la sensation du toucher, et elle joue aussi le rôle de barrière de protection. La peau est la première protection de l'organisme contre les agressions extérieures, elle permet de lutter contre les infections dues à des pathogènes, ou contre des agressions engendrées par des produits chimiques ou des rayons ionisants. La protection physique fournie par la peau à l'ensemble de l'organisme est principalement due à la forte interaction mise en jeu entre les cellules qui la composent. La résistance aux rayons ionisants de type UV est possible grâce à la pigmentation produite par les mélanocytes.

Au cours de cette étude, nous nous sommes intéressés à une pathologie humaine, le vitiligo. Les patients atteints par cette pathologie présentent une dépigmentation de la peau qui s'amplifie suite à des agressions physiques. Notre approche a été d'explorer si une déficience d'adhésion cellulaire des cellules de l'épiderme, notamment celles responsables de la pigmentation (les mélanocytes), peut être une composante importante dans le développement et/ou l'extension de cette pathologie.

1. La peau

1.1. Structure et fonction

La peau est un organe complexe, pluritissulaire et de différentes origines embryologiques: ectodermique pour l'épiderme, mésodermique pour le derme et l'hypoderme. Elle est le premier rempart de protection de l'organisme contre les multiples agressions extérieures. De la partie externe jusqu'à la partie interne de la peau, on retrouve dans l'ordre l'épiderme, la jonction dermo-épidermique, le derme et l'hypoderme.

L'épiderme est la couche la plus superficielle de la peau. C'est un épithélium de revêtement, stratifié, pavimenteux, non vascularisé, mais possédant des terminaisons nerveuses. L'épiderme joue principalement le rôle d'une barrière physique entre le milieu extérieur et le reste du corps. La pigmentation de l'épiderme le protège des rayons ultraviolets et la présence de cellules immunitaires, les cellules de Langerhans le préservent contre de nombreux agents pathogènes chimiques et biologiques. Dans l'épiderme, on retrouve aussi des cellules de Merkel, en contact direct avec les fibres nerveuses, elles sont en partie responsables de la sensation du toucher.

L'épiderme est lui-même constitué de plusieurs couches de kératinocytes à des stades de différenciation différents. On retrouve ainsi de l'extérieur vers l'intérieur la couche cornée, la couche granuleuse, la couche épineuse, et la couche basale en contact direct avec la lame basale.

La couche cornée est constituée de kératinocytes morts ayant perdu leurs noyaux au cours de la différenciation épidermique ; ils sont alors appelés cornéocytes.

La couche granuleuse est une couche de cellules vivantes, cependant les noyaux de ces cellules commencent à dégénérer. Cette couche est très riche en kératine et en glycolipides, composants qui permettent de maintenir les cellules mortes, de la couche cornée, les unes avec les autres.

La couche épineuse est constituée de kératinocytes de forme cubique reliés entre eux par de nombreux desmosomes. Elle contient aussi des cellules de Langerhans.

La couche basale est composée de cellules en contact direct avec la lame basale liées par des hémidesmosomes. On retrouve au niveau de cette couche des kératinocytes, des cellules de Langerhans, des cellules de Merkel et des mélanocytes. Les kératinocytes se

multiplient par division cellulaire, les cellules les plus jeunes éloignant les autres cellules vers les parties supérieures de l'épiderme.

L'épiderme est séparé du derme par la jonction dermo-épidermique ou lame basale, principalement constituée de protéoglycanes, de collagène de type IV, de fibronectine, de laminine et d'entactine (Kruegel and Miosge, 2010). Elle permet de limiter les passages de cellules et de molécules entre les différents compartiments de la peau.

Le derme, un tissu conjonctif dense et irrégulier, est la couche la plus épaisse de la peau. Il est composé d'une couche mince superficielle de tissu conjonctif lâche et d'une autre plus épaisse de fibres conjonctives résistantes constituées de collagène et d'élastine. Le derme est un tissu vascularisé et innervé, dont les cellules majoritairement représentées sont les fibroblastes et les mastocytes. Le derme joue un rôle nourricier en fournissant à l'épiderme, grâce aux nombreux capillaires qui le traverse, les nutriments et l'oxygène nécessaires, par un système de diffusion. Le derme assure à la fois la résistance et l'élasticité de la peau.

L'hypoderme, la couche la plus profonde, est un tissu conjonctif lâche, richement vascularisé. Il est essentiellement composé d'adipocytes spécialisés dans le stockage des graisses. Il contient les glandes sudoripares et régule la température du corps. L'hypoderme joue un rôle dans la protection de l'organisme contre les chocs.

1.2. Les cellules de la peau

1.2.1. Les kératinocytes

Les kératinocytes sont les cellules majoritaires de l'épiderme, représentant plus de 80% des cellules. Ils assurent la synthèse de la kératine qui confère à la peau ses propriétés d'imperméabilité et de protection contre les agressions physiques. Les kératinocytes se divisent et migrent de la base de l'épiderme jusqu'à la couche cornée, lien entre l'épiderme et le milieu extérieur. L'évolution morphologique des kératinocytes au cours de leur migration permet de séparer l'épiderme en plusieurs couches. Les kératinocytes vont progressivement s'aplatir et s'épaissir pour se transformer en cornéocytes qui seront éliminés par desquamation au niveau de la couche cornée.

1.2.2. Les cellules de Merkel

Les cellules de Merkel sont situées dans la couche basale de l'épiderme, au niveau des kératinocytes basaux, plus précisément au niveau des terminaisons nerveuses. Elles dérivent,

comme les mélanocytes, de la crête neurale. Ce sont des mécanorécepteurs à adaptation lente, capables d'encoder une stimulation mécanique en influx nerveux (Irmak, 2010, Boulais and Misery, 2007). Dans certains cas, elles se retrouvent sous forme d'amas appelés corpuscules de Merkel.

1.2.3. Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans sont des cellules dendritiques du système immunitaire, naturellement présentes dans l'épiderme. Elles dérivent des cellules souches hématopoïétiques situées dans la moelle osseuse. Elles initient et propagent les réponses immunes dirigées contre les antigènes de la peau. En présence d'un antigène dans l'épiderme (bactérie, virus, parasite, produit chimique...), les cellules de Langerhans le phagocytent et le présentent à leur surface. Les cellules de Langerhans, une fois activées par un antigène, migrent dans les ganglions lymphatiques où elles vont présenter l'antigène aux lymphocytes T.

1.2.4. Les mélanocytes

1.2.4.1. Généralités

Les mélanocytes sont des cellules dendritiques spécialisées dans la synthèse de pigments mélaniques responsables de la pigmentation cutanée et de la couleur des yeux, des poils et des cheveux.

Les mélanocytes dérivent des cellules de la crête neurale et colonisent les différentes parties de la peau ; derme, épiderme et follicules pileux au cours du développement. Ils sont majoritairement localisés dans la peau, l'œil et l'oreille interne et de manière plus inattendue dans des organes comme le cœur (Colombo et al., 2011). Chez l'homme, les mélanocytes sont localisés principalement dans l'épiderme, où ils forment avec les kératinocytes l'unité épidermique de mélanisation. Les mélanocytes interagissent avec les kératinocytes grâce à leurs dendrites. Chez l'homme, un mélanocyte interagit, en moyenne, avec quarante kératinocytes auxquels il va transférer les pigments mélaniques. Chez la souris, les mélanocytes sont retrouvés en grande partie au niveau des follicules pileux sauf au niveau de la queue, où ils sont alors majoritairement intra-épidermiques, et au niveau de la pinnea (oreille) où ils sont retrouvés dans le derme.

Les mélanocytes possèdent des organites spécialisés dans la synthèse de pigments : les mélanosomes. Ce n'est pas le nombre de mélanocytes présents dans l'épiderme qui

détermine le degré de pigmentation, mais le niveau de leur activité et le type de pigment produit. Deux sortes de pigments peuvent être synthétisés : les eumélanines, de couleur marron noire, et les phéomélanines, de couleur jaune orangé (Hunt et al., 1995). Chez l'homme, la couleur de la peau et des cheveux est déterminée par les proportions de chacun de ces deux pigments. Les phéomélanines sont les mélanines majoritaires chez les individus à peaux claires et aux cheveux blonds ou roux (Type I et II). Les eumélanines, quant à elles, sont présentes en grande quantité chez les individus à peaux mates ou noires et aux cheveux noirs (Type IV, V et VI). Ce sont les mélanines les plus photoprotectrices.

Les différents niveaux d'expression d'eumélanine et de phéomélanine permettent de mettre en évidence différents phototypes caractéristiques de certaines populations et de certaines régions du globe. Il existe ainsi 6 phototypes différents. La proportion d'eumélanine et de phéomélanine donne la couleur de la peau.

La mélanogénèse se déroule dans les mélanosomes, organites apparentés aux lysosomes. Au cours de son développement, le mélanosome synthétise la tyrosinase, et les enzymes apparentées « tyrosinase related proteins 1 et 2 (TRP1, TRP2) ». La tyrosinase est l'enzyme clé de la mélanogénèse nécessaire dans la synthèse des deux mélanines. Peu de données sont connues sur le contrôle de la synthèse des phéomélanines, qui apparaît moins dépendante de la présence de tyrosinase.

1.2.4.2. Rayons ultraviolets et mélanocytes

Les rayonnements UV sont connus pour jouer un rôle crucial dans la pigmentation de l'épiderme. Ils agissent sur les mélanocytes en entraînant leur prolifération, leur différenciation, ainsi que la formation des dendrites, dans les mélanocytes humains comme murin, *in vitro* (Hirobe, 2011).

Les effets induits par les rayons UV sur les mélanocytes sont principalement dûs au changement d'activité des kératinocytes. Un grand nombre de cytokines et facteurs cellulaires tels que α -MSH, Kit⁺ ou Endotheline-1, agissent sur les mélanocytes. La sur-expression d'endotheline-1 par les kératinocytes irradiés conduit à la prolifération, à la migration des mélanocytes ainsi qu'à l'augmentation de la mélanogénèse (Hara et al., 1995).

À l'heure actuelle, il n'y a aucune information précise quant à l'effet des UV sur les cellules souches mélanocytaires présentes dans les réservoirs des follicules pileux. Les UVB agirait directement sur les cellules souches mélanocytaires, ce qui conduirait à leur activation, leur différenciation et leur migration.

(<http://www.clinuvel.com/en/scenesse/technology-updates/technology-update-iii>).

1.3. Les maladies de peau

La peau est un organe victime d'agressions en permanence, dont certaines peuvent conduire à l'apparition de pathologies diverses. Elle est victime d'infections par de nombreuses bactéries telles que *S.aureus* ou par des champignons comme *C.albicans* ou par des virus comme le Virus d'Epstein-Barr. Elle est aussi victime d'agressions physiques, comme les piqûres, les brûlures, ou les coupures. Les cellules de la peau sont en plus responsables de l'apparition de maladies d'ordre génétique, qui entraînent des dérèglements des processus cellulaires et conduisent à l'apparition de cancer, ou de maladie auto-immune.

1.3.1. Les cancers

Il existe deux types de cancer de la peau : les carcinomes et le mélanome, ce dernier représentant le type de cancers de la peau, le plus dangereux et possédant le plus mauvais pronostique.

1.3.1.1. Les carcinomes

Les carcinomes sont des cancers épithéliaux qui proviennent des cellules des épithéliums de la peau et des muqueuses. Il existe deux grands types de carcinomes : le carcinome épidermoïde ou spinocellulaire et le carcinome basocellulaire.

Spinocellulaire

Il se développe à partir des kératinocytes, souvent après un traumatisme important de l'épiderme. C'est un cancer à bon pronostique s'il est pris en charge à temps. Il peut néanmoins s'étendre aux ganglions et former dans un petit nombre de cas des métastases.

Basocellulaire

Comme le carcinome spinocellulaire, il dérive des kératinocytes, mais il peut apparaître *de novo* sans lésion antérieure des tissus. Il évolue lentement et ne forme pas de métastase.

1.3.1.2. Le mélanome

Le mélanome est le cancer de la peau le plus dangereux. C'est une tumeur qui dérive de la transformation des mélanocytes, elle est très agressive et présente un fort potentiel invasif et migratoire. La guérison de ce cancer n'est possible que par ablation chirurgicale et

uniquement s'il est dépisté à des stades précoces. Après dissémination dans l'organisme, les traitements sont souvent inefficaces. Environ 25% des mélanomes proviennent de la dégénérescence de nævi et 75% des mélanomes surviennent de novo. Ces derniers sont donc plus difficiles à dépister et mènent souvent à un mauvais pronostic. Plus de 80% des cas de mélanomes sont localisés en Amérique du nord, en Europe, en Australie et en Nouvelle-Zélande, les populations à peaux sombres étant moins touchées. Il s'agit du cancer dont l'incidence a le plus augmenté ces dix dernières années, si on exclut le cancer du poumon chez la femme.

1.3.2. Les affections non cancéreuses

La peau a pour principal rôle de protéger l'organisme contre les agressions extérieures, car elle est la première en contact avec les agents pathogènes (Proksch et al., 2008). Elle peut être infectée par des champignons, plus particulièrement des levures du genre *Candida*, qui touchent surtout les muqueuses provoquant des démangeaisons, facilement traitées. Le stress psychologique est connu pour avoir des effets sur la qualité de la peau. De plus, une mauvaise alimentation, trop riche en sucres et en graisse saturée entraîne souvent l'apparition de boutons.

Les allergies entraînent souvent des atteintes cutanées sous la forme démangeaisons. L'eczéma est aussi une maladie de la peau qui provoque des lésions rouges et irritées, provoquant des démangeaisons intenses. Il existe deux types d'eczéma, l'eczéma atopique, d'origine génétique et souvent associé à d'autres allergies. Le deuxième type est l'eczéma de contact qui correspond à une réaction allergique excessivement intense qui survient à la suite d'un contact avec des allergènes.

Les maladies auto-immunes peuvent aussi avoir pour effet une atteinte cutanée. C'est le cas du Lupus ou du psoriasis. Le lupus est une maladie systémique auto-immune chronique. Elle est responsable d'atteintes cutanées sévères qui entraînent des démangeaisons et des rougeurs. Elle provoque une gêne physique, mais aussi psychologique puisque les lésions au niveau du visage sont très handicapantes d'un point de vue social. La maladie peut présenter des formes plus graves allant jusqu'à des atteintes des organes internes, comme les reins, provoquant des insuffisances rénales, ou encore des atteintes neurologiques entraînant des psychoses, des crises d'épilepsie voire des troubles de la motricité.

Le psoriasis est une maladie auto-immune qui touche entre 2 et 3% de la population mondiale. Il est caractérisé par l'apparition de lésions sur la peau. Les lésions forment des

plaques desquamantes irritant fortement l'épiderme lors de leurs détachements. Les lésions peuvent être symétriques. Le phénomène de Koebner, caractérisé par l'apparition de lésions à des sites où la peau subit des traumatismes réguliers, peut être rencontré chez des patients atteints de psoriasis. La qualité de vie des patients atteints de psoriasis est altérée, car les lésions peuvent engendrer d'intenses démangeaisons. Le psoriasis est une maladie dont les symptômes peuvent être aggravés par le stress (psychologique) (Heller et al., 2011).

De nombreuses maladies de peau sont encore mal comprises. Leurs symptômes sont décrits précisément, mais leurs étiologies restent inconnues. Mal caractérisées, elles sont difficiles à soigner, le vitiligo est un exemple de ce type de pathologie.

2. Le vitiligo

Le vitiligo est une maladie commune de la peau caractérisée par une dépigmentation acquise, idiopathique, progressive de zones de l'épiderme et de poils causée par la perte de mélanocytes. La prévalence mondiale de cette maladie est approximativement de 0,1 à 2% et ne varie pas en fonction de la race, du sexe ou de la couleur de peau (Wolff et al., 2007). Le vitiligo se déclare dans plus de 50% des cas avant l'âge de 20 ans (Alikhan et al., 2011). Bien qu'asymptomatique, le vitiligo peut être dévastateur d'un point de vue psychologique, d'autant plus que le contraste entre les zones de dépigmentation et la couleur de peau du patient affecté est important. Le vitiligo peut alors altérer les rapports sociaux des patients.

Il existe deux catégories de vitiligo : segmentaire et non segmentaire :

Le vitiligo segmentaire, plus rare, présente des macules distribuées asymétriquement selon un schéma de dermatome (territoire cutané innervé par une racine nerveuse) (Taieb and Picardo, 2007). Ce type de vitiligo touche principalement le visage (50% des cas). Ces zones de dépigmentation sont dites amélanotiques, car elles ne présentent plus aucun mélanocyte. La perte des mélanocytes se fait progressivement et touche aussi bien l'épiderme que les follicules pileux.

Le vitiligo généralisé appelé aussi vitiligo non segmentaire est caractérisé, comme le vitiligo segmentaire, par l'apparition de zones dépigmentées dues à une perte des mélanocytes. Le développement de ces taches dépigmentées s'effectue cependant sur l'ensemble du corps et souvent de façon symétrique sans être restreint à un dermatome (Taieb and Picardo, 2007). Le vitiligo généralisé a tendance à évoluer par poussées imprévisibles et à se répandre beaucoup plus rapidement que le vitiligo segmentaire. Les microtraumatismes que subit la peau au quotidien contribuent au mode d'expression clinique et à l'extension du vitiligo généralisé (phénomène de Koebner). Ce type de vitiligo est souvent plus étudié que le vitiligo segmentaire, car il touche un plus grand nombre de personnes. La repigmentation spontanée a pu être observée dans de rares cas. Pour d'autres patients, le vitiligo peut s'étendre jusqu'à atteindre la totalité du corps et est alors nommé vitiligo universalis.

Bien qu'il soit régulièrement observé des regroupements familiaux de cas de vitiligo, l'héritage de cette maladie ne se passe pas de façon mendélienne. Il a été estimé qu'approximativement 30% des patients ont au moins un proche de premier degré atteint du vitiligo et que le risque de contracter un vitiligo est de l'ordre de 7 à 10 fois supérieur dans ce

cas. Des gènes seraient susceptibles de jouer un rôle dans le vitiligo comme PTN22, HLA, et NALP, tous liés à l'auto-immunité (Spritz, 2008).

Le pronostic vital des patients n'est jamais engagé lors de l'apparition et le développement de cette maladie, le seul risque susceptible d'être rencontré est l'apparition de cancer de la peau de type carcinome. En effet, les mélanocytes ne sont plus présents dans l'épiderme et la peau n'est donc plus protégée des rayons UV. Pour l'instant les résultats obtenus sur l'incidence d'apparition de cancer de la peau chez les patients vitiligo, ont permis de suggérer une probabilité identique voir légèrement supérieur de développer un cancer de la peau pour les personnes atteintes de vitiligo (Hexsel et al., 2009). L'apparition de taches blanches sur l'épiderme influe sur la qualité de vie, entraînant souvent le développement de troubles psychologiques, très couramment rencontré chez les patients. Les causes de l'apparition du vitiligo et de son évolution sont encore inconnues bien que de nombreuses théories aient été proposées.

2.1. Etiologie

2.1.1. La théorie neurale

La théorie neurale est le plus souvent évoquée dans le cas de vitiligo segmentaire localisé au niveau des dermatomes. Des médiateurs chimiques relargués par des terminaisons nerveuses, tels que la noradrénaline, conduiraient à la formation de composés cytotoxiques pour les mélanocytes dans ce type de vitiligo (Tu et al., 2001). Certaines études ont montré une différence de structures entre les nerfs présents dans la peau de patients atteints de vitiligo et celles de patient sains, ainsi qu'une différence d'expression des neuromédiateurs (Liu et al., 1996). Une étude menée par Namazi (Namazi, 2003) suggère que 33% des patients atteints de vitiligo ont un taux de noradrénaline supérieur à la normale. La noradrénaline est un neuromédiateur connu pour avoir des effets mélanocytotoxiques. Par ailleurs, la noradrénaline entraîne la vasoconstriction des vaisseaux, engendrant une hypoxie et la libération de radicaux libres produisant l'acidification de la matrice extracellulaire. Ces effets ont pour conséquence l'activation des cellules dendritiques et une reconnaissance facilitée des antigènes. Les cellules dendritiques, une fois activées, vont migrer et entraîner une réponse immunitaire (Namazi, 2007).

2.1.2. La théorie auto-immune

De très nombreuses évidences soutiennent le lien entre vitiligo et auto-immunité, faisant de la théorie immunitaire la plus communément admise. Les faits les plus probants sont l'association entre le vitiligo et d'autres maladies auto-immunes (par exemple certaines maladies de la thyroïde) chez les patients ou leurs proches (Hegedus et al., 1994) et la détection d'auto-anticorps circulants et de cellules T auto-réactives dirigés contre les mélanocytes dans le sérum de patients atteints de vitiligo (Ongenae et al., 2003). Récemment une déficience en cellules T régulatrices (Treg) a également été mise en évidence dans la peau des patients atteints de vitiligo, permettant une réponse auto-immune incontrôlée (Klarquist et al., 2010). Les premiers anticorps dirigés contre des mélanocytes chez des patients atteints de vitiligo ont été mis en évidence par Naughton et al, dans une étude réalisée sur 61 patients atteints de vitiligo et sur 35 patients sains (Naughton et al., 1983). Dans cette étude, 82% des patients vitiligo possèdent des antigènes dirigés contre les mélanocytes contre 0% pour les patients sains. Les anticorps mis en évidence n'interagissent ni avec les kératinocytes ni avec les fibroblastes. Les sérums d'un grand nombre de patients atteints d'un vitiligo non segmentaire présentent des auto-anticorps ainsi que des cellules T auto-réactives dirigées contre les mélanocytes. Dans de nombreuses études, une analyse des lésions vitiligoïdes a permis de mettre en évidence la présence de lymphocytes T cytotoxiques infiltrant l'épiderme (Ongenae et al., 2003).

Dans certains cas, le vitiligo se déclare à la suite d'une autre affection des mélanocytes, notamment lors de l'apparition de mélanomes. L'exemple le plus connu est celui d'un patient atteint d'un mélanome sur le pied avec des métastases ganglionnaires qui sept ans après le diagnostic de son mélanome métastatique, ne présente plus aucun signe de cancer, mais un vitiligo universalis (Nishitani et al., 2010). L'apparition du vitiligo associé à la disparition des métastases suggère une forte contribution de l'auto-immunité. De nombreux autres cas de personnes atteintes de mélanomes développant des lésions vitiligoïdes existent, mais ils ne sont pas toujours synonymes de guérison.

2.1.3. La théorie de la balance redox

Le stress oxydatif pourrait également être à l'origine de la destruction des mélanocytes. Les radicaux libres étant cytotoxiques pour les mélanocytes et inhibant la synthèse de tyrosinase, il est suggéré qu'un déséquilibre du système oxydants-antioxydants puisse jouer un rôle dans le vitiligo. D'un point de vue moléculaire, une augmentation de la

concentration en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) a été démontrée dans l'épiderme des patients atteints de vitiligo. Elle peut être jusqu'à 1000 fois plus importante chez le patient atteint par rapport au patient sain (10^{-3} M et 10^{-6} M respectivement) (Schallreuter et al., 1999). Ces concentrations élevées mènent à l'oxydation et à la désactivation de nombreuses molécules, perturbant l'équilibre cellulaire. De plus, une haute concentration en H_2O_2 inactive la catalase, enzyme dégradant le peroxyde d'hydrogène. Une plus faible concentration en catalase a été relevée dans l'épiderme de patients atteints de vitiligo (Schallreuter et al., 1991) et une activité catalase plus faible a été démontrée dans les mélanocytes de patients vitiligo (Maresca et al., 1997). Basés sur cette théorie, des traitements contenant de la pseudocatalase ont été mis au point et ont permis la repigmentation de l'épiderme de certains patients atteints de vitiligo (Schallreuter et al., 1999).

L'accumulation d' H_2O_2 dans l'épiderme conduit à une altération de l'homéostasie du calcium dans les mélanocytes et les kératinocytes, les mécanismes par lesquels le peroxyde d'hydrogène entraîne la déstabilisation des concentrations en calcium sont encore inconnus. Cette altération des concentrations en calcium perturbe la fonction d'un certain nombre de molécules calcium dépendantes en particulier la calmoduline. La calmoduline est une protéine intracellulaire capable de coupler quatre ions Ca^{2+} et qui peut interagir avec un grand nombre de molécules cytoplasmiques en particulier avec les protéines kinases. L'oxydation de cette molécule empêche l'activation des transporteurs de la L-phenylalanine (Schallreuter et al., 2007). La L-phénylalanine est transformée en L-tyrosine, molécule-clé de la pigmentation, elle est transformée par la Tyrosinase en Dopa, puis après différentes étapes en eumélanine ou en phéomélanine, qui sont les deux molécules responsables de la pigmentation. La E-cadhérine est une des molécules-clés de l'adhésion cellulaire (voir chapitre suivant). La calmoduline régule de manière indirecte la présence des jonctions adhérentes, lorsqu'elle est inactivée, elle induit la fixation de IQGAP1 aux complexes cadhérine/caténines et les déstabilise, ce qui entraîne une perte de la fonction de ce complexe. L'accumulation d' H_2O_2 entrainerait donc une diminution de l'adhésion cellulaire médiée par la E-cadhérine entre les cellules épidermiques, fragilisant le maintien des mélanocytes aux kératinocytes et pouvant entraîner leur perte par détachement.

2.1.4. La théorie de la mélanocytorrhagie

La théorie de la mélanocytorrhagie explique la perte des mélanocytes par une déficience d'adhésion des mélanocytes aux kératinocytes et à la lame basale provoquant leur détachement et leur migration transépidermale jusqu'à leur élimination par desquamation

(Gauthier et al., 2003a). Il a été montré que les mélanocytes de patients atteints de vitiligo évolutif présentent une déficience d'adhésion lorsqu'ils sont mis en culture et qu'ils sont plus sensibles à l'anoïkis (Kumar et al., 2011). En utilisant les mêmes concentrations en mélanocytes issus de patients vitiligo et sains dans les peaux reconstruites, les mélanocytes issus de peaux saines sont retrouvés en plus grand nombre dans les peaux reconstruites que les mélanocytes vitiligo, ce qui suggère une difficulté des mélanocytes vitiligo à intégrer les modèles de peaux reconstruites et donc une difficulté d'adhésion aux kératinocytes.

La mélanocytorrhagie peut être liée au phénomène de Koebner, défini comme le développement de lésions suite à un traumatisme sur des sites intacts de peaux de patients atteints de maladies cutanées. Dans le cas du vitiligo, le traumatisme subi par la peau pourrait être une friction répétée. In vivo, la friction de zones périlésionnelles de patients atteints du vitiligo entraîne le détachement de mélanocytes de la couche basale, leur migration à travers l'épiderme et éventuellement leur mort (Gauthier et al., 2003b). Enfin, M. Cario-André et al. ont déjà montré que l' H_2O_2 peut induire le détachement de mélanocytes et leur migration à travers l'épiderme de peaux reconstruites (Cario-André et al., 2007), liant la théorie oxydative à celle de la mélanocytorrhagie.

La tenascine, molécule naturellement exprimée dans la matrice extracellulaire, est surexprimée dans les peaux des patients vitiligo. La surexpression de cette molécule entraîne une diminution de l'adhésion des mélanocytes à la lame basale et en particulier à la fibronectine (Le Poole et al., 1997). Les mélanocytes sont en contact direct avec les kératinocytes, mais aussi avec la lame basale. Une diminution de l'interaction entre les mélanocytes et leur environnement entraîne une diminution de la mélanogénèse, conduisant à une perte de fonction des mélanocytes (Nakazawa et al., 1998).

L'utilisation de sérum de patients atteints de vitiligo généralisé a permis de mettre en évidence un détachement des mélanocytes vitiligo et des mélanocytes normaux dans les peaux reconstruites. La mise en contact du peroxyde d'hydrogène avec les peaux reconstruites entraîne un détachement significatif des mélanocytes vitiligo et des mélanocytes normaux. Ces résultats suggèrent que la théorie de la mélanocytorrhagie peut être liée à la théorie oxydative (Cario-André et al., 2007).

2.2. Le phénomène de Koebner

2.2.1. Le phénomène de Koebner dans les dermatoses acquises

Le phénomène de Koebner est un phénomène très souvent rencontré en dermatologie. Le phénomène de Koebner se définit comme l'apparition de lésions cutanées, sur des zones de peaux, ayant subi un traumatisme. Ces lésions sont cliniquement et histologiquement identiques à la dermatose déjà présente chez le patient (van Geel et al., 2011). Il a été décrit pour la première fois en 1876 par Heinrich Koebner, dans le cas du psoriasis. Des lésions de psoriasis apparaissaient sur des zones de peaux saines de patients atteints de psoriasis après un traumatisme. Depuis, ce phénomène a été décrit dans de nombreuses maladies de la peau, notamment dans le cas du lichen (maladie auto-immune) et du vitiligo. L'origine du phénomène de Koebner n'a pas été encore clairement décrite, mais comme dans le cas du vitiligo, plusieurs facteurs pourraient influencer sur son apparition et sa sévérité, comme un défaut d'adhésion des cellules, une réaction immunitaire ou encore un stress oxydatif (Sagi and Trau, 2011).

2.2.2. Le phénomène de Koebner dans le cas du vitiligo

Le phénomène de Koebner est rencontré dans 21 à 62% des cas majoritairement dans le vitiligo généralisé (van Geel et al., 2011). Ce phénomène, observé dans le cas du vitiligo, est différent d'une simple hypopigmentation passagère due à un traumatisme ou à une inflammation, mais correspond bien à une perte des mélanocytes. Il est retrouvé sur n'importe quelle zone du corps ayant subi un traumatisme, souvent sur le dos des mains, et les endroits de frottement des habits, comme les aisselles. Au contraire, il est moins observé sur la paume des mains ou sur le cuir chevelu.

L'étude menée par le Dr. Yvon Gauthier a permis de mettre en évidence le défaut d'adhésion *in vivo* des mélanocytes de patients vitiligo (Gauthier et al., 2003b). L'application de frictions sur des peaux de patients vitiligo entraîne, 4 et 24 heures après le traitement, un détachement de certains mélanocytes et une localisation suprabasale de ceux-ci. Ce phénomène n'est pas observé chez les sujets sains. L'observation en microscopie électronique des peaux de patients soumises à des frictions a permis de mettre en évidence la morphologie des mélanocytes vitiligo, ainsi que la dégénérescence des kératinocytes vitiligo, caractérisé par la formation de vacuoles ainsi que par la libération de substance cytoplasmique. La morphologie des kératinocytes dans les zones de peaux saines soumises

aux frictions semble être la même que celle observée dans les peaux de patients vitiligo. Le défaut d'adhésion des mélanocytes observé dans les peaux de patients vitiligo pourrait expliquer l'apparition fréquente du phénomène de Koebner dans cette pathologie (Gauthier et al., 2003b).

2.3. Les traitements du vitiligo

De nombreux traitements ont été mis en place afin de lutter contre l'évolution du vitiligo. Ils sont principalement classés dans deux catégories de traitements différents : les traitements médicamenteux et les traitements chirurgicaux.

2.3.1. Les traitements médicamenteux

2.3.1.1. Puvathérapie

La PUVAthérapie est utilisée dans le cas d'un vitiligo extensif. Elle consiste en une prise orale de psoralène et par une photothérapie à base d'UVA. Le psoralène est un intercalant de l'ADN ayant des effets antimitotiques et photosensibilisants, qui en présence des UVA favorisent la repigmentation. Cette repigmentation est due à une augmentation de la taille des mélanocytes des follicules pileux, ainsi qu'à une hyperactivité des mélanocytes et une augmentation de la taille des mélanosomes (Ortonne et al., 1979). Il faut environ 2 à 3 mois pour obtenir un effet bénéfique. La repigmentation totale n'est observée que dans 15 à 20% des cas (Lotti et al., 2009, Abu Tahir et al., 2010). Cette technique n'est pas utilisée sur les enfants, car elle engendre des effets secondaires dus au psoralène, un intercalant des bases de l'ADN (cataracte, dommages au niveau des yeux ou encore cancers de la peau). La PUVAthérapie peut être aussi utilisée sous forme de bain, ce qui évite l'ingestion et réduit les effets secondaires de la thérapie. Le psoralène est alors dissous dans l'eau d'un bain ou appliqué à l'aide d'une crème. Puis le patient est soumis à une irradiation avec des UVA, ou, dans le cas de la PUVAsol, une exposition à la lumière du soleil.

2.3.1.2. UVB thérapie

L'UVB thérapie ou Narrow band UVB thérapie est la technique de traitement par les UV la plus récemment mise en place dans les traitements du vitiligo. C'est une thérapie comportant moins d'effets secondaires que la PUVAthérapie et qui peut être appliquée aux enfants (Kanwar and Dogra, 2005). Elle repose sur l'utilisation de lumière à une longueur d'onde de 311nm, correspondant aux UVB. L'efficacité de l'UVB thérapie est comparable à

celle de la PUVA thérapie. La thérapie repose sur une exposition aux UVB deux à trois fois par semaine et sur une période de 18 mois maximum.

2.3.1.3. Corticostéroïde thérapie

La corticothérapie est le premier traitement mis en place par les dermatologues lors d'un diagnostic de vitiligo (lésions sur moins de 10% de corps). C'est une technique simple, peu coûteuse, consistant à l'application sur les zones dépigmentées de crème à base de stéroïdes. Les effets secondaires n'apparaissent que si les doses sont trop importantes, sous la forme de glaucome (maladie dégénérative du nerf optique). Les premiers effets du traitement apparaissent au bout de trois mois.

2.3.1.4. Vitaminothérapie

La vitaminothérapie repose sur l'administration de dérivés de la vitamine D. Elle est souvent utilisée en combinaison avec d'autres traitements tels que la PUVAthérapie ou les traitements avec les UVB.

2.3.2. Les traitements chirurgicaux

Dans certains cas, lorsque les traitements médicamenteux s'avèrent inefficaces, les dermatologues peuvent proposer des solutions plus radicales faisant appel à la chirurgie. Les traitements chirurgicaux ne s'appliquent que si les patients possèdent un vitiligo non-évolutif depuis au moins deux ans (Lotti et al., 2009). La chirurgie n'est pas un traitement miracle puisqu'elle entraîne des risques de rechute, et le phénomène de Koebner peut se développer à l'endroit où les morceaux de peaux ont été prélevés et/ou greffés. La première technique utilisée est l'autogreffe. Elle peut être réalisée en prélevant un morceau de tissu sain sur une partie du corps du patient et en le greffant au niveau de la lésion vitiligoïde. Cette technique donne de très bons résultats. En effet, entre 78 et 91% des greffes permettent de supprimer les lésions dues au vitiligo (Khunger et al., 2009). Cependant, cette technique nécessite de prélever une grande zone de tissu sain et de procéder à une chirurgie lourde avec anesthésie en milieu hospitalier. Une greffe de cellules directement issues d'une partie saine peut également être envisagée. Un morceau d'épiderme ou des follicules pileux est prélevé sur une partie saine de l'épiderme, les cellules sont ensuite dissociées les unes des autres et greffées au niveau des lésions. Il peut également être envisagé de mettre en culture des mélanocytes, avec ou sans kératinocytes, à partir d'un morceau d'épiderme sain et d'ensuite les greffer au niveau des lésions. Cette technique est très avantageuse pour les patients atteints de vitiligo

sur une grande surface du corps puisque les cellules peuvent être facilement amplifiées en culture. Les résultats obtenus avec les traitements chirurgicaux sont satisfaisants pour une grande majorité des patients. Cependant, les techniques de chirurgie ne s'appliquent qu'aux patients jeunes et motivés et, comme toutes les chirurgies, il existe des risques. Chez certains patients, les autogreffes ne tiennent pas et les zones dépigmentées réapparaissent. Chez d'autres, on peut observer une hyperpigmentation des zones traitées. De plus, il y a toujours un risque d'infection dans les premiers temps de la chirurgie.

Il existe d'autres traitements moins courants comme l'utilisation de crème à base de pseudocatalase reposant sur la théorie du dérèglement de la balance redox. D'autres traitements agissent sur la réponse immunitaire comme le cas de l'Efalizumab, utilisé dans les cas de vitiligo, associés à une autre maladie auto-immune (Wakkee et al., 2008).

Les mécanismes d'apparition du vitiligo restent importants à étudier. En effet, une meilleure compréhension de l'étiologie de cette maladie permettrait de mieux la contrer en utilisant des traitements plus appropriés et plus efficaces. Bien que le vitiligo ne mette pas en danger le pronostic vital des patients, il pourrait être à l'origine de maladies graves comme des cancers (carcinomes) et entraîne comme d'autres maladies dermatologiques une gêne psychologique majeure, altérant la vie sociale des patients.

3. L'adhésion cellulaire au sein de l'épiderme

La fonction de barrière de protection de l'épiderme est assurée grâce à la cohésion qui règne entre les cellules qui le composent. Les cellules, pour se maintenir les unes aux autres et à la lame basale, mettent en place plusieurs types de liaisons. Les liaisons servent à maintenir les cellules jointives les unes aux autres, mais également à la communication, la différenciation, la migration, la prolifération, la morphologie, et à la perméabilité cellulaire. Participent à cette cohésion les jonctions serrées, les desmosomes, les jonctions communicantes et les jonctions adhérentes. Les cellules mettent aussi en place des jonctions interagissant avec la lame basale, qui sont les hémidesmosomes (intégrines liées aux filaments intermédiaires) et les contacts focaux (intégrines liées aux filaments d'actine).

3.1. Les jonctions intercellulaires

3.1.1. Les jonctions serrées

Les jonctions serrées ont pour rôle de maintenir étroitement les cellules les unes aux autres ce qui permet d'obtenir une barrière cellulaire (Schneeberger and Lynch, 1992).

Elles sont composées de trois types de protéines transmembranaires : les occludines, les claudines et JAM-A (Bazzoni, 2003, Furuse et al., 1993, Furuse et al., 1998). Ces deux types de protéines interagissent avec d'autres molécules intracellulaires pour finalement se lier aux microfilaments d'actine. Les jonctions ainsi créées rendent difficile le passage des molécules entre les cellules créant ainsi une certaine perméabilité au tissu. Ce type de jonction n'est retrouvé que dans la couche granuleuse et uniquement entre les kératinocytes (Morita and Miyachi, 2003).

3.1.2. Les desmosomes

Les desmosomes sont situés sur les faces latérales des cellules et à proximité des jonctions adhérentes. Ces liaisons permettent de maintenir la cohésion de l'épiderme. Elles utilisent comme point d'ancrage intracellulaire les filaments intermédiaires de kératine. Les desmosomes permettent aux cellules d'effectuer certains mouvements ce qui contribue à la mobilité de l'épiderme, et à la résistance aux stress mécaniques que subit l'épiderme en permanence.

Les protéines transmembranaires qui entrent dans la composition des desmosomes sont la desmocolline et la desmogléine, appartenant à la famille des cadhérines. Les réseaux de kératine sont interconnectés ce qui permet de former un réseau continu permettant à l'épiderme de résister aux forces de tension et de cisaillement auxquelles il peut être soumis. La formation des desmosomes entre les kératinocytes est d'une importance cruciale au cours de l'embryogenèse et chez l'adulte (Cheng and Koch, 2004). Dans la peau, une mauvaise régulation de la formation des desmosomes est à l'origine de pathologies cutanées, telles que le pemphigus, les maladies de Hailey-Hailey et de Darier (Buteica et al., 2007). Les desmosomes jouent un rôle important dans la régulation de l'homéostasie épidermique (Garrod, 1993). Cependant, aucun desmosome n'a été observé à la surface des mélanocytes. Seule l'expression de la desmogléine-1 a été mise en évidence, ainsi que sa réduction au cours de la formation du mélanome (Li et al., 2001).

3.1.3. Les jonctions communicantes

Les jonctions communicantes permettent la connexion de deux cellules par leurs cytoplasmes par l'intermédiaire de canaux transmembranaires, permettant aux cellules d'effectuer des échanges d'ions (K^+ et Ca^{2+}), de seconds messagers (AMPc), et de petits métabolites (Lawrence et al., 1978).

Les jonctions communicantes sont composées de protéines transmembranaires appelées connexines. L'association de six connexines forme un héli-connexon, et deux héli-connexon associés forment un connexon. Dans l'épiderme, les jonctions communicantes sont principalement localisées dans la couche épineuse où elles jouent un rôle dans la croissance des kératinocytes et leur différenciation (Wiszniewski et al., 2000).

La communication entre kératinocytes et mélanocytes par l'intermédiaire des jonctions communicantes a été mise en évidence dans des cultures cellulaires de souris (Hunter and Pitts, 1981). Comme les kératinocytes, les mélanocytes expriment la connexine Cx43 mais cette expression ne semble pas suffisante pour créer des liaisons stables en co-culture humaine. Plusieurs équipes ont mis en évidence que l'adhésion homophile médiée par les cadhérines augmentait l'efficacité dans la formation des jonctions communicantes (Hsu et al., 1996).

3.1.4. Les jonctions adhérentes

Les jonctions adhérentes sont des structures transmembranaires denses qui s'associent avec le cytosquelette d'actine de la cellule (Gumbiner, 1996).

Les jonctions adhérentes sont composées d'une partie transmembranaire formée par des cadhérines. Parmi celles-ci se trouve la E-cadhérine présente en grande quantité dans l'épiderme. Le domaine extracellulaire des cadhérines est responsable de l'adhésion homotypique, calcium dépendante (Ca^{2+}). Le domaine intracellulaire interagit avec d'autres protéines (β -, γ -, δ - et ϵ -caténine) reliant la molécule de cadhérine aux fibres d'actine. La stabilité mécanique des kératinocytes dans l'épiderme est assurée par les jonctions adhérentes. Ceci a été démontré par l'utilisation de souris déficientes en ϵ -caténine dont l'adhésion de l'épiderme est défectueuse, provoquant un détachement de l'épiderme (Vasioukhin et al., 2001). La perte de la E-cadhérine dans les kératinocytes épidermiques, exprimés dans les différentes couches de l'épiderme, induit une hyperprolifération des kératinocytes, toutefois limitée par l'augmentation de la P-cadhérine. La formation de jonctions adhérentes entre les kératinocytes et les mélanocytes par l'intermédiaire de la E-cadhérine permet d'initier la formation d'autres types de liaisons comme les jonctions communicantes (Prowse et al., 1997, Tunggal et al., 2005).

Le maintien des mélanocytes aux kératinocytes par les jonctions adhérentes est crucial pour l'homéostasie des mélanocytes. Ce maintien est assuré en majorité par la E-cadhérine, constituant principal des jonctions adhérentes dans l'épiderme (Tang et al., 1994). La E-cadhérine joue un rôle important dans l'interaction mélanocytes-kératinocytes dans l'homéostasie de l'épiderme, sa perte est observée au cours de la transformation des mélanocytes en mélanomes (Hsu et al., 1996, Silye et al., 1998).

3.2. Les cadhérines, molécules clés de l'adhésion cellulaire

Les cadhérines assurent, dans la majorité des cas, une adhésion intercellulaire dépendante de la présence du cation Ca^{2+} . Elles sont retrouvées aussi bien chez les invertébrés que chez les vertébrés (Nollet et al., 2000). Les différentes cadhérines sont regroupées dans une super-famille de protéines transmembranaires interagissant de manière homophile et regroupant désormais 80 membres. Il existe 5 sous-familles de cadhérines :

- Les cadhérines classiques de type I, principalement localisées au niveau des jonctions adhérentes : la E-cadhérine (codée par le gène CDH1), la N-cadhérine (CDH2) et la P-cadhérine (CDH3). Les cadhérines de type I

comportent une séquence HAV (His-Ala-Val) dans leur domaine EC1 alors que les cadhérines de type II n'en comportent pas.

- Les cadhérines atypiques, de type II, dont la VE-cadhérine.
- Les cadhérines desmosomales, dont les desmocollines et desmoglénines.
- Les proto-cadhérines, impliquées dans le développement neural.
- Les protéines apparentées aux cadhérines, comme Flamingo et Fat-like.

3.3. La E-cadhérine

3.3.1. Structure de la E-cadhérine

La E-cadhérine est la première cadhérine découverte et reste à ce jour la plus étudiée. La E-cadhérine est une protéine transmembranaire de 120kDa composée de trois domaines. Un domaine extra-cellulaire qui assure l'interaction homophile entre deux molécules de cadhérine, un domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire qui assure la liaison à d'autres molécules du cytosquelette et de la signalisation cellulaire.

Le domaine extra-cellulaire est composé de 5 domaines EC (Extra Cellulaire) de 110 acides aminés chacun (Blaschuk et al., 1990, Takeichi, 1991). Le domaine distal par rapport à la membrane correspond à l'extrémité N-terminale, ou domaine EC1, important dans l'adhésion. Le domaine juxta-membranaire, EC5, est le domaine dont la séquence primaire varie le plus entre les cadhérines conventionnelles d'une même espèce. Il existe 12 sites de fixation au calcium, trois ions se fixant à la jonction de chaque ectodomaine (Pertz et al., 1999). Le calcium est essentiel à la fonction des cadhérines : il rigidifie la structure offrant une résistance aux protéases et active les propriétés adhésives. La déplétion du calcium induit un changement de conformation du domaine extra-cellulaire (Nagar et al., 1996, Ozawa et al., 1989) et expose les jonctions à l'action des protéases.

Le domaine membranaire est très riche en leucine ce qui permettrait un regroupement des cadhérines par interactions latérales à la membrane des cellules. Ainsi des mutations ponctuelles dans le domaine membranaire de la E-cadhérine réduisent l'adhérence intercellulaire (Huber et al., 1999).

Le domaine intra-cellulaire est particulièrement conservé parmi les espèces. Il permet de relier les cadhérines au cytosquelette d'actine (Kemler and Ozawa, 1989, Kemler, 1993). Il a également un rôle de signalisation vers l'intérieur de la cellule. Néanmoins, on peut se

demander sur quels mécanismes sont basés la spécificité des signaux émis par des cadhérines différentes, puisque le domaine cytoplasmique des cadhérines varie très peu en séquence primaire (Larue et al., 1996, Yagi and Takeichi, 2000). De nombreuses protéines, aussi bien transmembranaires que cytoplasmiques, interagissent avec la E-cadhérine pour former un assemblage supramoléculaire.

3.3.2. Interactions protéines transmembranaires et E-cadhérine

Les protéines tyrosine phosphatase (PTP) ont une localisation variable dans la cellule. Les PTP associées au complexe des cadhérines sont soit transmembranaires soit cytoplasmiques (McLachlan and Yap, 2007). L'interaction directe de PTP μ avec E-cadhérine par l'intermédiaire de son domaine cytoplasmique a été montrée *in vitro* (Brady-Kalnay et al., 1995). Ce domaine est chevauchant avec le domaine d'interaction de β -caténine. Les interactions E-cadhérine/PTP μ et E-cadhérine/ β -caténine sont mutuellement exclusives. Les phosphatases PTP κ et LAR-PTP (Leucocyte common Antigen Related PTP) interagissent avec les caténines associées à E-cadhérine (Jiang et al., 1993).

Plusieurs récepteurs à activité tyrosine kinase ont été retrouvés dans le complexe E-cadhérine/caténines. Les cadhérines n'ont pas uniquement un rôle adhésif, elles transmettent également des signaux de l'extérieur à l'intérieur de la cellule. A la membrane, elles peuvent s'associer à certains récepteurs de facteur de croissance comme IGF1R (Insulin Growth Factor Receptor) ou EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor). Cette association module à la fois la signalisation intra-cellulaire liée à ces récepteurs, mais aussi l'activité adhésive et signalétique des cadhérines (Moralì et al., 2001, Qian et al., 2004). En présence de E-cadhérine, la signalisation des récepteurs IGF1R et EGFR peut être inhibée. Lorsque IGF interagit avec son récepteur dans les cellules issues de carcinomes de la vessie chez le rat, l'adhésion cellule-cellule disparaît, le complexe E-cadhérine/ β -caténine associé à IGF1R est internalisé dans la cellule et IGF1R est recircularisé. La E-cadhérine est ensuite dégradée dans les endosomes tardifs (Moralì et al., 2001). Ainsi, la perte de la E-cadhérine facilite l'activité mitotique de ces récepteurs et l'induction par les facteurs de croissance diminuent l'adhésion cellulaire.

3.3.3. Interactions protéines cytoplasmique et E-cadhérine

Les caténines sont les principales molécules interagissant avec la E-cadhérine et les cadhérines classiques, elles font le lien entre les cadhérines et le cytosquelette d'actine (Aberle et al., 1996).

3.3.3.1. La β - et γ -caténine

La β -caténine est une protéine de 88 kDa. Sa région centrale est constituée de 12 domaines armadillo, ce qui définit son appartenance à la famille des protéines du même nom. L'association entre la β -caténine et la E-cadhérine se fait dans le réticulum endoplasmique. La γ -caténine est une protéine de 83 kDa retrouvée dans les plaques desmosomales comme partenaire de desmogléine 1 (Cowin et al., 1986), elle est aussi appelée plakoglobine. La β -caténine et la γ -caténine sont très proches structurellement et interagissent avec les mêmes régions de E-cadhérine, α -caténine et de APC. Leurs interactions avec l'une de ces molécules sont mutuellement exclusives (Aberle et al., 1996). La seule différence entre ces deux caténines est que seule la γ -caténine est capable d'interagir avec les cadhérines desmosomales. La β -caténine joue un rôle dans l'adhésion cellulaire, mais elle joue aussi un rôle important dans la signalisation cellulaire. Elle est la protéine centrale de la voie canonique de signalisation Wnt. Lors de l'activation de la voie Wnt/ β -caténine, la β -caténine est stabilisée dans le cytoplasme, peut éventuellement pénétrer dans le noyau et réguler la transcription de gène, en association avec les protéines Lef/Tcf (Larue et al., 2003).

3.3.3.2. L' α -caténine

L' α -caténine est une protéine de 120 kDa, qui interagît avec la E-cadhérine par l'intermédiaire de la β -caténine (Aberle et al., 1994). Puisque l' α -caténine interagît également avec les filaments d'actine *in vitro* (Rimm et al., 1995, Pokutta et al., 2002), il a été largement accepté que celle-ci interagissait avec les complexes cadhérine/ β -caténine, permettant sa liaison aux filaments d'actine. Cependant une exclusion mutuelle des interactions α -caténine/ β -caténine et α -caténine/filaments d'actine a été mise en évidence (Yamada et al., 2005). Cette incapacité de l' α -caténine à interagir avec le complexe cadhérine/ β -caténine et l'actine de façon simultanée indique que son interaction pour l'un des partenaires modifie sa capacité à interagir avec l'autre. Il a ainsi été montré que ces modifications sont associées à des changements conformationnels de l' α -caténine lui conférant différentes propriétés d'interaction. Le monomère interagît avec le complexe E-cadhérine/ β -

caténine, alors que le dimère se lie préférentiellement aux filaments d'actine (Drees et al., 2005). L'interaction du complexe cadhérine/ β -caténine au cytosquelette d'actine est donc beaucoup plus dynamique que ce qui avait été imaginé jusque-là, mais la fonction exacte de l' α -caténine dans ce modèle est encore à établir. Même si le rôle précis de l' α -caténine n'est pas connu, il est fondamental puisque des cellules dépourvues de la protéine sont incapables de former des contacts intercellulaires stables, malgré la présence de E-cadhérine et de β -caténine (Breen et al., 1993, Torres et al., 1997). L' γ -caténine a aussi la capacité de se lier à d'autres protéines telles que l' γ -actine ou à la vinculine. La vinculine a la capacité de se fixer directement au filament d'actine pour renforcer les jonctions adhérentes (Niessen et al., 2011).

3.3.3.3. p120cas

La protéine p120cas est une protéine de 120 kDa. Elle est composée d'une répétition de 10 à 13 domaines de 42 acides aminés, conférant à p120cas son appartenance à la famille des protéines de type armadillo, tout comme β - et γ -caténine. Cependant, p120cas ne présente que 20% d'homologie avec β - et γ -caténine, et s'intègre au complexe cadhérine en interagissant avec une séquence différente mais spatialement proche de celle utilisée par β - et γ -caténine sur la partie cytoplasmique des cadhérines classiques (Shibamoto et al., 1995). Par cette liaison, p120cas régule la quantité de cadhérines disponibles à la membrane pour former des jonctions adhérentes, en contrôlant l'endocytose de la E-cadhérine (Davis et al., 2003).

3.3.4. E-cadhérine - TEM et développement embryonnaire

La E-cadhérine joue un rôle essentiel dans la formation des jonctions adhérentes en particulier au sein de l'épiderme, mais également dans tous les épithéliums. En plus de ce rôle dans l'adhésion cellulaire, la E-cadhérine a un rôle essentiel dans la différenciation et la migration cellulaire au cours du développement. Chez la souris, l'invalidation totale de la E-cadhérine conduit à une léthalité embryonnaire due à l'absence de formation de blastocytes (Larue et al., 1994). Les embryons déficients en N-cadhérine présentent des malformations très importantes, les plus marquantes étant au niveau du cœur (Radice et al., 1997). Le rôle des cadhérines est essentiel dans de nombreux processus développementaux, il est illustré par l'implication de la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM), ainsi que dans la transition mésenchyme-épithéliale (MET) à des étapes très précises.

La transition épithélium-mésenchyme (TEM) peut être définie comme la formation de cellules mésenchymateuses, cellules non polarisées, faiblement cohésives et dispersées au sein d'une matrice extracellulaire et motiles, à partir d'un feuillet épithélial. Au cours de cette transition, les cellules adoptent une morphologie de cellules mésenchymateuses permettant la migration au sein de leur environnement extra-cellulaire. La TEM joue un rôle crucial au cours du développement lors de la gastrulation, où elle permet alors la formation du troisième feuillet embryonnaire. Au cours de l'organogenèse, elle permet la formation des valves du cœur, du système musculo-squelettique de la plupart des structures cranio-faciales et du système nerveux périphérique, tous deux dérivant des cellules de crêtes neurales (CCN).

Un exemple de transition épithélium-mésenchyme est illustré par l'émergence des crêtes neurales de la partie dorsale du neuro-épithélium donnant naissance ultérieurement aux mélanocytes. Les progéniteurs des cellules de crête neurale sont localisés dans la partie dorsale du neuro-épithélium, plus précisément dans la zone délimitant la plaque neurale de l'ectoderme. Au moment de la fermeture du tube neural, les CCN émergent des faces extérieures des bourrelets nerveux. Au niveau des CCN, cette transition est caractérisée par la destruction des contacts cellule-cellule étroits avec les autres cellules neuroépithéliales, par la réorganisation du cytosquelette et par l'activation de l'expression d'un répertoire précis de gènes. Au niveau vagal et troncal, les CCN prolifèrent activement et migrent selon deux voies principales: la voie dorso-ventrale et la voie dorso-latérale. Les cellules migrant selon la première voie donneront le système nerveux périphérique et certaines cellules endocrines comme les cellules chromaffines de la médullo-surrénale. Les cellules migrant selon la deuxième voie donneront les mélanocytes.

3.3.5. E-cadhérine - formation et homéostasie de l'épiderme

La E-cadhérine est la cadhérine responsable de la formation des jonctions adhérentes des cellules épithéliales, et son rôle dans la physiologie de l'épiderme a été mis en évidence par des approches d'inactivation conditionnelle. Dans un premier modèle, la E-cadhérine est invalidée en utilisant une souris exprimant la recombinaison Cre sous contrôle du promoteur Krox20, exprimé dans les kératinocytes de l'épiderme, les follicules pileux et les moustaches des souris, en plus d'autres sites (Gambardella et al., 2000). La perte d'expression de la E-cadhérine dans l'épiderme des souris après leur naissance conduit à la perte des jonctions adhérentes et à une altération de la différenciation des cellules ne s'accompagnant d'aucun signe d'inflammation. Ainsi la structure du tissu est maintenue, mais les follicules pileux sont perdus ainsi que les moustaches (Young et al., 2003).

Dans un deuxième modèle, l'utilisation de souris Kératine-14::Cre a permis de cibler l'invalidation de la E-cadhérine dans les cellules en division de la couche basale de l'épiderme, ainsi que dans la couche externe de la gaine du follicule pileux. Dans ce modèle, l'adhésion entre les kératinocytes épidermiques est maintenue par l'intermédiaire d'une augmentation de la P-cadhérine. La délétion de la E-cadhérine affecte également la différenciation épidermique, ce qui provoque une dégénérescence des follicules pileux et une hyperplasie progressive se développant avec l'âge de la souris. Cette invalidation de la E-cadhérine est accompagnée d'une réduction de α - et β -caténine dans les couches supra-basales (couches épineuses et granulaires), correspondant à une réduction des jonctions adhérentes. L'augmentation des cadhérines desmosomales combinée à la présence abondante de desmosomes dans la couche épineuse de l'épiderme permet de préserver son intégrité (Tinkle et al., 2004).

Enfin, une dernière étude utilisant également les souris Kératine-14::Cre a permis de mettre en évidence un rôle très spécifique de la E-cadhérine dans la fonction de barrière épidermique. Les souris meurent peu après leur naissance de déshydratation : les composants des jonctions serrées semblent ne pas être correctement localisés, entraînant l'altération du complexe jonctionnel. Les desmosomes sont cependant normalement formés, indiquant que la E-cadhérine serait nécessaire à la formation des jonctions serrées (Tunggal et al., 2005). Il est intéressant de noter la différence de phénotype des souris produites dans les deux études utilisant les souris Kératine-14::Cre. Les auteurs du premier modèle observent également une faible perturbation de l'épiderme mais sans qu'ils aient examiné les marqueurs de jonctions serrées et leur fonction, puisque leurs souris survivent. Un délai dans l'invalidation de la E-cadhérine pourrait expliquer la différence de phénotype.

L'interaction entre les kératinocytes, médiée par la E-cadhérine, est donc très importante dans le maintien de la structure épidermique. Il n'a cependant pas été décrit dans ces différents travaux si l'invalidation de la E-cadhérine dans les kératinocytes empêchait l'interaction de ces cellules avec les mélanocytes de l'épiderme. La robe des souris invalidées pour la E-cadhérine (avant que celles-ci ne perdent leurs poils) semble identique à celle des souris sauvages. Aucune observation n'a été réalisée quant à la pigmentation de l'épiderme ou des poils.

Chez la souris adulte, les mélanocytes sont localisés dans la peau ; dispersés dans le derme, au contact de la lame basale de l'épiderme et dans le follicule pileux. L'expression des cadhérines dans les mélanocytes varie en fonction de l'environnement dans lequel se trouve

le mélanocyte. Ainsi, les mélanocytes du derme expriment la N-cadhérine, molécule exprimée par les fibroblastes du même compartiment avec lesquels ils interagissent. Les mélanocytes de l'épiderme, quant à eux expriment la E-cadhérine et à un taux plus faible la P-cadhérine, comme les kératinocytes avec lesquels ils interagissent dans ce compartiment. Dans le follicule ces cellules expriment P-cadhérine et un faible taux de E-cadhérine. L'expression de celles-ci dans les kératinocytes suivent le même patron d'expression. Le rôle des cadhérines dans le développement et l'homéostasie des mélanocytes de la peau reste à définir.

Projet de recherche

Les mélanocytes sont les cellules responsables de la pigmentation de la peau. Les mélanocytes produisent de la mélanine et la distribuent aux kératinocytes adjacents formant ainsi l'unité épidermique de mélanisation composée d'un mélanocyte pour 40 kératinocytes. Il existe de nombreuses pathologies pigmentaires résultant d'une déficience dans le nombre ou la fonction des mélanocytes. L'une des pathologies pigmentaires de la peau très répandue est le Vitiligo, caractérisé par la disparition progressive des mélanocytes de l'épiderme entraînant la formation de zone dépigmentée. Plusieurs théories sont évoquées dans l'étiologie de cette maladie (immunitaire, neuronale, génétique, oxydative et mélanocythorragie). Au laboratoire, nous nous sommes concentrés sur la théorie de la mélanocythorragie, qui propose qu'un défaut d'adhésion des mélanocytes aux kératinocytes conduirait à leurs détachements et leurs éliminations par migration transepidermale.

L'objectif de ce projet de recherche est de tester si une déficience d'adhésion des cellules de l'épiderme pourrait être responsable de la disparition des mélanocytes de l'épiderme des patients atteints de vitiligo. Les principales jonctions responsables de l'adhésion des mélanocytes aux kératinocytes sont les jonctions adhérentes, composées principalement de E-cadhérine. La première partie du projet vise à analyser la distribution de la E-cadhérine et de la β -caténine, partenaire de la E-cadhérine, dans la peau des patients vitiligo et de la comparer à celle observée chez les sujets sains. La deuxième partie du projet a pour but de tester si des agressions sur la peau de type friction peuvent conduire aux détachements des mélanocytes et si la perte de l'expression de la E-cadhérine favorise ce processus. Cette deuxième partie de projet utilise un modèle murin dans lequel la E-cadhérine est invalidée dans les mélanocytes, permettant d'adresser sa fonction dans le maintien de ces cellules suite aux agressions extérieures.

Références bibliographiques

- ABERLE, H., BUTZ, S., STAPPERT, J., WEISSIG, H., KEMLER, R. & HOSCHUETZKY, H. (1994), Assembly of the cadherin-catenin complex in vitro with recombinant proteins. *J Cell Sci*, *107* (Pt 12), 3655-63.
- ABERLE, H., SCHWARTZ, H. & KEMLER, R. (1996), Cadherin-catenin complex: protein interactions and their implications for cadherin function. *J Cell Biochem*, *61*, 514-23.
- ABU TAHIR, M., PRAMOD, K., ANSARI, S. H. & ALI, J. (2010), Current remedies for vitiligo. *Autoimmun Rev*, *9*, 516-20.
- ALIKHAN, A., FELSTEN, L. M., DALY, M. & PETRONIC-ROSIC, V. (2011), Vitiligo: a comprehensive overview Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J Am Acad Dermatol*, *65*, 473-91.
- BAZZONI, G. (2003), The JAM family of junctional adhesion molecules. *Curr Opin Cell Biol*, *15*, 525-30.
- BLASCHUK, O. W., SULLIVAN, R., DAVID, S. & POULIOT, Y. (1990), Identification of a cadherin cell adhesion recognition sequence. *Dev Biol*, *139*, 227-9.
- BOULAIS, N. & MISERY, L. (2007), Merkel cells. *J Am Acad Dermatol*, *57*, 147-65.
- BOUSSADIA, O., KUTSCH, S., HIERHOLZER, A., DELMAS, V. & KEMLER, R. (2002), E-cadherin is a survival factor for the lactating mouse mammary gland. *Mech Dev*, *115*, 53-62.
- BRADY-KALNAY, S. M., RIMM, D. L. & TONKS, N. K. (1995), Receptor protein tyrosine phosphatase PTPmu associates with cadherins and catenins in vivo. *J Cell Biol*, *130*, 977-86.
- BREEN, E., CLARKE, A., STEELE, G., JR. & MERCURIO, A. M. (1993), Poorly differentiated colon carcinoma cell lines deficient in alpha-catenin expression express high levels of surface E-cadherin but lack Ca(2+)-dependent cell-cell adhesion. *Cell Adhes Commun*, *1*, 239-50.
- BROOKE, M. A., NITOIU, D. & KELSELL, D. P. (2012), Cell-cell connectivity: desmosomes and disease. *J Pathol*, *226*, 158-71.
- BUTEICA, E., BURADA, F., STOICESCU, I., STANOIU, B. & GEORGESCU, C. V. (2007), Darier disease and Hailey-Hailey disease. *Rom J Morphol Embryol*, *48*, 423-6.
- CARIO-ANDRE, M., PAIN, C., GAUTHIER, Y. & TAIEB, A. (2007), The melanocytorrhagic hypothesis of vitiligo tested on pigmented, stressed, reconstructed epidermis. *Pigment Cell Res*, *20*, 385-93.
- CHAN, H. L., CHOU, H. C., DURAN, M., GRUENEWALD, J., WATERFIELD, M. D., RIDLEY, A. & TIMMS, J. F. (2009), Major role of epidermal growth factor receptor and Src kinases in promoting oxidative stress-dependent loss of adhesion and apoptosis in epithelial cells. *J Biol Chem*, *285*, 4307-18.
- CHENG, X. & KOCH, P. J. (2004), In vivo function of desmosomes. *J Dermatol*, *31*, 171-87.
- COLOMBO, S., BERLIN, I., DELMAS, V. & LARUE, L. (2011) Classical and Nonclassical Melanocytes in Vertebrates. In *Melanins and Melanosomes*, RILEY, J. B. A. P. A., ed., Wiley-Blackwell).
- COWIN, P., KAPPRELL, H. P., FRANKE, W. W., TAMKUN, J. & HYNES, R. O. (1986), Plakoglobin: a protein common to different kinds of intercellular adhering junctions. *Cell*, *46*, 1063-73.
- DAVIS, M. A., IRETON, R. C. & REYNOLDS, A. B. (2003), A core function for p120-catenin in cadherin turnover. *J Cell Biol*, *163*, 525-34.
- DELMAS, V., MARTINOZZI, S., BOURGEOIS, Y., HOLZENBERGER, M. & LARUE, L. (2003), Cre-mediated recombination in the skin melanocyte lineage. *Genesis*, *36*, 73-80.
- DREES, F., POKUTTA, S., YAMADA, S., NELSON, W. J. & WEIS, W. I. (2005), Alpha-catenin is a molecular switch that binds E-cadherin-beta-catenin and regulates actin-filament assembly. *Cell*, *123*, 903-15.
- FURUSE, M., FUJITA, K., HIIRAGI, T., FUJIMOTO, K. & TSUKITA, S. (1998), Claudin-1 and -2: novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occludin. *J Cell Biol*, *141*, 1539-50.

- FURUSE, M., HIRASE, T., ITOH, M., NAGAFUCHI, A., YONEMURA, S. & TSUKITA, S. (1993), Occludin: a novel integral membrane protein localizing at tight junctions. *J Cell Biol*, *123*, 1777-88.
- GAMBARDELLA, L., SCHNEIDER-MAUNOURY, S., VOICULESCU, O., CHARNAY, P. & BARRANDON, Y. (2000), Pattern of expression of the transcription factor Krox-20 in mouse hair follicle. *Mech Dev*, *96*, 215-8.
- GARROD, D. R. (1993), Desmosomes and hemidesmosomes. *Curr Opin Cell Biol*, *5*, 30-40.
- GAUTHIER, Y., CARIO ANDRE, M. & TAIEB, A. (2003a), A critical appraisal of vitiligo etiologic theories. Is melanocyte loss a melanocytorrhagy? *Pigment Cell Res*, *16*, 322-32.
- GAUTHIER, Y., CARIO-ANDRE, M., LEPREUX, S., PAIN, C. & TAIEB, A. (2003b), Melanocyte detachment after skin friction in non lesional skin of patients with generalized vitiligo. *Br J Dermatol*, *148*, 95-101.
- GUMBINER, B. M. (1996), Cell adhesion: the molecular basis of tissue architecture and morphogenesis. *Cell*, *84*, 345-57.
- HARA, M., YAAR, M. & GILCHREST, B. A. (1995), Endothelin-1 of keratinocyte origin is a mediator of melanocyte dendricity. *J Invest Dermatol*, *105*, 744-8.
- HEGEDUS, L., HEIDENHEIM, M., GERVIL, M., HJALGRIM, H. & HOIER-MADSEN, M. (1994), High frequency of thyroid dysfunction in patients with vitiligo. *Acta Derm Venereol*, *74*, 120-3.
- HELLER, M. M., LEE, E. S. & KOO, J. Y. (2011), Stress as an influencing factor in psoriasis. *Skin Therapy Lett*, *16*, 1-4.
- HEXSEL, C. L., EIDE, M. J., JOHNSON, C. C., KRAJENTA, R., JACOBSEN, G., HAMZAVI, I. & LIM, H. W. (2009), Incidence of nonmelanoma skin cancer in a cohort of patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol*, *60*, 929-33.
- HIROBE, T. (2011), How are proliferation and differentiation of melanocytes regulated? *Pigment Cell Melanoma Res*, *24*, 462-78.
- HSU, M. Y., WHEELOCK, M. J., JOHNSON, K. R. & HERLYN, M. (1996), Shifts in cadherin profiles between human normal melanocytes and melanomas. *J Investig Dermatol Symp Proc*, *1*, 188-94.
- HUBER, O., KEMLER, R. & LANGOSCH, D. (1999), Mutations affecting transmembrane segment interactions impair adhesiveness of E-cadherin. *J Cell Sci*, *112 (Pt 23)*, 4415-23.
- HUNT, G., KYNE, S., ITO, S., WAKAMATSU, K., TODD, C. & THODY, A. (1995), Eumelanin and pheomelanin contents of human epidermis and cultured melanocytes. *Pigment Cell Res*, *8*, 202-8.
- HUNTER, G. K. & PITTS, J. D. (1981), Non-selective junctional communication between some different mammalian cell types in primary culture. *J Cell Sci*, *49*, 163-75.
- IRMAK, M. K. (2010), Multifunctional Merkel cells: their roles in electromagnetic reception, fingerprint formation, Reiki, epigenetic inheritance and hair form. *Med Hypotheses*, *75*, 162-8.
- JIANG, Y. P., WANG, H., D'EUSTACHIO, P., MUSACCHIO, J. M., SCHLESSINGER, J. & SAP, J. (1993), Cloning and characterization of R-PTP-kappa, a new member of the receptor protein tyrosine phosphatase family with a proteolytically cleaved cellular adhesion molecule-like extracellular region. *Mol Cell Biol*, *13*, 2942-51.
- KANWAR, A. J. & DOGRA, S. (2005), Narrow-band UVB for the treatment of generalized vitiligo in children. *Clin Exp Dermatol*, *30*, 332-6.
- KEMLER, R. (1993), From cadherins to catenins: cytoplasmic protein interactions and regulation of cell adhesion. *Trends Genet*, *9*, 317-21.
- KEMLER, R. & OZAWA, M. (1989), Uvomorulin-catenin complex: cytoplasmic anchorage of a Ca²⁺-dependent cell adhesion molecule. *Bioessays*, *11*, 88-91.
- KHUNGER, N., KATHURIA, S. D. & RAMESH, V. (2009), Tissue grafts in vitiligo surgery - past, present, and future. *Indian J Dermatol*, *54*, 150-8.
- KIPPENBERGER, S., BERND, A., LOITSCH, S., MULLER, J., GUSCHEL, M. & KAUFMANN, R. (1999), Cyclic stretch up-regulates proliferation and heat shock protein 90 expression in human melanocytes. *Pigment Cell Res*, *12*, 246-51.

- KLARQUIST, J., DENMAN, C. J., HERNANDEZ, C., WAINWRIGHT, D. A., STRICKLAND, F. M., OVERBECK, A., MEHROTRA, S., NISHIMURA, M. I. & LE POOLE, I. C. (2010), Reduced skin homing by functional Treg in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res*, *23*, 276-86.
- KRUEGEL, J. & MIOSGE, N. (2010), Basement membrane components are key players in specialized extracellular matrices. *Cell Mol Life Sci*, *67*, 2879-95.
- KUMAR, R., PARSAD, D. & KANWAR, A. J. (2011), Role of apoptosis and melanocytorrhagy: a comparative study of melanocyte adhesion in stable and unstable vitiligo. *Br J Dermatol*, *164*, 187-91.
- LAIRD, P. W., ZIJDERVELD, A., LINDERS, K., RUDNICKI, M. A., JAENISCH, R. & BERNS, A. (1991), Simplified mammalian DNA isolation procedure. *Nucleic Acids Res*, *19*, 4293.
- LARUE, L., ANTOS, C., BUTZ, S., HUBER, O., DELMAS, V., DOMINIS, M. & KEMLER, R. (1996), A role for cadherins in tissue formation. *Development*, *122*, 3185-94.
- LARUE, L. & DELMAS, V. (2006), The WNT/Beta-catenin pathway in melanoma. *Front Biosci*, *11*, 733-42.
- LARUE, L., KUMASAKA, M. & GODING, C. R. (2003), Beta-catenin in the melanocyte lineage. *Pigment Cell Res*, *16*, 312-7.
- LARUE, L., OHSUGI, M., HIRCHENHAIN, J. & KEMLER, R. (1994), E-cadherin null mutant embryos fail to form a trophoblast epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *91*, 8263-7.
- LAWRENCE, T. S., BEERS, W. H. & GILULA, N. B. (1978), Transmission of hormonal stimulation by cell-to-cell communication. *Nature*, *272*, 501-6.
- LE POOLE, I. C., VAN DEN WIJNGAARD, R. M., WESTERHOF, W. & DAS, P. K. (1997), Tenascin is overexpressed in vitiligo lesional skin and inhibits melanocyte adhesion. *Br J Dermatol*, *137*, 171-8.
- LI, G., SCHAUER, H., SATYAMOORTHY, K., HANAKAWA, Y., HASHIMOTO, K. & HERLYN, M. (2001), Downregulation of E-cadherin and Desmoglein 1 by autocrine hepatocyte growth factor during melanoma development. *Oncogene*, *20*, 8125-35.
- LI, Z., KIM, S. H., HIGGINS, J. M., BRENNER, M. B. & SACKS, D. B. (1999), IQGAP1 and calmodulin modulate E-cadherin function. *J Biol Chem*, *274*, 37885-92.
- LIU, P. Y., BONDESSON, L., LONTZ, W. & JOHANSSON, O. (1996), The occurrence of cutaneous nerve endings and neuropeptides in vitiligo vulgaris: a case-control study. *Arch Dermatol Res*, *288*, 670-5.
- LOTTI, T., BERTI, S. & MORETTI, S. (2009), Vitiligo therapy. *Expert Opin Pharmacother*, *10*, 2779-85.
- MACKENZIE, M. A., JORDAN, S. A., BUDD, P. S. & JACKSON, I. J. (1997), Activation of the receptor tyrosine kinase Kit is required for the proliferation of melanoblasts in the mouse embryo. *Dev Biol*, *192*, 99-107.
- MARESCA, V., FLORI, E., BRIGANTI, S., CAMERA, E., CARIO-ANDRE, M., TAIEB, A. & PICARDO, M. (2006), UVA-induced modification of catalase charge properties in the epidermis is correlated with the skin phototype. *J Invest Dermatol*, *126*, 182-90.
- MARESCA, V., ROCCELLA, M., ROCCELLA, F., CAMERA, E., DEL PORTO, G., PASSI, S., GRAMMATICO, P. & PICARDO, M. (1997), Increased sensitivity to peroxidative agents as a possible pathogenic factor of melanocyte damage in vitiligo. *J Invest Dermatol*, *109*, 310-3.
- MCLACHLAN, R. W. & YAP, A. S. (2007), Not so simple: the complexity of phosphotyrosine signaling at cadherin adhesive contacts. *J Mol Med (Berl)*, *85*, 545-54.
- MORALI, O. G., DELMAS, V., MOORE, R., JEANNEY, C., THIERY, J. P. & LARUE, L. (2001), IGF-II induces rapid beta-catenin relocation to the nucleus during epithelium to mesenchyme transition. *Oncogene*, *20*, 4942-50.
- MORITA, K. & MIYACHI, Y. (2003), Tight junctions in the skin. *J Dermatol Sci*, *31*, 81-9.
- NAGAR, B., OVERDUIN, M., IKURA, M. & RINI, J. M. (1996), Structural basis of calcium-induced E-cadherin rigidification and dimerization. *Nature*, *380*, 360-4.
- NAKAZAWA, K., KALASSY, M., SAHUC, F., COLLOMBEL, C. & DAMOUR, O. (1998), Pigmented human skin equivalent--as a model of the mechanisms of control of cell-cell and cell-matrix interactions. *Med Biol Eng Comput*, *36*, 813-20.
- NAMAZI, M. R. (2003), Prescribing cyclic antidepressants for vitiligo patients: which agents are superior, which are not? *Psychother Psychosom*, *72*, 361-2.

- NAMAZI, M. R. (2007), Neurogenic dysregulation, oxidative stress, autoimmunity, and melanocytorrhagy in vitiligo: can they be interconnected? *Pigment Cell Res*, *20*, 360-3.
- NAUGHTON, G. K., EISINGER, M. & BYSTRYN, J. C. (1983), Antibodies to normal human melanocytes in vitiligo. *J Exp Med*, *158*, 246-51.
- NIESSEN, C. M., LECKBAND, D. & YAP, A. S. (2011), Tissue organization by cadherin adhesion molecules: dynamic molecular and cellular mechanisms of morphogenetic regulation. *Physiol Rev*, *91*, 691-731.
- NISHITANI, N., BITO, T., IKEDA, T., TOKURA, Y. & NISHIGORI, C. (2010), Complete remission of metastatic malignant melanoma after surgery in association with development of systemic vitiligo. *J Dermatol*, *37*, 770-2.
- NOLLET, F., KOOLS, P. & VAN ROY, F. (2000), Phylogenetic analysis of the cadherin superfamily allows identification of six major subfamilies besides several solitary members. *J Mol Biol*, *299*, 551-72.
- ONGENAE, K., VAN GEEL, N. & NAEYAERT, J. M. (2003), Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo. *Pigment Cell Res*, *16*, 90-100.
- ORTONNE, J. P. & BOSE, S. K. (1993), Vitiligo: where do we stand? *Pigment Cell Res*, *6*, 61-72.
- ORTONNE, J. P., MACDONALD, D. M., MICOUD, A. & THIVOLET, J. (1979), PUVA-induced repigmentation of vitiligo: a histochemical (split-DOPA) and ultrastructural study. *Br J Dermatol*, *101*, 1-12.
- OZAWA, M., BARIBAULT, H. & KEMLER, R. (1989), The cytoplasmic domain of the cell adhesion molecule uvomorulin associates with three independent proteins structurally related in different species. *EMBO J*, *8*, 1711-7.
- PERTZ, O., BOZIC, D., KOCH, A. W., FAUSER, C., BRANCACCIO, A. & ENGEL, J. (1999), A new crystal structure, Ca²⁺ dependence and mutational analysis reveal molecular details of E-cadherin homoassociation. *EMBO J*, *18*, 1738-47.
- POKUTTA, S., DREES, F., TAKAI, Y., NELSON, W. J. & WEIS, W. I. (2002), Biochemical and structural definition of the 1-afadin- and actin-binding sites of alpha-catenin. *J Biol Chem*, *277*, 18868-74.
- POOJARY, S. A. (2011), Vitiligo and associated autoimmune disorders: a retrospective hospital-based study in Mumbai, India. *Allergol Immunopathol (Madr)*, *39*, 356-61.
- PROKSCH, E., BRANDNER, J. M. & JENSEN, J. M. (2008), The skin: an indispensable barrier. *Exp Dermatol*, *17*, 1063-72.
- PROWSE, D. M., CADWALLADER, G. P. & PITTS, J. D. (1997), E-cadherin expression can alter the specificity of gap junction formation. *Cell Biol Int*, *21*, 833-43.
- QIAN, X., KARPOVA, T., SHEPPARD, A. M., MCNALLY, J. & LOWY, D. R. (2004), E-cadherin-mediated adhesion inhibits ligand-dependent activation of diverse receptor tyrosine kinases. *EMBO J*, *23*, 1739-48.
- RADICE, G. L., RAYBURN, H., MATSUNAMI, H., KNUDSEN, K. A., TAKEICHI, M. & HYNES, R. O. (1997), Developmental defects in mouse embryos lacking N-cadherin. *Dev Biol*, *181*, 64-78.
- RAO, R. K., BASUROY, S., RAO, V. U., KARNAKY JR, K. J. & GUPTA, A. (2002), Tyrosine phosphorylation and dissociation of occludin-ZO-1 and E-cadherin-beta-catenin complexes from the cytoskeleton by oxidative stress. *Biochem J*, *368*, 471-81.
- RIMM, D. L., KOSLOV, E. R., KEBRIAIEI, P., CIANCI, C. D. & MORROW, J. S. (1995), Alpha 1(E)-catenin is an actin-binding and -bundling protein mediating the attachment of F-actin to the membrane adhesion complex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *92*, 8813-7.
- ROURA, S., MIRAVET, S., PIEDRA, J., GARCIA DE HERREROS, A. & DUNACH, M. (1999), Regulation of E-cadherin/Catenin association by tyrosine phosphorylation. *J Biol Chem*, *274*, 36734-40.
- SAGI, L. & TRAU, H. (2011), The Koebner phenomenon. *Clin Dermatol*, *29*, 231-6.
- SCHALLREUTER, K. U., GIBBONS, N. C., ZOTHNER, C., ABOU ELLOOF, M. M. & WOOD, J. M. (2007), Hydrogen peroxide-mediated oxidative stress disrupts calcium binding on calmodulin: more evidence for oxidative stress in vitiligo. *Biochem Biophys Res Commun*, *360*, 70-5.

- SCHALLREUTER, K. U., MOORE, J., WOOD, J. M., BEAZLEY, W. D., GAZE, D. C., TOBIN, D. J., MARSHALL, H. S., PANSKE, A., PANZIG, E. & HIBBERTS, N. A. (1999), In vivo and in vitro evidence for hydrogen peroxide (H₂O₂) accumulation in the epidermis of patients with vitiligo and its successful removal by a UVB-activated pseudocatalase. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 4, 91-6.
- SCHALLREUTER, K. U. & PITTELKOW, M. P. (1988), Defective calcium uptake in keratinocyte cell cultures from vitiliginous skin. *Arch Dermatol Res*, 280, 137-9.
- SCHALLREUTER, K. U., WOOD, J. M. & BERGER, J. (1991), Low catalase levels in the epidermis of patients with vitiligo. *J Invest Dermatol*, 97, 1081-5.
- SCHALLREUTER-WOOD, K. U., PITTELKOW, M. R. & SWANSON, N. N. (1996), Defective calcium transport in vitiliginous melanocytes. *Arch Dermatol Res*, 288, 11-3.
- SCHNEEBERGER, E. E. & LYNCH, R. D. (1992), Structure, function, and regulation of cellular tight junctions. *Am J Physiol*, 262, L647-61.
- SHIBAMOTO, S., HAYAKAWA, M., TAKEUCHI, K., HORI, T., MIYAZAWA, K., KITAMURA, N., JOHNSON, K. R., WHELOCK, M. J., MATSUYOSHI, N., TAKEICHI, M., et al. (1995), Association of p120, a tyrosine kinase substrate, with E-cadherin/catenin complexes. *J Cell Biol*, 128, 949-57.
- SILYE, R., KARAYIANNAKIS, A. J., SYRIGOS, K. N., POOLE, S., VAN NOORDEN, S., BATCHELOR, W., REGELE, H., SEGA, W., BOESMUELLER, H., KRAUSZ, T., et al. (1998), E-cadherin/catenin complex in benign and malignant melanocytic lesions. *J Pathol*, 186, 350-5.
- SPRITZ, R. A. (2008), The genetics of generalized vitiligo. *Curr Dir Autoimmun*, 10, 244-57.
- TAIEB, A. & PICARDO, M. (2007), The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force. *Pigment Cell Res*, 20, 27-35.
- TAKEICHI, M. (1991), Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator. *Science*, 251, 1451-5.
- TANG, A., ELLER, M. S., HARA, M., YAAR, M., HIROHASHI, S. & GILCHREST, B. A. (1994), E-cadherin is the major mediator of human melanocyte adhesion to keratinocytes in vitro. *J Cell Sci*, 107 (Pt 4), 983-92.
- TINKLE, C. L., LECHLER, T., PASOLLI, H. A. & FUCHS, E. (2004), Conditional targeting of E-cadherin in skin: insights into hyperproliferative and degenerative responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101, 552-7.
- TORRES, M., STOYKOVA, A., HUBER, O., CHOWDHURY, K., BONALDO, P., MANSOURI, A., BUTZ, S., KEMLER, R. & GRUSS, P. (1997), An alpha-E-catenin gene trap mutation defines its function in preimplantation development. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94, 901-6.
- TU, C., ZHAO, D. & LIN, X. (2001), Levels of neuropeptide-Y in the plasma and skin tissue fluids of patients with vitiligo. *J Dermatol Sci*, 27, 178-82.
- TUNGGAL, J. A., HELFRICH, I., SCHMITZ, A., SCHWARZ, H., GUNZEL, D., FROMM, M., KEMLER, R., KRIEG, T. & NIESSEN, C. M. (2005), E-cadherin is essential for in vivo epidermal barrier function by regulating tight junctions. *EMBO J*, 24, 1146-56.
- VAN GEEL, N., SPEECKAERT, R., TAIEB, A., PICARDO, M., BOHM, M., GAWKRODGER, D. J., SCHALLREUTER, K., BENNETT, D. C., VAN DER VEEN, W., WHITTON, M., et al. (2011), Koebner's phenomenon in vitiligo: European position paper. *Pigment Cell Melanoma Res*, 24, 564-73.
- VASIOUKHIN, V., BAUER, C., DEGENSTEIN, L., WISE, B. & FUCHS, E. (2001), Hyperproliferation and defects in epithelial polarity upon conditional ablation of alpha-catenin in skin. *Cell*, 104, 605-17.
- WAKKEE, M., ASSEN, Y. J., THIO, H. B. & NEUMANN, H. A. (2008), Repigmentation of vitiligo during efalizumab. *J Am Acad Dermatol*, 59, S57-8.
- WISZNIEWSKI, L., LIMAT, A., SAURAT, J. H., MEDA, P. & SALOMON, D. (2000), Differential expression of connexins during stratification of human keratinocytes. *J Invest Dermatol*, 115, 278-85.
- WOLFF, K., GOLDSMITH, L., KATZ, S., GILCHREST, B., PALLER, A. & LEFFELL, D. (2007), Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine).

- YAGHOOBI, R., OMIDIAN, M. & BAGHERANI, N. (2011), Vitiligo: a review of the published work. *J Dermatol*, *38*, 419-31.
- YAGI, T. & TAKEICHI, M. (2000), Cadherin superfamily genes: functions, genomic organization, and neurologic diversity. *Genes Dev*, *14*, 1169-80.
- YAJIMA, I., BELLOIR, E., BOURGEOIS, Y., KUMASAKA, M., DELMAS, V. & LARUE, L. (2006), Spatiotemporal gene control by the Cre-ERT2 system in melanocytes. *Genesis*, *44*, 34-43.
- YAMADA, S., POKUTTA, S., DREES, F., WEIS, W. I. & NELSON, W. J. (2005), Deconstructing the cadherin-catenin-actin complex. *Cell*, *123*, 889-901.
- YOHN, J. J., NORRIS, D. A., YRASTORZA, D. G., BUNO, I. J., LEFF, J. A., HAKE, S. S. & REPINE, J. E. (1991), Disparate antioxidant enzyme activities in cultured human cutaneous fibroblasts, keratinocytes, and melanocytes. *J Invest Dermatol*, *97*, 405-9.
- YOUNG, P., BOUSSADIA, O., HALFTER, H., GROSE, R., BERGER, P., LEONE, D. P., ROBENEK, H., CHARNAY, P., KEMLER, R. & SUTER, U. (2003), E-cadherin controls adherens junctions in the epidermis and the renewal of hair follicles. *EMBO J*, *22*, 5723-33.