

COMMUNICATION

La matrice extracellulaire : un partenaire majeur de la cicatrisation des plaies

MOTS-CLÉS : MATRICE EXTRACELLULAIRE. CICATRISATION. INFECTION DE PLAIE

Extracellular matrix : a major partner of wound healing

KEY-WORDS: EXTRACELLULAR MATRIX. WOUND HEALING. WOUND INFECTION

François-Xavier MAQUART *

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Les troubles de la cicatrisation constituent un problème socio-économique majeur dans les pays développés, particulièrement en raison du vieillissement de la population. La recherche de nouvelles stratégies thérapeutiques capables de réduire la durée des soins est donc fortement souhaitée. Dans ce contexte, de nombreux travaux récents ont montré que la matrice extracellulaire et ses constituants macromoléculaires ou certains peptides qui en sont dérivés (matrikines) possédaient de nombreuses activités modulatrices sur le processus cicatriciel. Le présent article fait le point sur les données récentes montrant l'importance de la matrice extracellulaire dans la cicatrisation et sur les nouvelles pistes thérapeutiques qu'elles ouvrent.

SUMMARY

Wound healing defects constitute a major socio-economical problem in developed countries, especially because of the population ageing. Research of new therapeutics strategies able to decrease the duration of the treatments is strongly needed. In this context, a number of recent works demonstrated that extracellular matrix and its macromolecular constituents,

* Laboratoire de Biochimie, CNRS UMR 7369 (Matrice Extracellulaire et Dynamique Cellulaire, MEDyC), Faculté de Médecine, 51 rue Cognacq-Jay, 51095 Reims Cedex ;
e-mail : fmaquart @chu-reims.fr.

Tirés à part : Professeur François-Xavier MAQUART, même adresse.

Article reçu le 6 mai 2015, accepté le 12 octobre 2015

or some of their fragments (matrikines), possess a number of modulating activities on the wound healing process. The present paper provides an update on recent data showing the importance of extracellular matrix in wound healing and on the new therapeutic strategies that they open.

INTRODUCTION

Les troubles de la cicatrisation sont un problème socio-économique important dans les pays développés, particulièrement en raison du vieillissement de la population. Le vieillissement accroît la fréquence des ulcères de décubitus. Il s'accompagne aussi souvent de maladies chroniques en particulier le diabète, les pathologies vasculaires périphériques, l'artériosclérose, toutes pathologies qui peuvent s'accompagner d'un déficit de cicatrisation. Les ulcérations chroniques affectent sévèrement la qualité de vie des patients. Elles sont très fréquentes chez les sujets âgés et peuvent nécessiter des mois, voire des années, de traitement, souvent pénible et douloureux pour le patient. Elles entraînent également une explosion des dépenses de santé, liées aux hospitalisations répétées et aux soins infirmiers. À titre d'exemple, une étude récente effectuée aux USA a estimé le coût de prise en charge des plaies chroniques à plus de 20 milliards de dollars par an [1]. Le coût des ulcères de décubitus à eux seuls représentait entre 1,4 et 2,1 milliards de livres par an au Royaume Uni, soit 4 % des dépenses totales du National Health Service [2]. La recherche de meilleures stratégies thérapeutiques, capables de réduire la durée des soins, est donc fortement souhaitée.

Longtemps considérée comme un support inerte pour les cellules, la matrice extracellulaire s'est au fil du temps révélée être un élément majeur de régulation des activités cellulaires. L'ensemble des composants macromoléculaires de la matrice extracellulaire (collagène, élastine, protéoglycannes, glycoprotéines de structure) et certains fragments issus de leur protéolyse partielle, appelés « matrikines » [3] sont capables de moduler de nombreuses activités cellulaires impliquées dans le processus de cicatrisation des plaies. La migration, la prolifération cellulaire, la synthèse de nouvelle matrice extracellulaire, la re-vascularisation des tissus lésés, peuvent ainsi être modulées par des composants de la matrice extracellulaire, en particulier des matrikines. Une meilleure connaissance des interactions entre cellules et matrice extracellulaire devrait permettre d'ouvrir de nouvelles pistes pour la thérapeutique des troubles de la cicatrisation.

LES ÉTAPES DE LA CICATRISATION

La cicatrisation des plaies est un processus complexe, parfaitement coordonné dans le temps et dans l'espace et faisant intervenir de très nombreux facteurs. Il a pour but de remplacer le tissu lésé par un tissu cicatriciel solide, majoritairement constitué de fibres de collagène de type I.

Le processus de cicatrisation évolue classiquement en trois phases [4] :

- La 1^{re} phase, qui suit immédiatement la plaie, est un processus essentiellement inflammatoire avec activation des cellules de l'inflammation, sécrétion de protéases et de radicaux libres oxygénés qui vont dégrader les macromolécules de la matrice extracellulaire. Elle est caractérisée par la formation d'un caillot de fibrine, qui forme une matrice extracellulaire provisoire [5], rapidement envahie par des cellules inflammatoires. Le caillot, bien que constitué de 95 % de fibrine, comporte également des composants qui vont jouer un rôle important dans les étapes ultérieures. Il s'agit essentiellement de protéines plasmatiques favorisant l'adhésion et/ou la migration des cellules, telles que fibronectine et vitronectine, ou de protéines libérées lors de l'adhésion et l'agrégation plaquettaire, telles que thrombospondine et SPARC (« Secreted Protein Acidic and Rich in Cystein »). Le caillot de fibrine contient également des facteurs de croissance d'origine plasmatique ou plaquettaire, en particulier le PDGF (« Platelet Derived Growth Factor »), le FGF2 ou FGF basique (« Fibroblast Growth Factor N° 2 » ou « bFGF ») et l'EGF (Epidermal Growth Factor «), tous facteurs polypeptidiques favorisant la migration et la prolifération des cellules nécessaires au processus de réparation tissulaire. La lyse progressive du caillot de fibrine par la plasmine et l'élastase des neutrophiles aboutit à son élimination finale et libère des fibrinopeptides qui possèdent par eux-mêmes de nombreuses activités biologiques. Ainsi, les fibrinopeptides A et B libérés par la plasmine sont capables d'amplifier la réaction inflammatoire par leurs effets chimiotactiques sur les polynucléaires neutrophiles, les monocytes et les macrophages. Les D-dimères et autres fragments issus de la dégradation du caillot par la plasmine stimulent également la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, en particulier l'interleukine-1 β et l'interleukine-6. Les produits de dégradation de la fibrine sont également capables de stimuler la production de matrice extracellulaire, la prolifération des fibroblastes et la revascularisation des tissus lésés, ce qui contribue à initier la phase de réparation tissulaire [4].
- La 2^e phase du processus cicatriciel vise à la fermeture de la plaie et à la production d'une matrice collagénique provisoire, formée essentiellement de collagène de type III. Parallèlement, la réépithélisation de la plaie survient par migration des kératinocytes à partir des berges de la plaie. Celle-ci est due essentiellement à la sécrétion de FGF-7 (« Fibroblast Growth Factor N° 7 »), également appelé KGF (« Keratinocyte Growth Factor »), par les fibroblastes situés en périphérie de la plaie. Progressivement, le caillot de fibrine, envahi par des fibroblastes et des cellules endothéliales attirés par les multiples facteurs chimiotactiques sécrétés par les cellules inflammatoires infiltrées, est remplacé par une matrice collagénique. Les cellules endothéliales forment des bourgeons capillaires puis des néo-vaisseaux pour restaurer la vascularisation du tissu lésé, tandis que les fibroblastes se différencient en myofibroblastes, forme activée des fibroblastes, qui secrètent de grandes quantités de collagène et permettent la contraction de la plaie [6].

- La 3^e phase du processus de cicatrisation est caractérisée par le remodelage de la matrice collagénique déposée par les fibroblastes [7]. Cette phase, qui peut se prolonger plusieurs mois, voire plusieurs années, fait intervenir de nombreuses protéinases, en particulier des métalloprotéinases matricielles, qui vont permettre la dégradation du collagène III initialement déposé et son remplacement progressif par une matrice extracellulaire mature constituée principalement de collagène de type I, aboutissant à la formation de la cicatrice.

Les principaux éléments mis en jeu dans le processus de cicatrisation sont résumés dans la figure 1.

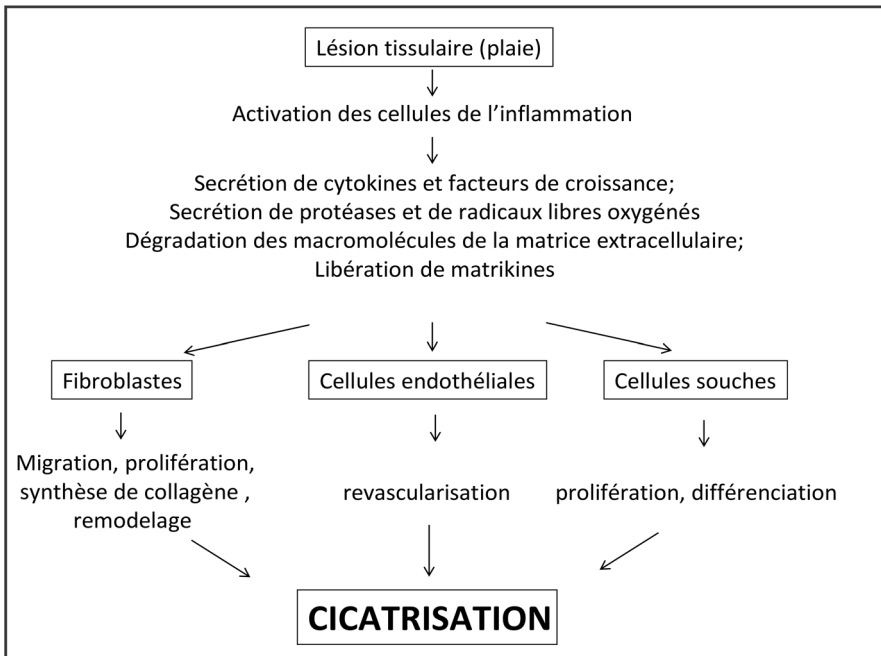
MACROMOLÉCULES DE LA MATRICE EXTRACELLULAIRE MODULANT LA CICATRISATION

L'acide hyaluronique

L'acide hyaluronique est un glycosaminoglycane non sulfaté abondant dans les tissus, en particulier dans la peau. Son interaction avec ses récepteurs de la membrane cellulaire, en particulier CD-44, induit de nombreux effets favorisant le processus cicatriciel [8]. Il est capable, notamment, de moduler la réaction inflammatoire, d'induire la migration cellulaire, la sécrétion de collagène et la néo-angiogénèse. L'abondance de l'acide hyaluronique paraît, en particulier, responsable de l'absence de formation de cicatrice lors de la réparation tissulaire chez le fœtus [9]. On notera, toutefois, que les effets de l'acide hyaluronique dépendent fortement de sa masse moléculaire. Ainsi, les fragments de petite taille (10-12 unités disaccharidiques) sont capables de stimuler la synthèse du collagène de type I et la néo-angiogénèse. Inversement, les fragments de grande taille (1000-1700 kDa) stimulent la synthèse du collagène de type III et la migration des kératinocytes [10, 11].

Les protéoglycannes

Les protéoglycannes sont des protéines portant une ou plusieurs chaînes de glycosaminoglycannes sulfatés (chondroïtine-sulfate, dermatane-sulfate, kératane-sulfate ou héparane-sulfate). La décorine, protéoglycane majeur de la peau, est capable de réguler la production du TGF- β (Transforming Growth Factor- β), cytokine activatrice de la production de matrice extracellulaire par les fibroblastes [12]. L'isoforme V₃ du versicanne, également présent dans la peau, est capable de stimuler la production d'élastine [13], d'accroître la néo-angiogénèse [14] et d'induire la différenciation des fibroblastes en myofibroblastes [15]. Le perlecane, gros protéoglycane des membranes basales, stimule la formation des néo-vaisseaux dans les plaies expérimentales de la souris [16]. Les syndécannes 1 et 4, protéoglycannes de la membrane cellulaire stimulent la migration des kératinocytes, des fibroblastes et des cellules endothéliales [17, 18].



Les chaînes de glycosaminoglycannes portées par les protéines-cœur des protéoglycannes peuvent également jouer un rôle important dans la cicatrisation [19]. En effet, la dégradation des protéines-cœur des protéoglycannes par les protéinases présentes dans les plaies libère ces chaînes glycaniques qui peuvent alors exercer des effets propres. Ainsi, les chaînes de chondroïtine-sulfate et de dermatane-sulfate sont capables de réguler l'activité de nombreux facteurs de croissance. Elles peuvent également stimuler la sécrétion d'oxyde nitreux qui, en retour, augmente l'angiogénèse. Les chaînes d'héparane-sulfate stimulent la production de cytokines pro-inflammatoires (Interleukine-1 et Interleukine-6), de la prostaglandine PGE2 et du TGF- β . Elles sont également capables d'inhiber l'activité de protéases, en particulier l'élastase et la cathepsine G, et de complexer de nombreuses cytokines, chimiokines et facteurs de croissance. Les chaînes d'héparane sulfate favorisent l'interaction de FGF2 avec son récepteur et, par conséquent, les effets biologiques de ce dernier. Récemment, un mimétique de glycosaminoglycannes sulfatés a été démontré capable de stimuler l'angiogénèse *in vivo* [20].

Les glycoprotéines de structure

Les glycoprotéines de structure sont un ensemble très vaste de glycoprotéines présentes dans les tissus conjonctifs. La plus abondante est la fibronectine qui, au-delà de son rôle de cohésion de la matrice extracellulaire, joue un rôle important

dans la cicatrisation [21] puisqu'elle stimule la migration des kératinocytes et des fibroblastes, ainsi que la contraction des plaies. La thrombospondine-1 est une glycoprotéine activatrice du TGF- β , stimulant ainsi la production de matrice extracellulaire et la contraction des plaies par les myofibroblastes [22]. La ténascine-C, glycoprotéine fortement exprimée chez l'embryon et ré-exprimée chez l'adulte en cas de plaie, possède des propriétés pro-inflammatoires en activant les macrophages et stimule l'activité des fibroblastes [23].

INTÉGRINES ET CICATRISATION

Les intégrines sont des protéines transmembranaires formées de deux sous-unités, α et β , qui permettent l'adhésion des cellules sur les macromolécules de la matrice extracellulaire. Elles sont des partenaires très importants dans la cicatrisation [24]. Outre leur fonction de protéines adhésives, les intégrines sont impliquées dans la régulation des activités cellulaires et jouent un rôle majeur dans les interactions entre cellules et matrice extracellulaire. L'intégrine $\beta 1$, en particulier est nécessaire pour la fermeture des plaies expérimentales chez la souris [25]. Elle permet également la migration des kératinocytes *in vivo*. La sous-unité $\alpha 3$, associée à la sous-unité $\beta 1$ pour former l'intégrine $\alpha 3\beta 1$, paraît jouer un rôle majeur dans la ré-épithélialisation des plaies [26].

MATRIKINES ET CICATRISATION

Les matrikines sont des fragments peptidiques provenant de la dégradation partielle des macromolécules de la matrice extracellulaire et capables de réguler de nombreuses activités cellulaires [3]. De nombreux résultats provenant de notre laboratoire et d'autres démontrent que ces peptides peuvent jouer un rôle important dans le contrôle du processus cicatriciel. Elles sont libérées, en particulier, lors des remaniements protéolytiques nécessaires au bon déroulement du processus de cicatrisation. Leur importance *in vivo* a été démontrée notamment par des expériences effectuées chez des souris déficientes en collagénase [27], chez qui la cicatrisation est extrêmement ralentie.

Notre laboratoire a été l'un des tout premiers à démontrer que des fragments de macromolécules de la matrice extracellulaire, en l'occurrence des glycoprotéines de structure, étaient capables de réguler certaines fonctions des fibroblastes [28]. Peu de temps après, Laskine et al démontraient que des peptides provenant de la dégradation du collagène et contenant 3 à 5 répétitions de la séquence d'acides aminés proline-hydroxyproline-glycine, typique des domaines en triple hélice, pouvaient exercer un effet chimiotactique sur les polynucléaires neutrophiles [29].

Les peptides provenant de la dégradation de l'élastine, également appelés « élastokines » possèdent de nombreuses propriétés activatrices de la cicatrisation. Ils sont capables d'activer les monocytes/macrophages et les neutrophiles, possèdent des

propriétés chimiotactiques, stimulent la migration des leucocytes, la migration des kératinocytes, la prolifération des fibroblastes, l'angiogénèse, la vasodilatation des artérioles et le remodelage de la matrice extracellulaire. Les élastokines interagissent avec un récepteur spécifique de la membrane des cellules cibles, activant plusieurs voies de transduction intracellulaires responsables des effets biologiques [30].

Les glycoprotéines de structure de la matrice extracellulaire sont également une source importante de matrikines. Ainsi, le domaine LG3, situé à l'extrémité C-terminale de la laminine 3.3.2 (également appelée laminine-5), une glycoprotéine de la membrane basale épidermique, possède également des propriétés activatrices de la cicatrisation puisqu'il est capable de stimuler la migration et la prolifération des kératinocytes. Cet effet dépend d'une interaction entre LG3 et l'intégrine $\alpha 3\beta 1$ [31]. La té nascine-C, déjà mentionnée plus haut, contient de nombreux domaines dits « EGF-like » qui, par leur ressemblance avec l'Epidermal Growth Factor (EGF) peuvent, après libération par des protéases, se lier au récepteur d'EGF présent sur la membrane cellulaire pour activer la prolifération et la migration des fibroblastes [32].

Une des matrikines les plus anciennement caractérisées et les plus utilisées pour la réparation tissulaire est le tripeptide glycy-histidyl-lysine (GHK), dont les propriétés ont été mises en évidence dans notre laboratoire [33]. Ce peptide est trouvé dans de nombreuses protéines de la matrice extracellulaire, en particulier la chaîne $\alpha 2$ des collagènes de type I, V et IX, la glycoprotéine SPARC (également appelée ostéonectine ou BM40), et la thrombospondine-1. Il peut être libéré *in vivo* sous l'effet de plusieurs enzymes protéolytiques. On le retrouve dans les liquides biologiques soit sous forme libre, soit sous forme d'un complexe avec un ion Cu^{++} (GHK-Cu). Le tripeptide GHK possède de nombreuses propriétés activatrices de la cicatrisation puisqu'il stimule la synthèse de collagène et celle des protéoglycannes, mais aussi le remodelage tissulaire. Il stimule la production de FGF2, de TGF- $\beta 1$ et de VEGF par les fibroblastes [34]. GHK et GHK-Cu sont maintenant utilisés aux USA et en Asie dans de nombreuses préparations commerciales stimulant la réparation tissulaire.

CELLULES SOUCHES, MATRICE EXTRACELLULAIRE ET CICA-TRISATION

Les cellules souches sont des cellules multipotentes avec des capacités d'auto-renouvellement illimitées et capables de donner naissance à de nombreux types de cellules différenciées comme les kératinocytes, les fibroblastes, les ostéoblastes, les chondrocytes, les myoblastes, etc.... Ces capacités de différenciation et d'auto-renouvellement permettant la reconstitution de tissus lésés, font d'elles un partenaire potentiel majeur dans la réparation tissulaire [35]. Des études pré-cliniques effectuées avec des cellules souches embryonnaires humaines et avec des cellules souches pluripotentes induites *in vitro* (« induced Pluripotent Stem Cells », iPSC) à partir de fibroblastes ont démontré leur intérêt potentiel. Plusieurs essais thérapeu-

tiques utilisant des cellules souches mésenchymateuses ont déjà été effectués chez des patients souffrant d'ulcérations chroniques, de brûlures ou de lésions post-irradiations. D'autres études cliniques ont été effectuées avec des cellules souches issues de tissu adipeux ou de peau humaine, et ont donné des résultats très encourageants [36]. En sus de leurs capacités de différenciation, les cellules souches contribuent à la réparation tissulaire en sécrétant de grandes quantités de protéines de la matrice extracellulaire, en particulier des collagènes, mais aussi des facteurs de croissance, des cytokines et des facteurs angiogéniques.

Les cellules souches adultes résident dans des niches qui leur procurent le microenvironnement nécessaire pour l'acquisition et le maintien de leurs propriétés. La matrice extracellulaire de ces niches joue un rôle majeur dans la maturation et le comportement de ces cellules [37]. Ainsi les macromolécules de la matrice extracellulaire peuvent stocker des facteurs de croissance, faciliter leur interaction avec leurs récepteurs spécifiques, les protéger contre les protéases, ou moduler leur activité. Par exemple, l'adhésion des cellules souches épithéliales aux protéines de la membrane basale épidermique est nécessaire au maintien de leurs caractéristiques de cellules progénitrices. De même, l'acide hyaluronique module la différenciation des cellules souches mésenchymateuses en myofibroblastes. Là encore, ces effets dépendent essentiellement de la taille des fragments d'acide hyaluronique [38]. D'une manière générale, la matrice extracellulaire est un composant essentiel de la niche des cellules souches épithéliales. L'interaction des cellules souches avec les protéines matricielles s'effectue par le biais d'intégrines de la membrane cellulaire, comme dans le cas des cellules différenciées [39]. Ainsi, l'expression de l'intégrine $\beta 1$ par les cellules souches épidermiques humaines paraît essentielle pour leur prolifération. De même, de nombreuses intégrines ont été impliquées dans la différenciation des cellules souches mésenchymateuses en myofibroblastes et dans la différenciation des cellules progénitrices endothéliales qui permet la revascularisation de la zone lésée.

On notera également que certaines matrikines sont capables de stimuler la prolifération des cellules souches. Ainsi, le complexe GHK-Cu, cité plus haut, augmente l'expression de la protéine p63, qui favorise les capacités prolifératives des cellules souches épidermiques de l'adulte. Cet effet est indépendant de la présence des ions cuivriques [40].

La mise en évidence du partenariat entre cellules souches et matrice extracellulaire pour la réparation tissulaire a amené plusieurs équipes à proposer des associations entre celles-ci et les matrices reconstituées *in vitro* pour reproduire la structure tridimensionnelle de leur niche originelle. Ainsi, des essais précliniques ont été réalisés en ensemençant des préparations de cellules souches dans des éponges de collagène [41] dans des matrices extracellulaires décellularisées [42] ou dans un hydrogel synthétique [43]. Ces matrices étaient ensuite appliquées sur la plaie afin de permettre une colonisation de celle-ci par les cellules souchesensemencées. Les résultats obtenus ont été très encourageants et plusieurs études cliniques préliminaires ont montré une réduction significative du temps de fermeture des plaies [35]. Une société Sud-Coréenne (Anterogen) vient de mettre sur le marché asiatique un

produit (Cupistem®) à base de cellules souches humaines provenant de tissu adipeux, ensemencées dans un gel de fibrine. Un autre produit (Grafix®) constitué de préparations de membranes placentaires enrichies en cellules souches, produit par la société Osiris Therapeutics, est en étude clinique de phase 4 aux Etats-Unis. De nombreux autres essais cliniques contrôlés devront toutefois encore être réalisés avant de pouvoir conclure à la possibilité d'utilisation thérapeutique de tels produits sur une grande échelle.

CONCLUSION

L'ensemble des travaux présentés dans cet article montre que la matrice extracellulaire et ses constituants macromoléculaires constituent un partenaire essentiel pour la cicatrisation des plaies. Chacune de ses molécules constitutives peut, soit directement, soit après protéolyse partielle avec libération de matrikines, réguler l'activité des cellules impliquées dans le processus de réparation tissulaire. Les mécanismes mis en jeu sont multiples puisqu'ils peuvent consister en une activation de la synthèse protéique, une stimulation de la migration cellulaire, une modulation de l'expression et de l'activité des protéinases ou une interaction avec des facteurs de croissance, des cytokines et/ou des chimiokines capables de moduler leur activité. Elles peuvent aussi permettre la reconstitution d'une niche favorable à la multiplication et la différenciation des cellules souches. Certaines de ces caractéristiques ont d'ores et déjà été exploitées pour des applications thérapeutiques. Une meilleure connaissance des mécanismes mis en jeu devrait toutefois ouvrir de nouvelles pistes pour le traitement des plaies chroniques.

RÉFÉRENCES

- [1] Sen CK, Gordilio GM, Roy S, *et al.* Human skin wounds : a major and snowballing threat to public health and the economy. *Wound Rep Regen.* 2009;17:763-71.
- [2] Drew P, Posnett J, Rusling L. Wound Care Audit Team. The cost of wound care for a local population in England. *Int Wound J.* 2007;4:149-55.
- [3] Maquart FX, Siméon A, Pasco S, Monboisse JC. Régulation de l'activité cellulaire par la matrice extracellulaire : le concept de matrikines. *J Soc Biol.* 1999;193:423-8.
- [4] Reinkes JM, Sorg H. Wound repair and regeneration *Eur Surg Res* 2012;49:35-43.
- [5] Clark RA, Lanigan JM, Della Pelle P *et al.* Fibronectin and fibrin provide a provisional matrix for epidermal cell migration during wound reepithelialization. *J Invest Dermatol.* 1982;9:269-76.
- [6] Darby IA, Laverdt B, Bonté F, Desmoulière A. Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing. *Clin Cosmet Invest Dermatol.* 2014;7:301-11.
- [7] Rohani MG, Parks WC. Matrix remodelling by MMPs during wound repair. *Matrix Biol.* 2015;44-46:113-21.

- [8] Frenkel JS. The role of hyaluronan in wound healing. *Int Wound J.* 2012; doc:10.1111/j.1742-481X.2012.01057.x.
- [9] Lo DD, Zimmerman AS, Nauta A *et al.* Scarless fetal skin wound healing update. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2012;96:237-47.
- [10] Ghazi K, Deng-Pichon U, Warnet JM, Rat P. Hyaluronan fragments improve wound healing on *in vitro* cutaneous model through P2X7 purinoreceptor basal activation: role of molecular weight. *PLoS One.* 2012;7:e48351.
- [11] David-Raoudi M, Tranchepain F, Deschevrel B *et al.* Differential effects of hyaluronan and its fragments on fibroblasts: relation to wound healing. *Wound Rep Reg.* 2008;16:274-87.
- [12] Yamaguchi Y, Mann DM, Ruoslahti E. Negative regulation of the transforming growth factor- β by the proteoglycan decorin. *Nature* 1990;346:281-84.
- [13] Merrilees MJ, Lemire JM, Fisher JW *et al.* Retrovirally-mediated overexpression of versican V3 by arterial smooth muscle cell induces tropoelastin synthesis and elastic fiber formation *in vitro* and *in neo-intima* after vascular injury. *Circ Res.* 2002; 90:481-7.
- [14] Cattaruzza S, Perris R. Proteoglycan control of cell movement during wound healing and cancer spreading. *Matrix Biol.* 2005;24:400-17.
- [15] Hattori N, Carinno DA, Lauer ME *et al.* Pericellular versican regulates the fibroblast-myofibroblast transition: a role for ADAMTS5 protease-mediated proteolysis. *J Biol Chem.* 2007;39:505-28.
- [16] Zhou Z, Wang J, Cao R *et al.* Impaired angiogenesis, delayed wound healing and retarded tumor growth in perlecan heparan sulfate deficient mice. *Cancer Res.* 2004;64:4699-702.
- [17] Stepp MA, Gibson HE, Gala PH *et al.* Defects in keratinocyte activation during wound healing in the syndecan-1- deficient mice. *J Cell Sci.* 2002;115:4517-31.
- [18] Echtermeyer F, Streit M, Wilcox-Adelman S *et al.* Delayed wound repair and impaired angiogenesis in mice lacking syndecan-4. *J Clin Invest.* 2001;107:R9-R14.
- [19] Peplow PV. Glycosaminoglycan: a candidate to stimulate the repair of chronic wounds. *Thromb Haemostas.* 2005;94:4-16.
- [20] Frescaline G, Boudierlique T, *et al.* Glycoaminoglycan mimetic associated to human mesenchymal stem cell-based scaffolds in inhibit ectopic bone formation but induce angiogenesis *in vivo*. *Tiss Eng.* 2013;19:1641-53.
- [21] Lenselink EA. Role of fibronectin in normal wound healing. *Int Wound J.* 2013; doi:10.1111/iwj.12109.
- [22] Murphy-Ullrich JE, Poczatek M. Activation of latent TGF-beta by thrombospondin-1: mechanisms and physiology. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2000;11:59-69.
- [23] Midwood KS, Orend G. The role of tenascin-C in tissue injury and tumorigenesis. *J Cell Commun. Signal.* 2009;3:287-310.
- [24] Watt FM. Role of integrins in regulating epidermal adhesion, growth and differentiation. *EMBO J.* 2002;21:3919-26.
- [25] Grose R, Hutter C, Bloch W *et al.* A crucial role of β 1-integrin for keratinocyte migration *in vitro* and during cutaneous wound repair. *Development.* 2002; 129:2303-15.
- [26] Reynolds LE, Conti FJ, Silva R *et al.* α 3 β 1 integrin-controlled Smad 7 regulates reepithelialization during wound healing in mice. *J Clin Invest.* 2008;118:965-74.
- [27] Mirastschijski U, Haskma CJ, Tomasek JJ, Agren MS. Matrix metalloproteinase inhibitor GM6001 attenuates keratinocyte migration, contraction and myofibroblast formation in skin wounds. *Exp Cell Res.* 2004;229:465-75.

- [28] Maquart FX, Cornillet-Stoupy J, Randoux A, Borel JP. Inhibition of fibroblastic cell division by a fraction of structural glycoproteins extracted from rabbit dermis. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984;125:509-15.
- [29] Laskin DL, Kimura T, Sakakibara S *et al.* Chemotactic activity of collagen-like polypeptides for human peripheral blood neutrophils. *J Leukoc Biol.* 1986;39:255-66.
- [30] Antonicelli F, Bellon G, Lorimier S, Hornebeck W. Role of the elastin receptor complex (S-Gal/Cath-A/Neu-1) in skin repair and regeneration. *Wound Rep Reg.* 2009;17:631-8.
- [31] Shang M, Koshikawa M, Schenk S, Quaranta V. The LG3 module of laminin-5 harbors a binding site for integrin alpha3beta1 that promotes cell adhesion, spreading and migration. *J Biol Chem.* 2001;276:33045-53.
- [32] Swindle CS, Tran KT, Johnson TD *et al.* Epidermal Growth Factor (EGF)-like repeats of human tenascin-C as ligands for EGF-receptor. *J Cell Biol.* 2001; 154:459-68.
- [33] Maquart FX, Bellon G, Chaqour B *et al.* *In vivo* stimulation of connective tissue accumulation by the tripeptide-copper complex glycyl-L-histidyl-L-lysine-Cu²⁺ in rat experimental wounds. *J Clin Invest.* 1993;92:2368-76.
- [34] Pickart L. The human tripeptide GHK and tissue remodelling. *J. Biomater Sci Polymer Edn* 2008;19:969-988.
- [35] Maxson S, Lopez EA, Danilkovitch-Miagkova A *et al.* Concise review : role of mesenchymal stem cells in wound repair. *Stem Cells Transpl Med.* 2012;1:142-49.
- [36] Teng M, Huang Y, Zhang H. Application of stem cells in wound healing — An update. *Wound Rep Regen* 2014;22:151-160.
- [37] Volk SW, Igbal SA, Bayat A. Interactions of the extracellular matrix and progenitor cells in cutaneous wound healing. *Adv Wound Care.* 2013;2:261-72.
- [38] Mahayan AS, Pilling D, Gomer RH. High and low molecular weight hyaluronic acid differentially regulate human fibrocyte differentiation. *PLoS One.* 2011; 6:e26078.
- [39] Hsu YC, Li L, Fuchs E. Emerging interactions between skin stem cells and their niches. *Nat Med.* 2014;20:847-56.
- [40] Choi HR, Kang YA, Ryoo SJ *et al.* Stem cell recovering effect of copper-free GHK in skin. *J Pept Sci.* 2012;18:685-90.
- [41] Yoshikawa T, Mitsuno H, Nonaka I *et al.* Wound therapy by marrow mesenchymal cell transplantation. *Plast Reconstr Surg.* 2008;121:860-77.
- [42] Zhang Y, Li J, Davis ME, Pei M. Delineation of *in vitro* chondrogenesis of human synovial stem cells following preconditioning using decellularized matrix. *Acta Biomater.* 2015;20:39-50.
- [43] Rustad KC, Wong VW, Sorkin M *et al.* Enhancement of stem cell angiogenic capacity and stemness by a biomimetic hydrogel scaffold. *Biomaterials.* 2012; 33:80-90.

