

Portrait et Abstract d'Alexandre

Alexandre Aubert (He/Him), PhD
Postdoctoral Fellow in Granville Lab (<http://www.granzymes.com>)
ICORD research center
818 W10th Avenue, Vancouver BC, Canada
Tel: 604 318 7472

Titulaire d'une licence Science Technologie Santé ainsi que d'un master en Cancérologie de l'Université Claude Bernard Lyon 1, Alexandre a effectué sa thèse au laboratoire de biologie tissulaire et d'ingénierie thérapeutique (LBTI, Lyon, France) dans l'équipe du Pr. Ulrich Valcourt. Durant sa thèse, Alexandre a étudié l'implication des Ténascines, une famille de larges glycoprotéines de la matrice extracellulaire, dans l'activation du TGF- β latent. Après un an à travailler dans le milieu hospitalier post-thèse, Alexandre a rejoint en 2022 l'équipe du Dr. David Granville à l'Université de Colombie-Britannique (UBC, Vancouver, Canada) en tant que chercheur post-doctorat afin d'étudier la Granzyme B : une protéase à sérine et un médiateur émergent du remodelage matriciel en condition pathologique. Sa recherche est divisée en deux sous projets. Un projet principal visant à caractériser l'implication de la Granzyme B dans la polyarthrite rhumatoïde, et un projet secondaire relatif au rôle de cette protéase dans les chéloïdes et les cicatrices hypertrophiques. Dans les deux cas, Alexandre focalise ses recherches sur le rôle de la Granzyme B dans le remodelage matricielle. Son objectif de carrière est de revenir en Europe afin de monter sa propre équipe de recherche académique centralisée autour du remodelage de la matrice extracellulaire en condition physio-pathologiques.

Potential implication of Granzyme B in Keloid and Hypertrophic Scars through the cleavage of LTBP-1

Aubert Alexandre¹ Jenna Goeres¹, Amy Liu¹, Martin Kao¹, Karen Jung¹, Boris Hinz², Richard Crawford³, and David J. Granville¹
¹ICORD research center, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada;
²Faculty of Dentistry, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada;
³Department of Dermatology and Skin science, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

Keloid scars (KS) and hypertrophic scars (HS) are fibroproliferative wound healing defects characterized by extracellular matrix (ECM) accumulation in the dermis. Though better known for its role in apoptosis, Granzyme B (GzmB) is a serine protease that is secreted and accumulates in the extracellular space in inflamed tissues where it retains its proteolytic activity. In addition to being elevated in lesions of patients with delayed wound healing, GzmB directly contributes to fibrosis by cleaving the ECM proteoglycan decorin, leading to collagen disorganization as well as the activation of transforming growth factor (TGF)-beta, a major pro-fibrotic cytokine. Consequently, we hypothesize that GzmB promotes fibrosis in KS and HS through the cleavage of the ECM. We evaluated GzmB in skin sections from patients with KS (n=10) and HS (n=10) as well as healthy controls (HC, n=5). Immunohistochemical staining and co-immunofluorescence analyses showed an accumulation of GzmB-positive cells, especially mast cells, in the dermis of KS and HS patients compared to HC. Compared to HC, we also observed a reduction of the ECM protein LTBP-1 (Latent TGF-beta Binding Protein-1) at the dermal-epidermal junction of KS and HS samples. Using LTBP-1 producing cells, we confirmed its cleavage by GzmB in vitro and identified an increased activation of the TGF-beta signaling pathway in cells treated with LTBP-1 pre-digested with GzmB. This observation, abolished by a Pan-TGF-beta inhibitor, indicates that GzmB potentializes LTBP-1 dependent TGF-beta activation. GzmB cleavage of LTBP-1 promotes latent TGF-beta activation and may contribute to fibrosis in KS and HS.