Journal de la Société de Biologie, 195 (2), 151-156 (2001)

Rôle de l'élastine dans le développement et la fonction vasculaires Étude par knock-out du gène de l'élastine chez la Souris

par Gilles Faury

Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée - Groupe d'Electrophysiologie Moléculaire. Université Joseph Fourier, B.P. 53 X, 38041 Grenoble Cedex 9, France
Fax : (33) 4-76-51-42-18 ; Email : Gilles.Faury@ujf-grenoble.fr

Reçu le 20 décembre 2001

RÉSUMÉ

Les fibres élastiques sont responsables des propriétés élastiques des tissus extensibles, tels les vaisseaux sanguins, le coeur, la peau et les poumons. Les fibres élastiques se composent de microfibrilles, et principalement d'élastine (90 %) qui est le composant principal responsable de leurs propriétés élastiques. En plus du rôle biomécanique des fibres élastiques, les travaux de ces dernières années ont montré une forte corrélation entre la désorganisation de l'élastine et des fibres élastiques et la dérégulation de la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV). Ces résultats ont été obtenus grâce à la description et l'étude de plusieurs pathologies polysymptomatiques ou obstructives des artères, comme la sténose aortique supravalvulaire (SASV) et le syndrome de Williams (SW), pathologies toutes deux liées à des mutations ou des délétions dans un des deux allèles du gène de l'élastine. L'étude de souris knock-out pour le gène de l'élastine (hétérozygotes ou homozygotes) suggère que l'élastine devrait maintenant être doublement perçue comme un composant élastique des tissus, et aussi comme un régulateur majeur du développement des CMLV, de leur cycle de vie et de leur organisation. Ces travaux pourraient déboucher à terme sur des développements dans le domaine de la thérapie préventive de la SASV, du SW ou d'autres dysfonctions musculaires héritées.

SUMMARY

Role of elastin in vascular development and function. New knowledge arising from the study of elastin knock-out mice

The elastic fibres endow extensible tissues with resiliency, such as in blood vessels, heart, skin and lung. Elastic fibres are made of microfibrils, and mainly elastin (90 %) which provides the fibre with elasticity. Beside the biomechanical role of elastin, a close correlation between elastin and elastic fibre network disorganisation and vascular smooth muscle cell (VSMC) growth disregulation has been known for several years through the description and study of several human or animal polyfeatured or obstructive vascular diseases, such as supravalvular aortic stenosis (SVAS) and Williams syndrome (WS), both related to heterozygous mutations or deletion in the elastin gene. The study of mice knock-out for the elastin gene (homozygous or heterozygous) leads to think that elastin should now be seen as an important elastic component providing extensible tissues with resiliency, as well as a major developmental regulator of VSMC life cycle and smooth muscle tissue organisation. Further developments in the area of preventive therapy of SVAS, WS or other inherited muscular disorders are likely to arise from these results.

Les fibres de collagène, peu distensibles, limitent l'extension des tissus, tendant ainsi à jouer un rôle protecteur en évitant qu'un étirement trop important puisse survenir et léser les structures tissulaires. Au contraire, les fibres élastiques sont des structures de la matrice extracellulaire des vertébrés qui ont la capacité de se distendre facilement sous l'effet d'un étirement, tout en emmagasinant de l'énergie, et de restituer cette énergie en revenant à leurs dimensions initiales lorsque l'étirement cesse. Ces fibres procurent leurs propriétés d'élas-

ticité aux tissus extensibles, tels que les artères, le cœur, la peau et les poumons. Les fibres élastiques sont principalement constituées d'élastine (à 90 %), le constituant élastique majeur, et de microfibrilles. Dans la média des parois des artères élastiques, les fibres élastiques sont organisées circonférentiellement en lames élastiques épaisses concentriques alternant avec une couche de cellules musculaires lisses, une bicouche « lame élastique + cellule musculaire lisse » étant définie comme une unité lamellaire (Tedgui & Lévy, 1993). Il est à noter que, chez un grand nombre d'invertébrés, chez qui l'élastine n'est pas présente, les microfibrilles représentent le principal constituant élastique de la matrice extracellulaire et ont une grande importance dans la biomécanique des tissus (Davison *et al.*, 1995 ; McConnell *et al.*, 1997). Chez les Vertébrés, les microfibrilles sont synthétisés et exportées hors des cellules avant l'élastine au cours du développement, et jouent un rôle capital dans l'incorporation et l'assemblage extracellulaire des molécules de tropoélastine, le précurseur des fibres d'élastine, dans les fibres élastiques. Une fois assemblées, les fibres élastiques doivent la majeure partie de leurs propriétés mécaniques à l'élastine qu'elles contiennent, mais il semble maintenant probable que les microfibrilles contribuent, bien que pour une part mineure, à ces propriétés (Lillie *et al.*, 1998). Généralement, l'élastine n'est synthétisée que pendant une période restreinte de la vie, depuis le dernier tiers de la vie fœtale jusque dans les premiers mois ou années de la vie post-natale, l'individu vivant alors jusqu'à sa mort sur le stock d'élastine accumulé pendant son plus jeune âge, ce stock se réduisant plus ou moins régulièrement au cours du vieillissement ou à l'occasion de différentes pathologies, comme l'athérosclérose.

En plus du rôle biomécanique de l'élastine et des fibres élastiques, il existe une corrélation étroite entre, d'une part, la normalité de l'organisation ou de la composition du réseau des fibres élastiques et, d'autre part, la régulation de la croissance des cellules musculaires lisses environnantes, notamment vasculaires (CMLV). Cette relation est connue depuis plusieurs années au travers de quelques pathologies humaines ou animales touchant plusieurs types de tissus ou de systèmes physiologiques, dont le système cardiovasculaire. Par exemple, chez la Caille, une dysplasie fibromusculaire vasculaire conduisant à une prolifération de CMLV dans la lumière vasculaire et à l'oblitération du vaisseau, a été corrélée à une altération du réseau des fibres élastiques (Braga *et al.*, 1996). Chez l'Homme, des mutations dans le gène de la fibrilline-1, un constituant majeur des microfibrilles, sont à l'origine du syndrome de Marfan, maladie autosomique dominante héritée, qui se traduit par une malformation et une déficience cardiaques, ainsi que par des anévrismes et des dissections aortiques corrélés à une migration et à une réduction du nombre de CMLV (Ramirez *et al.*, 1993). Aussi chez l'Homme, certaines pathologies vasculaires obstructives dues à une prolifération importante de CMLV médiales en direction du lumen, conduisant à la quasi-occlusion du vaisseau, sont liées à des mutations ou délétions dans un des allèles du gène de l'élastine (hétérozygotie pour ce gène) : la sténose aortique supravalvulaire (SASV) et le syndrome de Williams-Beuren, encore appelé syndrome de Williams (Curran *et al.*, 1993 ; Ewart *et al.*, 1993b ; Ewart *et al.*, 1994 ; Olson *et al.*, 1995).

La sténose aortique supra-valvulaire (SASV) est un désordre vasculaire congénital généralement diagnostiqué durant l'enfance (Noonan, 1991). L'incidence de ce désordre n'est pas connue mais a été estimée à 1 sur 20 000 naissances vivantes. Comme son nom l'indique, l'obstruction de l'aorte ascendante est une caractéristique dominante de cette pathologie, mais d'autres artères, incluant les artères pulmonaires, sont souvent affectées. Si elle n'est pas corrigée, une SASV peut conduire à une élévation de la pression intracardiaque, à une hypertrophie myocardique et à une défaillance cardiaque. Le seul traitement de cette pathologie est chirurgical. Les examens histologiques ont montré que la couche médiale de l'aorte présente un arrangement désordonné de fibres élastiques épaisses, un excès de collagène, des cellules musculaires lisses hypertrophiées et une substance fondamentale peu importante. Ceci contraste avec le tissu médial normal qui est hautement organisé et arrangé en couches parallèles de tissu conjonctif et de cellules musculaires lisses. D'autre équipes ont démontré que la média pathologique contient des cellules musculaires lisses en excès et un défaut de tissus élastiques (Perou, 1961). Le résultat est la présence de fascicules irréguliers de muscles lisses entourés par des tissus fibreux et du collagène, avec des fibres élastiques brisées et désorganisées. Une SASV peut être héritée en tant que caractère dominant autosomal isolé ou comme un des caractères du syndrome de Williams (SW).

Récemment, l'utilisation de techniques de génétique moléculaire a impliqué le gène de l'élastine (ELN) dans la pathogénie de la SASV familiale, sporadique et syndromique. Les facteurs impliquant le gène de l'élastine dans la SASV sont : 1) des polymorphismes du gène ELN génétiquement liés à la SASV dans toutes les familles examinées (Ewart *et al.*, 1993a) ; 2) des réarrangements (translocation et délétion) du gène ELN associés avec la maladie dans la SASV familiale et sporadique (Curran *et al.*, 1993 ; Ewart *et al.*, 1994 ; Olson *et al.* 1995) ; 3) des mutations ponctuelles (décalages de phases, non-sens, et site de splicing) du gène ELN associées avec les cas de SASV familiales et sporadiques (Li *et al.*, 1996) et 4) la délétion complète d'un allèle du gène de l'élastine identifiée chez plus de 100 individus atteints du SW (Ewart *et al.*, 1993b ; Nickerson *et al.*, 1995 ; Lowery *et al.*, 1995). Bien que les mutations du gène ELN aient été impliquées comme base génétique de la SASV, les mécanismes pathogéniques moléculaires et cellulaires ne sont pas compris. La délétion complète d'un allèle du gène ELN – la mutation observée dans le SW – conduit probablement à une réduction quantitative des niveaux d'ARNm et de la protéine élastine au cours du développement, mais on ignore si cette réduction a un effet sur le développement vasculaire précoce ou tardif. D'autre part, la plupart des mutations d'un des deux

allèles du gène ELN associées avec la SASV familiale sont subtiles et devraient conduire à la production d'une protéine « élastine » altérée et on peut se demander si ces protéines ont une fonction altérée et, si oui, si elles ont un effet dominant négatif. Plusieurs observations suggèrent que de subtiles anomalies de l'élastine peuvent aussi contribuer à des maladies vasculaires communes différentes de la SASV. Premièrement, la sévérité de la pathologie vasculaire chez les individus atteints de SASV (présentant des mutations identiques du gène ELN) est extrêmement variable, suggérant que l'effet du défaut de ce gène peut être modulé par d'autres facteurs génétiques et environnementaux (Morris *et al.*, 1988). Deuxièmement, des anomalies des fibres élastiques sont observées dans des maladies vasculaires communes comme l'athérosclérose, où les lames élastiques sont sujettes à un amincissement et à une fragmentation (Stehbens, 1995). Des lipides et du calcium sont déposés sur ces fibres et les artères perdent leur élasticité normale, un facteur qui peut contribuer à la progression de la maladie. Troisièmement, les individus atteints du SW développent fréquemment une hypertension durant la troisième décennie de leur vie (Morris *et al.*, 1990). Occasionnellement, cette complication résulte de sténoses rénales mais dans la plupart des cas cette hypertension résulte de la réduction de l'élasticité vasculaire.

Le syndrome de Williams (SW) est une affection génétique rare qui affecte un enfant sur 20 000 à 50 000. C'est une maladie essentiellement sporadique même si quelques cas de transmission autosomique dominante ont été décrits. Selon toute vraisemblance un nombre élevé de cas sont ignorés, pouvant amener la prévalence à 1 sur 10 000. Les enfants se présentent avec un syndrome malformatif pouvant associer une cardiopathie (résultant assez souvent d'une SASV ou d'une sténose pulmonaire périphérique), un retard mental modéré, un comportement spécifique et une dysmorphie faciale typique, une forme du crâne aberrante, une personnalité habituellement grégaire, une peau prématurément ridée, une petite taille, des diverticules du colon et de la vessie, un mauvais développement des dents, des cordes vocales anormales, une hypercalcémie infantile, un relâchement précoce des articulations et des contractures tardives des articulations. Le degré de gravité de l'atteinte, variable suivant le patient, peut conduire à un décès précoce. Sur la base du syndrome décrit, il existe de nombreuses variations phénotypiques. Le suivi médical est orienté vers la surveillance et le traitement des atteintes potentiellement vitales : cardiopathie (qui peut nécessiter un geste chirurgical), hypertension artérielle et atteinte rénale (hypoplasie rénale, néphrocalcinose, insuffisance rénale). Le diagnostic biologique de la maladie repose sur la détection d'une microdélétion en position 7q11 ; q23) par FISH. La symptomatologie résulte donc d'une haploinsuffisance des gènes de cette région chromosomique. Plusieurs gènes peuvent être touchés par la délétion qui couvre environ 1000kb de part et d'autre du gène de l'élastine (Wu *et al.*, 1998).

En regard de l'implication d'anomalies dans le gène de l'élastine, et donc de la production d'élastine, dans les pathologies citées au-dessus, il a depuis longtemps été montré que l'élastine, sous la forme de peptides issus de la dégradation de l'élastine fibreuse survenant au cours de pathologies ou au cours du vieillissement normal, peut déclencher des activités biologiques multiples sur divers types cellulaires. En particulier, les peptides d'élastine, présents en permanence dans le plasma sanguin à des concentrations comprises entre 1 ng/ml et 10 µg/ml (Kucich *et al.*, 1983 ; Fülöp *et al.*, 1990), exercent une action importante sur les cellules endothéliales vasculaires et les CMLV. Par leur fixation sur un récepteur de haute affinité présents sur ces cellules, ces peptides induisent une vasodilatation importante. Ils déclenchent, dans les cellules endothéliales, une entrée de calcium extracellulaire conduisant à une élévation des concentrations cytoplasmique et nucléaire de Ca^{++} libre activant, au minimum, la production de monoxyde d'azote (NO) qui diffuse vers les CMLV et les relaxe (Faury *et al.*, 1994 ; Faury *et al.*, 1998a ; Faury *et al.*, 1998b). D'autres travaux ont aussi montré que certaines séquences de l'élastine, à d'autres concentrations, déclenchent une vasorelaxation par action directe sur les CMLV (Lograno *et al.*, 1998). D'autre part, les peptides d'élastine peuvent aussi déclencher un fort influx de Ca^{++} extracellulaire dans les CMLV (Jacob *et al.*, 1987), la migration (Hinek *et al.*, 1991) et la prolifération de ces cellules (Wachi *et al.*, 1995), ainsi que la stabilisation du phénotype contractile des CMLV en inhibant leur passage au phénotype synthétique (Yamamoto *et al.*, 1993 ; Wachi *et al.*, 1995). Enfin, il a été montré que les peptides d'élastine modulent l'adhérence des CMLV, en particulier à l'élastine fibreuse, qui est présente sous cette forme dans les fibres élastiques (Hornebeck *et al.*, 1986 ; Hinek *et al.*, 1992).

L'ensemble des travaux effectués sur les pathologies vasculaires liées à une altération d'un des deux allèles du gène de l'élastine (hétérozygotie pour ce gène), SAVS et SW, ainsi que la mise en évidence des multiples effets biologiques des peptides d'élastine dans le système vasculaire, parfois modulant l'interaction entre les CMLV et l'élastine fibreuse, ont permis de montrer qu'une anomalie des fibres élastiques ou de ses constituants, tels que l'élastine, induit d'importantes dérégulations de la fonction des CMLV, conduisant à des désorganisations du développement et de la fonction des tissus vasculaires (et d'autres tissus). A ce stade de la connaissance, il était donc intéressant de pouvoir disposer de modèles permettant de définir plus précisément le rôle des composants des fibres élastiques dans le développement vasculaire et la régulation de la fonction des cellules vasculaires, ainsi que dans la pathogénie des maladies évoquées auparavant. Concernant l'étude du rôle de l'élastine, les équipes américaines des Dr. Keating (University of Utah, Salt Lake City, Utah) et Mecham (Washington University, St Louis, Missouri) ont généré une souche de souris génétiquement modifiées, et dont l'exon 1 d'un des allèles du gène de l'élastine est délété par recombinaison homologue. Cette délétion conduit à la non-fonctionnalité de l'allèle modifié et à l'hétérozygotie de ces souris pour le gène de l'élastine, mimant au niveau génétique les altérations de ce gène rencontrées dans la SASV et le SW.

Cette souche de souris se reproduit à l'état hétérozygote et les animaux survivent apparemment aussi longtemps que les animaux de type sauvage. Les descendants obtenus par croisement d'animaux ELN+/- peuvent alors être eux-mêmes sauvages (ELN+/+), hétérozygotes (ELN+/-) ou homozygotes pour le gène de l'élastine (ELN-/-). Cependant, les souris ELN -/- naissent en vie mais meurent dans les 72 heures suivant la naissance, de cause non entièrement élucidée à l'heure actuelle, mais probablement liée à l'importante occlusion des grosses artères présente dans chez ces animaux.

L'étude pré- et post-natale de la morphologie des vaisseaux sanguins des souris ELN-/- a permis de montrer que l'absence totale de production d'élastine se traduit, au cours du développement, par la présence d'un endothélium apparemment normal et par l'apparition progressive d'une accumulation sous-endothéliale de CMLV obstruant progressivement la lumière artérielle (Li *et al.*, 1998a). Cette dérégulation de la prolifération et de l'organisation spatiale des CMLV dans la paroi artérielle n'est pas visible au cours des stades les plus précoces du développement embryonnaire, en particulier avant la période normale de production d'élastine en fin de gestation. Par la suite, lorsque l'élastine devrait normalement être synthétisée et apparaître dans le milieu extracellulaire, à partir de la fin de la gestation et au-delà en période post-natale, l'absence d'élastine semble déclencher la prolifération et la localisation anormales des CMLV, conduisant à la quasi-oblitération de la lumière artérielle (Fig. 1). Ce phénomène semble être étendu à l'ensemble du système vasculaire, et est présent aussi bien dans les grosses artères élastiques systémiques que dans les artères pulmonaires et les artères musculaires et les artérioles. Les CMLV proliférant dans l'espace sous-endothélial sont aussi anormales par leur orientation et leur activité proliférative. Alors que, dans l'aorte des souris ELN+/+ en fin de vie pré-natale, les CMLV sont orientées circonférentiellement et qu'un faible pourcentage est proliératif (environ 35 %), les CMLV des souris ELN-/- proliférant de façon sous-endothéliale sont orientées plutôt longitudinalement dans les vaisseaux, et les CMLV de la paroi, surtout les CMLV s'accumulant anormalement dans le sous-endothélium, sont proliératives (environ 88 %). En dehors de ces modifications, aucune différence liée à des pathologies inflammatoires ou à des modifications de la quantité de collagène de la paroi n'a été détectée. Le stress hémodynamique ne semble pas non plus pouvoir être mis en cause dans ce développement anormal des artères de souris ELN-/-, puisque des CMLV des vaisseaux ELN-/- mis en culture, c'est à dire sans stress hémodynamique, continuent à proliférer plus que les CMLV d'animaux normaux en culture et ce dans les mêmes proportions qu'*in vivo* : + 25 % pour les CMLV ELN-/- au lieu de + 10 % pour les CMLV ELN+/+ en 24 heures (Li *et al.*, 1998a). L'absence d'élastine conduit donc à des désordres du développement, au moins dans le système vasculaire, dus à une dérégulation de l'activité proliférative des CMLV. Ces études ont mis en évidence un nouveau rôle

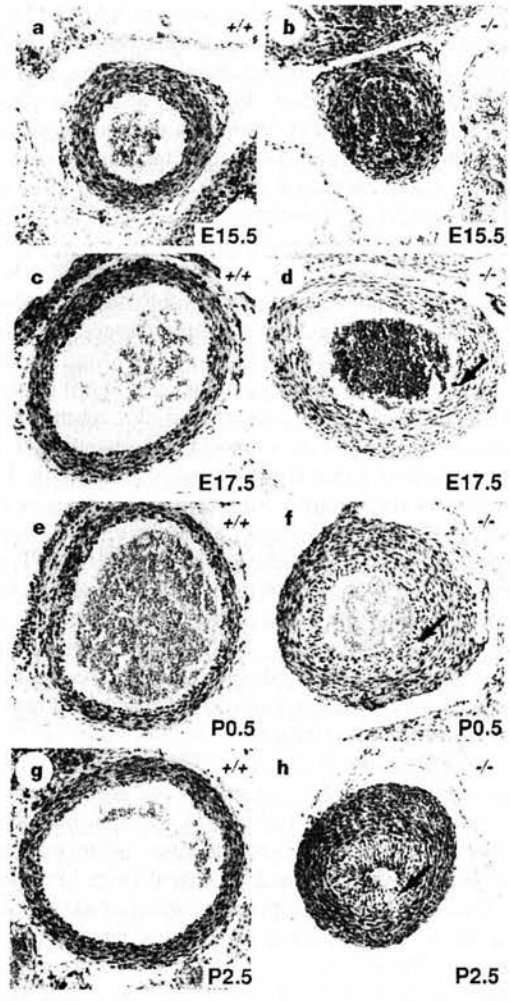

FIG. 1. – Histologie en coloration hématoxyline et éosine de sections transversales d'aortes (au niveau de l'artère pulmonaire) de souris homozygotes pour le gène de l'élastine (ELN-/-) et sauvages (ELN+/+). Jour 15,5 du développement embryonnaire (E15.5 : a, ELN+/+ et b, ELN-/-), jour 17,5 du développement embryonnaire (E17.5 : c, ELN+/+ et d, ELN-/-), jour 0,5 post-natal (P0.5 : e, ELN+/+ et f, ELN-/-), jour 2,5 post-natal (P2.5 : g, ELN+/+ et h, ELN-/-). L'aspect morphologique des artères ELN+/+ et ELN-/- est identique jusqu'à E15.5. Après ce stade, une accumulation sous-endothéliale de cellules apparaît progressivement dans les aortes ELN-/- jusqu'à conduire à une quasi-oblitération de la lumière vasculaire à P2.5. Reproduit avec l'aimable autorisation du Dr. Dean Li et de Nature, à partir de la figure originale couleur issue de Li D.Y., Brooke B., Davis E.C., Mecham R.P., Sorensen L.K., Boak B.B., Eichwald E. & Keating M.T. Elastin is an essential determinant of arterial morphogenesis. Nature, 393 : 276-280, 1998. Copyright © 1998 Macmillan Magazines Ltd.

capital de l'élastine, qui est celui de déterminant important du développement vasculaire prénatal tardif.

D'autre part, les travaux réalisés sur les artères des souris hétérozygotes pour le gène de l'élastine (ELN+/–), mimant les désordres génétiques rencontrés dans la SVAS et le SW, ont apporté d'autres éléments de compréhension du rôle de la quantité d'élastine disponible dans le développement vasculaire (Li *et al.*, 1998b). Ces

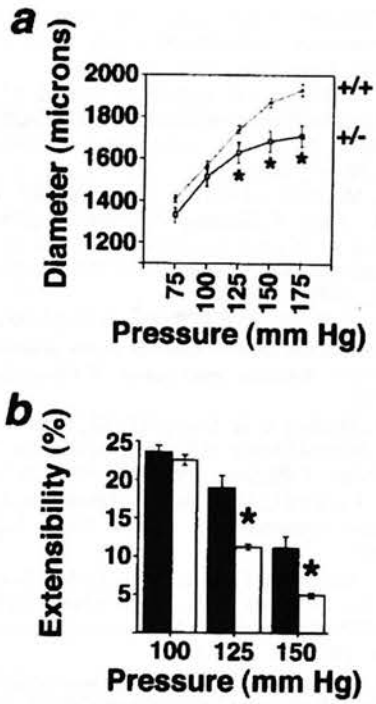

FIG. 2. – Propriétés mécaniques de segments d'aorte ascendante excisés canulés de souris hétérozygotes pour le gène de l'élastine (ELN+/-) et sauvages (ELN+/+). A. Relation pression-diamètre, montrant que le diamètre des artères des souris ELN+/- est identique à celui des souris ELN+/+ pour des pressions intraluminales proches de 75-100 mm Hg, mais qu'il s'accroît moins que celui des souris ELN+/+ pour des pressions plus élevées. Le diamètre aortique des souris ELN+/- présente un maximum (à 175 mm Hg) de l'ordre de 15 % plus faible que celui des souris ELN+/+. B. Extensibilité des mêmes segments aortiques, représentée en pourcentage d'augmentation du diamètre dans un incrément de pression de 50 mm Hg autour d'une pression donnée (c'est à dire plus ou moins 25 mm Hg). L'extensibilité des aortes de souris ELN+/- est sensiblement plus faible que celle des souris ELN+/+ pour des pressions intraluminales égales ou supérieures à 125 mm Hg. * indique une différence significative ($P < 0,05$) par rapport aux valeurs correspondantes pour les souris sauvages. Tiré de Novel arterial pathology in mice and humans hemizygous for elastin. Journal of Clinical Investigation, 102 : 1783-1787, 1998 par Li D. Y., Faury G., Taylor D. G., Davis E.C., Boyle W. A., Mecham R. P., Stenzel P., Boak B. & Keating M. T. Copyright © 1998 Journal of Clinical Investigation. Reproduit avec l'aimable autorisation du Dr. Dean Li et de Journal of Clinical Investigation via le Copyright Clearance Center.

animaux, qui n'ont qu'un allèle fonctionnel du gène de l'élastine, voient en effet la quantité d'élastine présente dans leurs artères être fortement réduite, sans doute par un effet limitant de la production dû à leur hétérozygotie pour ce gène. Les lames élastiques de la paroi aortique de ces animaux sont beaucoup plus fines que dans la paroi des animaux ELN+/+, mais il a été observé que le nombre d'unité lamellaires (constituées d'une couche de CMLV et d'une lame élastique) est plus grand d'environ 30 % pour les aortes ELN+/–. Ce phénomène a sans doute pour origine la nécessité de maintenir la fonctionnalité des artères élastiques qui, sans accroissement compensatoire du nombre de lames élastiques, verraient leurs propriétés mécaniques être fortement altérées par ce déficit en élastine. Il est à noter que l'accroissement du nombre de lames élastiques concentriques est aussi rencontré, sans doute également comme un processus compensatoire, dans les aortes de patients atteints de SVAS (+150 % du nombre de lames). Cependant, les souris ELN+/– ne présentent pas d'oblitération luminale due à une prolifération sous-endothéliale des CMLV, telle que celle rencontrée chez les patients humains atteints de SASV ou de WS. On ne trouve en effet ce type de prolifération et d'oblitération que dans les artères des souris ELN-/-, les contraintes mécaniques moins importantes trouvées dans les artères des souris pouvant expliquer cette divergence et rendant sans doute nécessaire une décroissance extrême du taux d'élastine (comme dans les souris ELN-/-) pour entraîner les mêmes conséquences que chez l'Homme. En raison des modifications structurales observées dans les artères ELN+/–, les études biomécaniques qui ont été réalisées sur les artères élastiques canulées *ex-vivo* ont montré que le diamètre et les propriétés mécaniques (extensibilité) des aortes ELN+/– sont proches, ou identiques, de celles des aortes ELN+/+ dans la zone de pression physiologique, alors que ces paramètres divergent à haute pression intraluminale. En particulier, le diamètre et l'extensibilité des aortes ELN+/– sont sensiblement plus faible que ceux des aortes ELN+/+ pour des pressions intraluminales élevées (Fig. 2), indiquant une rigidité accrue des artères ELN+/- à haute pression (Li *et al.*, 1998b), le diamètre à très faible pression semblant lui aussi diverger entre ces deux types de souris (Faury *et al.*, 1999).

L'ensemble de ces travaux démontre l'importance capitale de l'élastine dans le développement artériel. L'absence d'élastine, outre son aspect létal, induit une modification majeure de la régulation proliférative et migratoire des CMLV, conduisant à penser que l'élastine est un déterminant majeur du contrôle développemental du comportement des cellules vasculaires. Une diminution moins importante de la quantité d'élastine peut entraîner un remodelage vasculaire tendant au maintien des propriétés mécaniques des artères, tant que cela reste possible, mettant en jeu une interrégulation entre la synthèse d'élastine et la prolifération des CMLV. Ces résultats vont sans doute permettre de mieux comprendre dans l'avenir les enjeux développementaux liés à l'élastine ainsi que la pathogénie des maladies du type de la SASV et du SW, pouvant conduire à terme à une mise en œuvre de traitements cliniques nouveaux de ces maladies ou d'autres dysfonctions musculaires héritées.

BIBLIOGRAPHIE

Curran M., Atkinson D., Ewart A., Morris C., Leppert M. & Keating M.T., The elastin gene is disrupted by a translocation associated with supravavular aortic stenosis. *Cell*, 1993, *73*, 159-168.

Davison I. G., Wright G. M. & DeMont M. E., The structure and physical properties of invertebrate and primitive vertebrate arteries. *J. Exp. Biol.*, 1995, *198*, 2185-2196.

Ewart A., Jin W., Atkinson D., Morris C. & Keating, M.T., Supravalvular aortic stenosis associated with a deletion disrupting the elastin gene. *J. Clin. Invest.*, 1994, *93*, 1071-1077.

Ewart A. K., Morris C. A., Atkinson D., Jin W., Sternes K., Spallone P., Stock A.D., Leppert M. & Keating M.T. (b), Hemizygosity at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nat. Genet.*, 1993, *5*, 11-16.

Ewart A., Morris C., Ensing G., Loker J., Moore C., Leppert M. & Keating, M. T. (a), A human vascular disease, supravalvular aortic stenosis, maps to chromosomes 7. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, *90*, 3226-3230.

Faury G., Garnier S., Weiss A.S., Wallach J., Fülöp T. Jr, Jacob M. P., Mecham R. P., Robert L. & Verdetti J. (b), Action of tropoelastin and synthetic elastin sequences on vascular tone and on free Ca2+ level in human vascular endothelial cells. *Circ. Res.*, *82* : 328-336, 1998.

Faury G., Maher G.M., Li D.Y., Keating M.T., Mecham R.P. & Boyle W.A. Relation between outer and luminal diameter in cannulated arteries. *Am. J. Physiol.*, 1999, *277*, H1745-H1753.

Faury G., Ristori M. T., Verdetti J., Jacob M. P. & Robert L., Rôle du récepteur de l'élastine-laminine dans la vasorégulation. *C. R. Acad. Sci. III*, 1994, *317*, 807-811.

Faury G., Usson Y., Robert-Nicoud M., Robert L. & Verdetti J. (a), Nuclear and cytoplasmic free calcium level changes induced by elastin peptides in human endothelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, *95*, 2967-2972.

Fülöp T. Jr., Wei S. M., Robert L. & Jacob M. P., Determination of elastin peptides in normal and arteriosclerotic human sera by ELISA. *Clin. Physiol. Biochem.*,1990, *8*, 273-282.

Jacob M. P., Fülöp T. Jr, Foris G. & Robert L., Effect of elastin peptides on ion fluxes in mononuclear cells, fibroblasts, and smooth muscle cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1987, *84*, 995-999.

Hinek A., Mecham R. P., Keeley F. & Rabinovitch M., Impaired elastin fiber assembly related to reduced 67-kD elastin-binding protein in fetal lamb ductus arteriosus and in cultured aortic smooth muscle cells treated with chondroitin sulfate. *J. Clin. Invest.*, 1991, *88*, 2083-2094.

Hinek A., Boyle J. & Rabinovitch M., Vascular smooth muscle cell detachment from elastin and migration through elastic laminae is promoted by chondroitin sulfate-induced "shedding' of the 67-kDa cell surface elastin binding protein. *Exp. Cell Res.*, 1992, *203*, 344-353.

Hornebeck W., Tixier J. M. & Robert L., Inducible adhesion of mesenchymal cells to elastic fibers: elastonectin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1986, *83*, 5517-5520.

Kucich U., Christner P., Lippmann M., Fein A., Goldberg A., Kimbel P., Weinbaum G. & Rosenbloom J. Immunologic measurement of elastin-derived peptides in human serum. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1983, *127*, S28-S30.

Li D. Y., Brooke B., Davis E. C., Mecham R. P., Sorensen L. K., Boak B. B., Eichwald E. & Keating M. T. (a), Elastin is an essential determinant of arterial morphogenesis. *Nature*, 1998, *393*, 276-280.

Li D. Y., Faury G., Taylor D. G., Davis E. C., Boyle W. A., Mecham R. P., Stenzel P., Boak B. & Keating M. T. (b), Novel arterial pathology in mice and humans hemizygous for elastin. *J. Clin. Invest.*, 1998, *102*, 1783-1787.

Li D. Y., Toland A. E., Boak B. B., Atkinson D. L. & Keating M. T., Familial and *de novo* mutations in the elastin gene cause an obstructive vascular disease. *SVAS*, submitted, 1996.

Lillie M. A., David G. J. & Gosline J. M., Mechanical role of elastin-associated microfibrils in pig aortic elastic tissue. *Connect. Tissue Res.*, 1998, *37*, 121-141.

Lograno M. D., Bisaccia F., Ostuni A., Daniele E. & Tamburro A. M., Identification of elastin peptides with vasorelaxant activity on rat thoracic aorta. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 1998, *30*, 497-503.

Lowery M., Morris C., Ewart A., Brothman L., Zhu X., Leonard C., Carey J., Keating M. & Brothman A., Strong correlation of elastin deletions, detected by FISH, with Williams syndrome: Evaluation of 235 patients. *Am. J. Hum. Genet.*, 1995, *57*, 49-53.

McConnell C. J., DeMont M. E. & Wright G. M., Microfibrils provide non-linear elastic behavior in the abdominal artery of the lobster *Homarus americanus*. *J. Physiol.*, 1997, *499.2*, 513-526.

Morris C. A., Demsey S. A. Leonard C. O., Dilts C. & Blackburn B. L., Natural history of Williams syndrome: physical characteristics. *J. Pediatr.*, 1988, *113*, 318-326.

Morris C. A., Leonard C. O., Dilts C. & Demsey S. A., Adults with Williams syndrome. *Am. J. Med. Genet. Suppl.*, 1990, *6*, 102-107.

Nickerson E., Greenberg F., Keating M. T., McCaskill C. & Shaffer L. G., Deletions of the elastin gene at 7q11.23 occur in about 905 of patients with Williams syndrome. *Am. J. Hum. Genet.*, 1995, *56*, 1156-1161.

Noonan J. A., Syndromes associated with cardiac defects, in Eagle MA (ed): *Pediatric Cardiovascular Disease*. Philadelphia, FA Davis Co. *108*, 1991.

Olson T. M., Michels V. V., Urban Z., Csiszar K., Christiano A. M., Driscoll D. J., Feldt R. H., Boyd C. D. & Thibodeau S. N., A 30kb deletion within the elastin gene results in familial supravalvular aortic stenosis. *Hum. Mol. Genet.*, 1995, *4*, 1677-1679.

Perou M., Congenital supravalvular aortic stenosis. *Arch. Path.*, 1961, *71*, 113-126.

Ramirez F., Pereira L., Zhang H. & Lee B., The fibrillin-Marfan syndrome connection. *BioEssays*, 1993, *15*, 589-594

Stehbens W. E., Atherosclerosis and degeneration diseases of blood vessels, in Westerehbens, J.T. Lie (ed): *Vascular Pathology*. New York: Chapman and Hall Medical 175-269, 1995.

Tedgui A. & Lévy B., *Biologie de la paroi artérielle. Aspects normaux et pathologiques*. Masson, Paris, 1993.

Wachi H., Seyama Y, Yamashita S, Suganami H, Uemura Y, Okamoto K, Yamada H & Tajima S., Stimulation of cell proliferation and autoregulation of elastin expression by elastin peptide VPGVG in cultured chick vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett.*, 1995, *368*, 215-219.

Wu Y. Q., Sutton V. R., Nickerson E., Lupski J. R., Potocki L., Korenberg J. R., Greenberg F., Tassabehji M. & Shaffer L. G., Delineation of the common critical region in Williams syndrome and clinical correlation of growth, heart defects, ethnicity and parental origin. *Am. J. Med. Genet.*, 1998, *78*, 82-89.

Yamamoto M., Yamamoto K. & Noumura T., Type I collagen promotes modulation of cultured rabbit arterial smooth muscle cells from a contractile to a synthetic phenotype. *Exp. Cell Res.*, 1993, *204*, 121-129.