

Rôle de l'élastine et des microfibrilles de la paroi artérielle au cours du développement et du vieillissement : complémentarité ou opposition ?

Wassim Fhayli¹, Zeinab Ghandour¹, Boubacar Mariko², Mylène Pezet³ et Gilles Faury¹

¹ Laboratoire Hypoxie : Physiopathologie Cardiovasculaire et Respiratoire (HP2), INSERM U 1042, Université Joseph Fourier, Bâtiment Jean Roget, Facultés de Médecine et de Pharmacie, Domaine de La Merci, 38706 La Tronche, France

² Centre de Recherche Cardiovasculaire, Hôpital Européen Georges Pompidou, Université Paris Descartes, INSERM U970, 56 rue Leblanc, 75015 Paris, France

³ Institut Albert Bonniot, Université Joseph Fourier-INSERM U823, Rond-point de la Chantourne, 38706 La Tronche, France

Auteur correspondant : Gilles Faury, Gilles.Faury@ujf-grenoble.fr

Reçu le 24 janvier 2012

Résumé – Les grosses artères permettent au système vasculaire d'être plus qu'une simple voie de circulation du sang dans l'organisme. Les fibres élastiques présentes dans la paroi de ces vaisseaux rendent ceux-ci élastiques et permettent le lissage de la pression et du flux sanguins très discontinus délivrés par le cœur. Cette fonction est impérative pour permettre une hémodynamique correcte. Les fibres élastiques sont constituées d'élastine et de microfibrilles riches en fibrillines qui procurent aux artères leurs propriétés élastiques et qui sont aussi des signaux pouvant se fixer à des récepteurs membranaires relativement spécifiques. Cette double fonction mécanique et de signalisation met les fibres élastiques à la croisée des processus de développement et de vieillissement prenant place dans les vaisseaux sanguins. Une altération de la fonction des gènes de l'élastine ou des fibrillines conduit à des pathologies génétiques lourdes affectant le système cardiovasculaire, comme la sténose aortique supra-avalvulaire, ou le syndrome de Williams-Beuren, dans lesquels le déficit de production d'élastine induit des sténoses aortiques, ou le syndrome de Marfan, au cours duquel le déficit de production de fibrilline-1 provoque au contraire l'apparition d'anévrismes aortiques. Des modèles de souris génétiquement modifiées de ces maladies ont permis de mieux comprendre la pathogenèse de ces syndromes. En particulier, il a été montré que les rôles fonctionnels et morphogénétiques de l'élastine et de la fibrilline-1 peuvent s'additionner et donc être complémentaires par certains aspects, alors qu'ils peuvent s'opposer dans d'autres situations. Aussi, il est maintenant avéré que des modifications précoces de la disponibilité en élastine ou fibrilline-1 peuvent altérer la fonction de signalisation normale de ces protéines et conduire à long terme à des modifications de la physiologie vasculaire et des processus de vieillissement.

Mots clés : Élastine / microfibrilles / fibrillines / développement et vieillissement artériels / pathologies génétiques

Abstract – Elastin and microfibrils in vascular development and ageing: complementary or opposite roles?

Large arteries allow the vascular system to be more than a simple route in which the blood circulates within the organism. The elastic fibers present in the wall endow these vessels with elasticity and are responsible for the smoothing of the blood pressure and flow, which are delivered discontinuously by the heart. This function is very important to ensure appropriate hemodynamics. Elastic fibers are composed of elastin (90%) and fibrillin-rich microfibrils (10%) which provide the vessels with elasticity and are also signals able to bind to relatively specific cell membrane receptors. Stimulation of the high affinity elastin

receptor by elastin peptides or tropoelastin – the elastin precursor – triggers an increase in intracellular free calcium in vascular cells, especially endothelial cells, associated with attachment, migration or proliferation. Similar effects of the stimulation of endothelial cells by microfibrils or fibrillin-1 fragments, which bind to integrins, have been demonstrated. This dual function – mechanical and in signaling – makes the elastic fibers an important actor of the development and ageing processes taking place in blood vessels. An alteration of the elastin (*Eln*) or fibrillin (*Fbn*) gene products leads to severe genetic pathologies of the cardiovascular system, such as supravalvular aortic stenosis, or Williams Beuren syndrome – in which elastin deficiency induces aortic stenoses – or Marfan syndrome, in which on the contrary fibrillin-1 deficiency promotes the appearance of aortic aneurysms. Genetically-engineered mouse models of these pathologies (such as *Eln*^{+/-} mice and *Fbn-1*^{+ /mgΔ} mice, *Eln*^{+/-}*Fbn-1*^{+/-} mice) have permitted a better understanding of the pathogenesis of these syndromes. In particular, it has been shown that elastin and fibrillin-1 roles can be complementary in some aspects, while they can be opposed in some other situations. For instance, the double heterozygosity in elastin and fibrillin-1 leads to increased arterial wall stress – compared to the level induced by one of these two deficiencies alone – while the decrease in diameter induced by *Eln* deficiency is partly compensated by an additional deficiency in *Fbn-1*. Also, it is now clear that early modifications of elastin or fibrillin-1 availability can alter the normal signaling action of these proteins and lead to long term modifications of the vascular physiology and ageing processes.

Key words: Elastin / microfibrils / fibrillins / vascular development and ageing / genetic pathologies

Abréviations

CMLV, cellule musculaire lisse vasculaire
 EBP, *elastin-binding protein*
Eln, gène de l'élastine
Fbn, gène de la fibrilline
 HUVEC, cellule endothéliale de la veine ombilicale humaine
 LTBP 1-4, protéines de liaison au TGF-β
 MAGP-1 et 2, glycoprotéines associées aux microfibrilles
 MEC, matrice extracellulaire
 MMP, métalloprotéinases matricielles
 MT1-MMP, *membrane-type 1-MMP*
 SASV, sténose aortique supravalvulaire
 SWB, syndrome de Williams-Beuren

De façon similaire à un réseau de communication, le système vasculaire assure à la totalité des cellules de l'organisme une fourniture en substances vitales et l'élimination des déchets métaboliques. Le sang est éjecté du cœur et circule consécutivement à travers différents types de vaisseaux sanguins. Du côté proximal se trouvent les gros troncs artériels élastiques, puis distalement apparaissent ensuite les artères musculaires et les artéioles, les capillaires et les veines. Outre leur fonction de distribution commune à tous les vaisseaux du système artériel, les artères élastiques – telles que l'aorte ascendante, ses principales branches et l'artère pulmonaire – exercent une fonction supplémentaire majeure. Les propriétés élastiques de leur paroi

confèrent à ces artères une capacité d'amortissement des fortes fluctuations de pression et de débit générés par le cycle cardiaque (120 mmHg en systole/80 mmHg en diastole dans l'aorte, contre 120/5 mmHg dans le ventricule gauche, chez l'Homme). En effet, au cours de la systole, les parois élastiques des gros troncs artériels se distendent sous l'effet de l'éjection d'un volume sanguin, générée sous haute pression, et emmagasinent alors de l'énergie qui est restituée lors du retour passif à leurs dimensions diastoliques. Le volume de sang présent dans la lumière est alors compressé par les artères élastiques et poussé en aval pendant la diastole, ce qui permet une continuité du flux même lorsque le cœur ne propulse plus le sang. Ce phénomène d'amortissement connu sous le nom d'effet « *Windkessel* » permet donc de maintenir une pression et un débit sanguin relativement élevés pendant la diastole, transformant progressivement le débit sanguin pulsatile éjecté depuis le ventricule gauche en un flux plus continu et de pression moins fluctuante dans les artères périphériques à destination des organes irrigués (Tedgui & Lévy, 1997 ; Faury, 2001a ; Safar & Boudier, 2005). Ce sont les fibres élastiques, constituants de la matrice extracellulaire (MEC), qui confèrent aux tissus extensibles tels que les vaisseaux sanguins, leurs propriétés élastiques. Elles sont principalement constituées d'élastine (90 %) et de microfibrilles (10 %) (Rosenbloom *et al.*, 1993 ; Kielty *et al.*, 2002a,b). D'autre part, si la MEC, y compris les fibres élastiques, assure un support structural majeur, garant de l'intégrité physique du système vasculaire, elle est également impliquée dans des processus

de signalisation cellulaire, régulant l'assemblage et l'homéostasie du système vasculaire par le biais des interactions cellules-matrice.

Structure-fonction dans la paroi artérielle : le système composite fibres élastiques/collagène

Les vaisseaux sanguins ont des propriétés élastiques non linéaires, c'est-à-dire qu'ils deviennent plus rigides lorsqu'ils se distendent. Ces propriétés très importantes pour la fonction des grosses artères sont dues à la mise en jeu concomitante des fibres élastiques, l'élastine surtout, mais aussi partiellement des microfibrilles (Lillie *et al.*, 1998) et des collagènes qui sont les principaux constituants respectivement de la *media* et l'adventice. La contribution de l'élastine et des collagènes dans l'élasticité non linéaire des artères a été mise en évidence par Roach & Burton (1957), qui ont montré que la rigidité initiale (à faible extension) de la paroi artérielle correspond à l'élasticité de l'élastine, alors que la rigidité plus forte pour des extensions plus élevées représente la contribution des fibres de collagènes qui se tendent progressivement et limitent l'extension du vaisseau. Les fibres élastiques peuvent être étirées jusqu'à une taille plusieurs fois égale à leur longueur initiale avant d'atteindre leur limite d'élasticité. Le module d'élasticité de l'élastine est de l'ordre de 300–400 kPa pour 100 % d'élongation : l'élastine est six fois plus extensible que le caoutchouc. Elle doit ses propriétés élastiques à la réticulation et à sa composition en résidus hydrophobes qui représentent près de 45 % de ses acides aminés (50 % de valine, 30 % de glycine, alanine et proline) (Rosenbloom *et al.*, 1993). L'élastine est présente en très grande quantité dans les artères élastiques (plus de 50 % du poids sec dans l'aorte) et constitue le principal composant des lames élastiques dans les vaisseaux sanguins. Les collagènes sont, contrairement à l'élastine, très peu extensibles (10 % d'extension au maximum) avec un module élastique de 1 GPa, plusieurs centaines de fois plus élevé que celui de l'élastine. Le rapport élastine/collagènes est un indicateur de l'élasticité d'un vaisseau sanguin. Plus ce rapport est élevé, plus le vaisseau est extensible.

Enfin, il a longtemps été supposé que les microfibrilles servaient uniquement d'échafaudage ou de trame pour l'assemblage de l'élastine. Cependant, les microfibrilles riches en fibrillines sont présentes dans la paroi des artères d'invertébrés – dépourvus d'élastine – et de vertébrés aux côtés de cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV) et de fibroblastes, et participent aussi aux propriétés mécaniques, grâce à leur capacité

à s'étirer de manière réversible en faisant passer leur périodicité de 56 à 160 nm (Gibbons & Shadwick, 1989 ; Davison *et al.*, 1995 ; McConnell *et al.*, 1997 ; Lillie *et al.*, 1998 ; Faury, 2001b ; Kielty *et al.*, 2002a,b ; Sherratt *et al.*, 2003 ; Wang *et al.*, 2009).

Les fibres élastiques et leurs composants

Les fibres élastiques sont les principaux composants de la matrice extracellulaire artérielle. Elles confèrent leurs propriétés élastiques aux tissus extensibles comme la peau, le poumon et les vaisseaux sanguins. L'architecture des fibres élastiques matures est complexe et hautement spécifique du tissu. Dans l'aorte et les grosses artères par exemple, les fibres élastiques forment des lames concentriques séparées par des cellules musculaires lisses. Dans le poumon, elles sont présentes sous forme de fibres fines avec de nombreuses ramifications à travers l'arbre respiratoire. Dans le derme de la peau, les fibres élastiques sont plus épaisses et disposées de manière horizontale (Kielty *et al.*, 2002b). Les fibres élastiques sont constituées d'élastine (90 %), qui constitue le cœur des fibres élastiques dans les tissus adultes, et de microfibrilles (10 %) qui sont des complexes macromoléculaires (avec une vingtaine de composants) et qui sont localisées à la surface des fibres élastiques dans les tissus adultes. De nombreuses autres protéines s'associent à l'élastine et aux microfibrilles et sont classées en plusieurs catégories selon leur localisation dans les fibres élastiques.

L'élastine

Chez les vertébrés, l'élastine est le principal composant des fibres élastiques, conférant aux tissus soumis à des étirements leurs propriétés élastiques. Elle est présente dans des proportions dépassant souvent la moitié du poids du tissu sec. Elle représente plus de 57 % du poids sec de l'aorte ascendante, 50 % des ligaments élastiques, 7 % du poumon et 5 % de la peau (Wise & Weiss, 2009). L'élastine est synthétisée sous forme d'un précurseur, la tropoélastine, qui va s'assembler pour donner naissance au biopolymère extrêmement insoluble et durable qu'est l'élastine. La tropoélastine est codée par un seul gène situé sur le chromosome 7q11.23 chez l'Homme et sur le chromosome 5 chez la souris (Fazio *et al.*, 1991).

Les microfibrilles

Les microfibrilles sont des complexes protéiques de 10–12 nm de diamètre composés d'au moins 17 molécules

(Kielty *et al.*, 2002b) et ont un aspect en collier de perles avec une périodicité de ~56 nm lorsqu'elles ne sont soumises à aucun étirement (Sherratt *et al.*, 2001). Les fibrillines 1 et 2 sont les principaux composants des microfibrilles mais d'autres protéines associées aux microfibrilles ont été décrites, dont les mieux caractérisées sont les glycoprotéines associées aux microfibrilles (MAGP-1 et 2), les protéines de liaison au TGF- β latent (LTBP 1-4) et les protéines de la famille des fibulines (Sakai *et al.*, 1986 ; Lee *et al.*, 1991 ; Corson *et al.*, 2004 ; Kielty, 2006 ; Weigenseil & Mecham, 2007). Les fibrillines 1 et 2 sont des glycoprotéines de grande taille (~350 kDa) dont les gènes sont situés respectivement sur les chromosomes 15 et 5 chez l'Homme, 2 et 18 chez la souris (Lee *et al.*, 1991 ; Pereira *et al.*, 1993 ; Zhang *et al.*, 1994 ; Kielty *et al.*, 2002b ; Hubmacher *et al.*, 2006), alors que le gène de la fibrilline-3, absent chez les rongeurs, est situé sur le chromosome 19 chez l'Homme (Corson *et al.*, 2004). Les fibrillines ont aussi un rôle majeur dans la liaison et la séquestration des facteurs de croissance comme le TGF- β 1 (Neptune *et al.*, 2003 ; Chaudhry *et al.*, 2007) et la BMP-7 (Arteaga-Solis *et al.*, 2001 ; Gregory *et al.*, 2005) dans la matrice extracellulaire.

Régulation de la fonction cellulaire : fibres élastiques et signalisation cellulaire

Outre leur rôle dans la mécanique tissulaire, les fibres élastiques, à l'instar d'autres composants de la matrice extracellulaire comme le collagène, ont aussi des fonctions dans la signalisation cellulaire. Certains composants des fibres élastiques ont montré clairement des interactions avec des cellules, se traduisant par des messages intracellulaires qui aboutissent à des modulations de leurs fonctions. En particulier, lors du développement vasculaire, comme dans les autres organes, ces interactions sont importantes dans la morphogénèse. De même, au cours du vieillissement ou dans certaines situations pathologiques, les fibres élastiques sont clivées par des protéases, ce qui libère des fragments de composants de fibres élastiques capables d'interagir avec les cellules et de moduler leurs fonctions.

Fonctions biologiques de l'élastine

L'élastine peut réguler l'activité de divers types cellulaires (Faury, 1998 ; Fulop *et al.*, 1998, 2001 ; Duca *et al.*, 2004) et l'identification de récepteurs à l'origine de la signalisation initiée par l'élastine a été le sujet de nombreuses études. Trois protéines de structure et fonction différentes, capables de se lier à l'élastine, ont été purifiées et décrites. Une protéine de 59 kDa liant

l'hexa-peptide dérivé de l'élastine VGVAPG (Blood *et al.*, 1988), l'élastonectine, une glycoprotéine membranaire de 120 kDa (Hornebeck *et al.*, 1986), un récepteur membranaire tri-unitaire comprenant une sous-unité de 67 kDa capable de lier des peptides d'élastine et la tropoélastine, aussi nommée *elastin-binding protein* (EBP) (Mecham *et al.*, 1989 ; Hinek, 1994a,b), et enfin l'intégrine α V β 3 (Rodgers & Weiss, 2004 ; Bax *et al.*, 2009).

Des résultats *in vitro* ont suggéré que l'EBP intervient au cours de l'élastogénèse et module les effets de l'élastine sur la signalisation dans divers types cellulaires ; cependant les études *in vivo* n'avaient alors pas confirmé son rôle. Or, l'EBP a été impliquée dans la prolifération anormale des fibroblastes dans une pathologie humaine, le syndrome de Costello (Hinek *et al.*, 2000). *In vitro*, l'élastine fibreuse est aussi capable par rétroaction négative de réguler le taux de prolifération des CMLV, proportionnellement à la quantité d'élastine présente dans le milieu (Urban *et al.*, 2002). Certains peptides d'élastine circulants sont également capables de déclencher un chimiotactisme envers les cellules endothéliales (Long *et al.*, 1989). La tropoélastine est aussi directement impliquée dans la régulation de l'état contractile des CMLV par son action sur l'organisation de leurs myofibrilles, *via* un effet activateur sur la polymérisation de l'actine (Karnik *et al.*, 2003). D'autre part, de même que la tropoélastine ou l'élastine fibreuse, les peptides d'élastine sont capables de réguler la prolifération et la migration des CMLV (Ooyama *et al.*, 1987 ; Wachi *et al.*, 1995 ; Spofford & Chilian, 2001). Les peptides issus de la dégradation de l'élastine activent le métabolisme calcique des cellules mésenchymateuses (Jacob *et al.*, 1987). Sur les cellules endothéliales, après fixation des peptides d'élastine *via* la séquence VGVAPG et la mise en jeu de la protéine EBP, il a été montré que l'augmentation du calcium intracellulaire active la production de monoxyde d'azote (NO), qui diffuse vers les CMLV et provoque ainsi une vaso-relaxation dépendante de l'âge (Faury *et al.*, 1994, 1995, 1997, 1998b,c). Le NO induit *via* l'activation de la voie PI3-kinase/Akt/NO synthase provoque alors la synthèse et l'activation de MT1-MMP (Membrane-type 1 MMP) par la voie NO/cGMP/Erk1/2 (Fahem *et al.*, 2008). La tropoélastine exerce également la même action vaso-relaxante que les peptides d'élastine (Faury *et al.*, 1998). Les peptides d'élastine augmentent aussi la survie des cellules endothéliales, la migration cellulaire, l'expression et l'activation de ERK1/2 et des proMMP2 et proMT1-MMP *via* la voie PI3K/Akt, des activités sialidases, et activent l'angiogénèse *in vivo* et *in vitro* (Robinet *et al.*, 2005 ; Duca *et al.* 2005, 2007).

Rôle de la fibrilline-1

Les fragments recombinants de fibrilline-1 contenant le motif RGD interagissent avec les récepteurs de type intégrine ($\alpha 5\beta 1$, $\alpha V\beta 3$, $\alpha V\beta 6$) sur plusieurs types cellulaires incluant les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses et les fibroblastes (Pfaff *et al.*, 1996 ; Sakamoto *et al.*, 1996 ; Bax *et al.*, 2003, 2007 ; Porst *et al.*, 2006 ; Williamson *et al.*, 2007). Les intégrines sont des récepteurs cellulaires qui sont importants dans plusieurs fonctions cellulaires dont l'adhérence, la migration et la prolifération. Les intégrines jouent aussi un rôle critique dans la morphogénèse vasculaire (Stupack & Chersesh, 2004). Ces fragments recombinants sont impliqués dans l'adhérence et la migration des fibroblastes et des cellules mésangiales *in vitro* (Pfaff *et al.*, 1996 ; Sakamoto *et al.*, 1996 ; Bax *et al.*, 2003, 2007 ; Porst *et al.*, 2006 ; Williamson *et al.*, 2007), et augmentent aussi l'expression et la production de MMP-1 et MMP-3 (Booms *et al.*, 2005). D'autres fragments de fibrilline-1, ne contenant pas le motif RGD, se sont aussi avérés nécessaires pour la signalisation cellulaire. Notamment, les fragments contenant le motif GxxPG, qui est une séquence de reconnaissance de l'EBP (*Elastin Binding Protein*), ont montré des propriétés chimiotactiques envers les macrophages, comparables à celles des fragments de dégradation de l'élastine (Guo *et al.*, 2006). Ces fragments augmentent aussi la production de MMP-1 par des fibroblastes humains (Booms *et al.*, 2006). Les microfibrilles, par l'intermédiaire de la fibrilline-1 entre autres, séquestrent les facteurs de croissance comme le TGF- β . Des fragments de fibrilline-1 contenant la séquence codée par les exons 44–49 (PF10 et PF11) régulent la biodisponibilité du TGF- $\beta 1$ et activent le TGF- β qui est aussi un des éléments clés dans la pathogénèse du syndrome de Marfan, surtout au niveau pulmonaire (Neptune *et al.*, 2003).

La fibrilline-1 est un signal déterminant dans la morphogénèse artérielle. La déficience en fibrilline-1 empêche la maturation de la paroi aortique, en inhibant la différenciation des cellules musculaires lisses, phénomène observé dans la paroi aortique des souris *Fbn-1*^{-/-} (Carta *et al.*, 2006). Ces effets pourraient résulter d'un défaut de signalisation normale des microfibrilles. En effet, nous avons montré que les microfibrilles aortiques, tout comme les peptides d'élastine, déclenchent une signalisation dans les cellules endothéliales en augmentant le niveau de calcium libre intracellulaire au moins en partie par l'intermédiaire de la fibrilline-1, dont un fragment (PF14) induit une signalisation calcique médiée par $\alpha V\beta 3$ et $\alpha 5\beta 1$ dans les cellules endothéliales, parallèlement à une activation de

la prolifération, de la migration et de l'adhésion de ces cellules (Mariko *et al.*, 2010).

Rôle des autres composants des microfibrilles

De manière générale, les microfibrilles interagissent *in vitro* avec plusieurs types cellulaires, incluant les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses (Bax *et al.*, 2003) et sont les médiateurs de l'adhérence de ces cellules. Aussi, les microfibrilles isolées induisent *in vitro* une stimulation de la signalisation calcique dans les cellules endothéliales (Mariko *et al.*, 2010). Plusieurs composants des microfibrilles contenant le motif RGD, comme les fibrillines, la fibuline-5 et la MAGP-2, interagissent aussi avec les cellules par l'intermédiaire des intégrines. La fibuline-5 interagit avec les cellules endothéliales humaines (HUVECs) de manière dépendante de la séquence RGD (Nakamura *et al.*, 2002). Elle annule la capacité des cellules endothéliales à effectuer le bourgeonnement angiogénique (*sprouting*) sous l'effet du VEGF, en inhibant leur prolifération et l'invasion dans une matrice de Matrigel (Albig & Schiemann, 2004). MAGP-2 qui, contrairement à son homologue MAGP-1, contient un domaine RGD, interagit fortement avec plusieurs types cellulaires (fibroblastes, chondrocytes, ostéoblastes, cellules endothéliales et cellules musculaires lisses) *via* l'intégrine $\alpha V\beta 3$. Elle intervient dans le processus d'étalement de toutes ces cellules à l'exception des cellules endothéliales (Gibson *et al.*, 1999). LTBP-1 interagit avec les cellules musculaires lisses de rats diabétiques *via* l'intégrine $\beta 3$ et accélère la migration de ces cellules, ce qui suggère sa contribution à l'épaississement intimal chez ces rats (Kanzaki & Otabe, 2003). LTBP-1 favorise aussi la différenciation des cellules souches embryonnaires en endothélium (Gualandris *et al.*, 2000). La décorine, un petit protéoglycane riche en leucine, inhibe la prolifération et la migration des cellules endothéliales humaines et la formation de structures tubulaires endothéliales *in vitro* (Davies *et al.*, 2001). Le versican, protéoglycane abondant de la paroi de vaisseaux sanguins, augmente la prolifération et la migration des cellules endothéliales, et lie l'intégrine $\beta 1$ (Kenagy *et al.*, 2006).

Altérations génétiques des fibres élastiques, vieillissement et pathologies vasculaires

L'élastogénèse est un processus complexe s'opérant par la succession de multiples étapes hiérarchisées (figure 1). C'est pourquoi des mutations dans des gènes

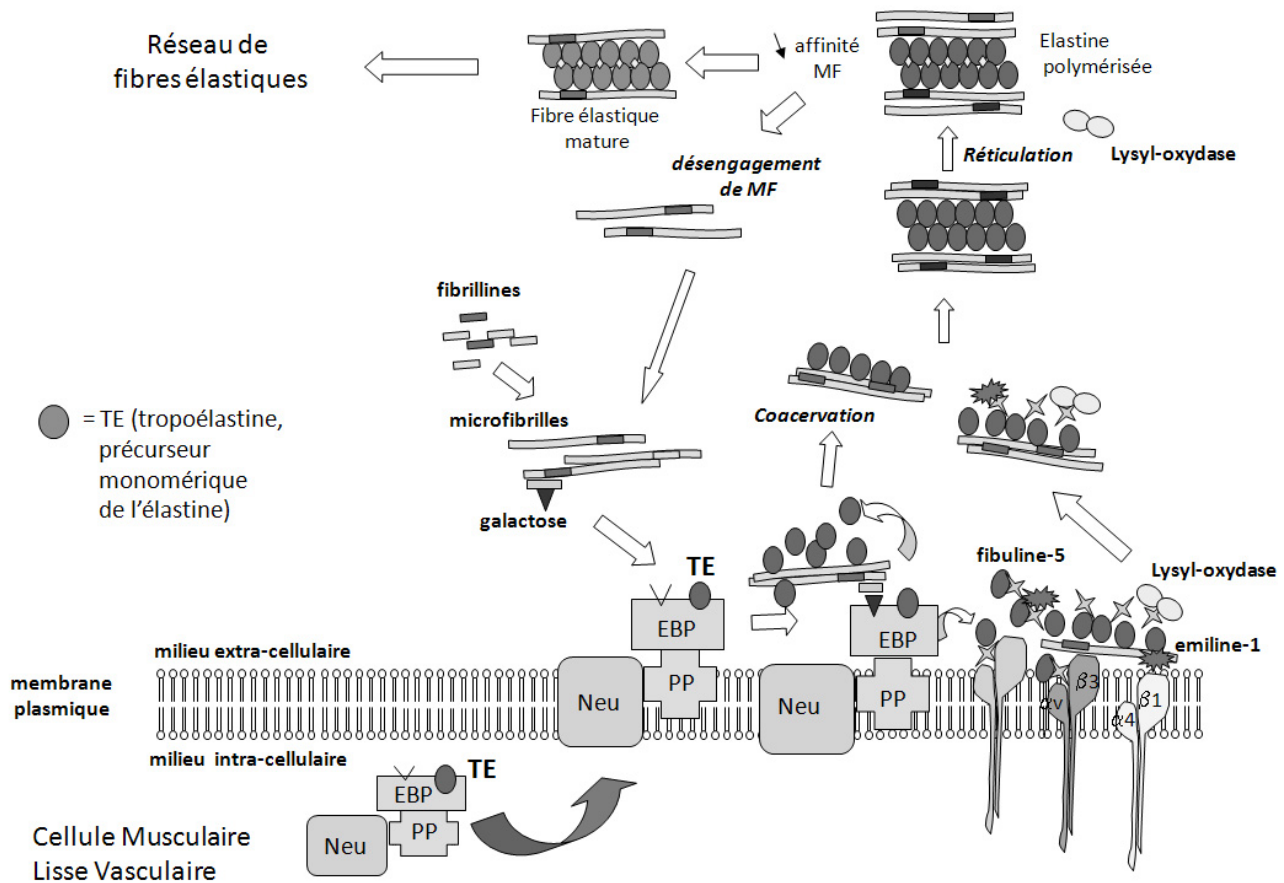


Fig. 1. Assemblage des fibres élastiques au cours du développement. Lire la figure de bas en haut. Les cellules musculaires lisses vasculaires synthétisent la tropoélastine (TE), précurseur de l'élastine, qui est exportée hors de la cellule par une protéine chaperone trimérique (EBP : *elastin binding protein* ; Neu : neuraminidase ; PP : *protective protein*). La TE est assemblée avec les microfibrilles et polymérisée grâce à l'intervention de différents processus et molécules, dont l'établissement de liaisons croisées réalisées par la famille des lysyl-oxydases (LOX). La fibre élastique mature est intégrée dans les tissus, à qui elle procure des propriétés d'élasticité.

impliqués dans la formation des fibres élastiques sont susceptibles de provoquer des pathologies, notamment au niveau cardiovasculaire. Les causes génétiques de l'altération de l'élastogenèse sont multiples. Leur nature et les pathologies associées sont listées ci-dessous :

- Mutations au niveau des fibrillines : des mutations de la fibrilline-1 provoquent le syndrome de Marfan, caractérisé par l'apparition d'anévrismes plus ou moins sévères (Dietz *et al.*, 1991, 2005 ; Robinson & Booms, 2001). Il s'agit d'une pathologie autosomique dominante héritée, qui se traduit au niveau cardiovasculaire par une malformation et une insuffisance cardiaque, ainsi que des anévrismes et dissections aortiques corrélées à une migration et une réduction du nombre de CMLV (Lee *et al.*, 1991 ; Ramirez *et al.*, 1993). Plusieurs hypothèses essaient d'expliquer les causes de cette pathologie : (1) le

modèle dominant négatif, selon lequel la mutation de la fibrilline-1 interfère avec la formation des fibres élastiques et (2) le modèle de l'haplo-insuffisance qui considère que la baisse de la quantité de fibrilline-1 en dessous d'un seuil critique est à l'origine du syndrome de Marfan (Aoyama *et al.*, 1994 ; Eldadah *et al.*, 1995 ; Judge *et al.*, 2004), et (3) un modèle plus récent qui repose sur l'augmentation de la signalisation induite par le TGF- β par suite de la mutation de la fibrilline-1 ou de l'un des récepteurs 1 et 2 du TGF- β (T β R1 et T β R2) (Neptune *et al.*, 2003 ; Stheneur *et al.*, 2008). Des mutations de la fibrilline-2 induisent une arachnodactylie contracturale congénitale (Arteaga-Solis *et al.*, 2001). D'autres fibrillinopathies existent, telles que le syndrome de Shprintzen-Goldberg (Sood *et al.*, 1996 ; Robinson *et al.*, 2006), le syndrome MASS

- (Dietz *et al.*, 1993) ou « *l'Ectopia lentis* » familiale (Ades *et al.*, 2004).
- Défaut d'assemblage des fibres élastiques lié à une forte concentration péricellulaire de glycosaminoglycane (dermatane sulfate, chondroïtine sulfate) : syndrome de Hurler, syndrome de Costello.
 - Sécrétion de tropoélastine mutée, mutations des gènes fibuline-4 et fibuline-5 : *Cutis laxa*.
 - Mutations au niveau du gène de la β -galactosidase induisant un déficit en EBP (récepteur à l'élastine-laminine) : gangliosidose-GM1 et maladie de Morquio B.
 - Déficit de production de tropoélastine : sténose aortique supra- valvulaire (SASV), qui apparaît isolément ou comme un des symptômes du syndrome de Williams-Beuren (SWB). La sténose artérielle est due à une hyperprolifération des CMLV – engendrée par le déficit en élastine – qui augmente le volume de la paroi au détriment de la lumière vasculaire.

La mise en cause des fibrillines

Les mutations dans les gènes de la fibrilline-1 sont associées au syndrome de Marfan (Lee *et al.*, 1991 ; Kielty & Shuttleworth, 1995 ; Robinson & Godfrey, 2000). Les causes principales de morbi-mortalité de ce syndrome sont des atteintes cardiovasculaires caractérisées par des dilatations et des ruptures aortiques de type anévrismales. L'étude de modèles murins déficients en fibrilline-1, qui reproduisent en partie la pathologie humaine, suggère l'importance des microfibrilles dans la structure et l'homéostasie des fibres élastiques plutôt que dans leur assemblage (Pereira *et al.*, 1999). En effet, les CMLV des souris déficientes en fibrilline-1 présentent une transition d'un état contractile quiescent vers un phénotype synthétique prolifératif. Cette manifestation s'accompagne d'une production accrue de MMP qui pourraient être à l'origine de la fragilité de la paroi artérielle (Bunton *et al.*, 2001). Une étude récente suggère que la fibrilline-2 serait impliquée dans les phases initiales de l'assemblage des fibres élastiques, et ce de façon partiellement redondante avec la fibrilline-1, qui pourrait donc compenser le déficit en fibrilline-2, expliquant ainsi l'absence d'atteinte vasculaire (Carta *et al.*, 2006).

La déficience quantitative en fibrilline-1 rend les lames élastiques plus fragiles et donc plus susceptibles de rompre à la suite d'un étirement répétitif qui leur est appliqué dans la paroi aortique. De plus, la déficience quantitative en fibrilline-1 pourrait empêcher une bonne organisation des fibres de collagène par les microfibrilles dans l'adventice, ce qui affaiblit la

capacité de cette tunique à limiter la dilatation maximale de l'aorte. L'aorte serait alors soumise à un stress qui conduirait à la dilatation aortique et au remodelage de la paroi artérielle. L'étirement subi par les cellules musculaires lisses de la paroi et/ou la rupture de l'interaction entre ces cellules et les fibres élastiques pourrait induire un changement de phénotype de ces cellules qui se mettraient à synthétiser les MMPs. Ces dernières pourraient être synthétisées aussi par les cellules monocytaires qui s'infiltreraient dans la *média* comme dans certains cas d'anévrismes (Koch *et al.*, 1990 ; Kuivaniemi *et al.*, 2008).

Le tableau de la pathogénèse du syndrome de Marfan pourrait être complété dans l'avenir par la perturbation de la signalisation induite par la fibrilline-1 dans les cellules endothéliales (Mariko *et al.*, 2010) et musculaires lisses vasculaires.

La mise en cause de l'élastine

La sténose aortique supra- valvulaire (SASV) est une pathologie vasculaire obstructive décrite pour la première fois en 1842 (D'Cruz & Millers, 1964). La SASV peut être sporadique, transmise selon le mode autosomique dominant isolé ou encore se rattacher au syndrome de Williams-Beuren (SWB) (Williams *et al.*, 1961 ; Beuren *et al.*, 1962). Ces deux pathologies génétiques font partie des maladies rares puisque leur incidence a été estimée respectivement à une naissance sur 25 000 pour la SASV (Ewart *et al.*, 1994) et à une naissance sur 20 000 à 50 000 pour le SWB (Duba *et al.*, 2002). Des études de génétique moléculaire menées chez l'Homme ont mis en évidence l'existence d'un lien direct entre des mutations dans un des deux allèles du gène de l'élastine (hétérozygotie) et la survenue de la SASV (Curran *et al.*, 1993 ; Ewart *et al.*, 1993a,b ; Olson *et al.*, 1995). C'est pourquoi l'haplo-insuffisance du gène de l'élastine est, dans la majorité des cas, le mécanisme à l'origine de la SASV non syndromique.

Le SWB est provoqué par la délétion d'une région entière (1,5–2 Mb) sur le chromosome 7q11.23, aboutissant à la perte totale d'un des deux allèles du gène de l'élastine et d'au moins 14 autres gènes avoisinants (Ewart *et al.*, 1993b ; Francke, 1999). Les individus affectés présentent alors une hémizygotie du gène de l'élastine. Si les cellules de patients SASV ne déposent approximativement que 50 % d'élastine, comparative- ment à des cellules normales, celles de patients atteints du SWB n'en déposent que 15 %. Comme son nom l'indique, la SASV est généralement caractérisée par un rétrécissement important de l'aorte ascendante,

juste au-dessus des valves aortiques, ou bien elle est diffuse, avec des sténoses plus ou moins continues le long de l'aorte (Vaideeswar *et al.*, 2001). D'autres artères peuvent également être touchées (Zalstein *et al.*, 1991 ; Eronen *et al.*, 2002).

L'hypertension est fréquente chez les patients SASV et SWB, elle résulte parfois de sténoses de l'artère rénale mais est le plus souvent inexplicée (Eronen *et al.*, 2002 ; Cherniske *et al.*, 2004). La seule stratégie thérapeutique disponible à ce jour est de nature chirurgicale : aortoplastie, endarterectomie, etc. Un suivi médical régulier est indispensable en raison du risque élevé de développer une cardiopathie ou une hypertension artérielle. Si elle n'est pas corrigée, la SASV conduit à une élévation de la pression intracardiaque et à une hypertrophie myocardique, qui peuvent aboutir à une défaillance cardiaque et au décès du patient. De plus la sténose des artères coronaires et cérébrales augmente fortement le risque d'infarctus du myocarde et cérébral (Nakanishi *et al.*, 1996 ; Bonnet *et al.*, 1997).

Les modèles murins de déficit génétique des composants des fibres élastiques

Afin de mieux étudier et comprendre la pathogenèse des maladies précédemment décrites, des modèles expérimentaux ont été générés chez la souris. Nous décrivons ici quelques modèles qui impliquent l'élastine et la fibrilline-1.

Invalidation du gène de l'élastine (*Eln*) chez la souris

Les premières études ont révélé un certain nombre de similitudes avec les caractéristiques des patients : les souris *Eln*^{+/-} présentent à l'âge adulte une forte hypertension (systémique et pulmonaire), une hypertrophie cardiaque ainsi qu'un remodelage de la paroi artérielle caractérisé par une augmentation du nombre de lames élastiques (+38 %) en dépit de la réduction du contenu en élastine (-50 %), la présence de lames élastiques plus fines et plus souvent fragmentées avec des contours irréguliers, et une accumulation sub-endothéliale de matrice extracellulaire se traduisant par une réduction du diamètre interne et une diminution de l'extensibilité de ces artères, malgré l'absence de réelle sténose (Li *et al.*, 1998b ; Faury *et al.*, 1999, 2003 ; Pezet *et al.*, 2008 ; Shifren *et al.*, 2008). Ces résultats suggèrent aussi qu'au cours du développement, les artères des souris *Eln*^{+/-} organisent des unités lamellaires supplémentaires, afin de compenser la perte d'élasticité et de support biomécanique liée au déficit en élastine.

D'autre part, étant donné le rôle structural essentiel accordé jusque-là à l'élastine, l'hypothèse alors émise était qu'une déficience totale en élastine conduirait à une dilatation artérielle, éventuellement jusqu'à la rupture, de façon similaire au phénotype observé dans les mutations du collagène et de la fibrilline-1 (Pereira *et al.*, 1997). En fait, de façon tout à fait inattendue, il a été observé que les souris nouveau-nées totalement déficientes en élastine (*Eln*^{-/-}) mouraient dans les 72 h après la naissance d'occlusion vasculaire causée par une prolifération sous-endothéliale excessive et une accumulation de CMLV (Li *et al.*, 1998a). Le même processus a d'ailleurs été reproduit *in vitro*, sur des explants d'artères de souris *Eln*^{-/-}, indiquant que cette hyperprolifération de CMLV ne résultait pas d'un éventuel stress hémodynamique mais d'un processus de signalisation direct (Li *et al.*, 1998a).

L'élastine est alors apparue comme un élément clé de la régulation de la prolifération, migration et différenciation des CMLV, indispensable à la morphogenèse artérielle et stabilisant la structure de ces vaisseaux. Des expériences *in vitro* ont confirmé par la suite l'effet inhibiteur direct de l'élastine sur la prolifération des CMLV. En effet, des études récentes menées sur des cellules déficientes en élastine (*Eln*^{-/-}), ou provenant de patients SVAS et SWB, ont permis d'élucider en partie la voie de signalisation liée au contrôle de la prolifération des CMLV par l'élastine. Ainsi, des CMLV *Eln*^{-/-} cultivées *in vitro* prolifèrent à un taux deux fois plus élevé que les cellules témoins, ne forment pas d'appareil contractile et présentent un chimiotactisme exagéré vis-à-vis de substances exogènes. Toutes ces caractéristiques de phénotype immature peuvent être annulées par l'addition d'élastine recombinante dans le milieu de culture (Karnik *et al.*, 2003). Il a également été démontré que l'élastine exercerait ses fonctions régulatrices par l'intermédiaire d'une voie de signalisation liée à une protéine G (Urban *et al.*, 2002).

Les souris *Eln*^{+/-} ont par ailleurs permis d'étudier les conséquences du déficit en élastine sur le vieillissement du système cardiovasculaire. Chez la souris, comme chez l'Homme, le vieillissement artériel s'accompagne d'une rigidification et d'une dilatation des gros troncs artériels élastiques, avec un épaississement de l'aorte proximale. Les artères élastiques de souris *Eln*^{+/-}, hypertendues, présentent, comme les artères de souris *Eln*^{+/+}, une dilatation au cours du vieillissement mais, curieusement, leur paroi ne s'épaissit pas. De façon très intéressante, la comparaison des profils d'extensibilité des artères de souris en fonction de l'âge et du génotype a mis en évidence des similitudes entre les artères de souris *Eln*^{+/-} adultes avec celles de souris *Eln*^{+/+} âgées. L'augmentation de la rigidité

artérielle liée au vieillissement résulterait plutôt d'altérations des propriétés mécaniques intrinsèques des fibres élastiques elles-mêmes, donc de la structuration des fibres élastiques et non d'une variation notable du contenu de leurs constituants. Une altération de la fonction endothéliale a aussi été observée chez les souris $Eln^{+/-}$. L'ensemble de ces résultats suggère donc que le déficit en élastine pourrait conduire à un vieillissement prématuré de la paroi artérielle. Enfin, la vasoconstriction médiée par les agonistes α -adrénergiques diminue normalement avec l'âge chez les souris $Eln^{+/+}$, mais pas chez les souris $Eln^{+/-}$, ce qui suggère cette fois que les souris $Eln^{+/-}$ pourraient paradoxalement être aussi protégées contre certains effets normaux du vieillissement. L'ensemble de ces résultats a montré que des variations précoces dans la disponibilité de l'élastine peut conduire, à long terme, à une modification des processus de vieillissement (Pezet *et al.*, 2008).

Invalidation du gène de la fibrilline-1 (*Fbn-1*) chez la souris

Pour comprendre la pathogénèse du syndrome de Marfan, plusieurs modèles de souris portant des mutations dans le gène de la fibrilline-1 ont été créés. Les souris $mg\Delta$ sont générées par délétion des exons 19–24 (remplacés par une cassette NeoR), codant pour les domaines cbEGF8-TB3, dans le gène de la fibrilline-1. Chez l'humain, les mutations dans cette région du gène de la fibrilline-1 sont associées à la forme néonatale du syndrome de Marfan. L'allèle mutant est exprimé à hauteur de seulement 10 % par rapport à l'allèle sauvage chez les souris $Fbn-1^{mg\Delta/mg\Delta}$ (Pereira *et al.*, 1997). On note chez ces souris la présence de fragmentations focales des fibres élastiques et une accumulation de matrice amorphe. Des microfibrilles sont cependant formées malgré la présence de fibrilline mutante. Si les souris hétérozygotes ($Fbn-1^{mg\Delta/+}$) sont viables et fertiles avec peu de différences perceptibles par rapport aux souris sauvages jusqu'à l'âge adulte, les homozygotes ($Fbn-1^{mg\Delta/mg\Delta}$) meurent 2 à 3 semaines après la naissance en moyenne, des suites de dissections anévrismales de l'aorte ascendante. L'incapacité des microfibrilles à soutenir le stress hémodynamique dans l'adventice semble être la cause de la dilatation aortique.

Un autre modèle de souris mutée pour la fibrilline-1 a été accidentellement créé par insertion de la cassette NeoR dans l'intron 18 sans réarrangement de la séquence génique codante (souris mgR). L'allèle mutant est exprimé à hauteur de 15–20 % par rapport

à l'allèle sauvage (Pereira *et al.*, 1999). Les souris hétérozygotes ($Fbn-1^{mgR/+}$) sont viables et ne présentent pas d'anomalies majeures durant leur vie. Les souris homozygotes ($Fbn-1^{mgR/mgR}$) meurent au bout de 3 à 6 mois après la naissance d'insuffisance pulmonaire et vasculaire. Les souris homozygotes présentent des anomalies squelettiques (cyphose, excroissance des côtes). Au niveau vasculaire, ces souris développent une calcification médiale des fibres élastiques à partir de 6 semaines, une hyperplasie intimale typiquement détectable à partir de 9 semaines, et plus tard une inflammation adventitielle. Les zones où surviennent ces événements sont spatialement proches. Une étude biomécanique sur l'aorte de ces souris montre une augmentation de la rigidité vasculaire (Marque *et al.*, 2001). Ces souris montrent aussi, au niveau de l'aorte, des ruptures fréquentes de leurs lames élastiques, qui en devenant plus lisses, perdent leur connexion avec les cellules musculaires lisses (Bunton *et al.*, 2001). Dans l'aorte, les microfibrilles lient les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses adjacentes aux fibres élastiques à travers des structures appelées « filaments de connexion » (Davis *et al.*, 1993, 1994). La perte de ces connexions survient dans l'aorte des souris $Fbn-1^{mgR/mgR}$ (Bunton *et al.*, 2001).

L'étude des deux modèles de souris $mg\Delta$ et mgR a montré que des fibres élastiques morphologiquement normales sont présentes (entre les lésions focales et dans les tissus normaux) malgré la mutation de la fibrilline-1. Il en avait été conclu que la fibrilline-1 joue un rôle plutôt dans l'homéostasie tissulaire que dans le développement des fibres élastiques et des tissus. Le fait que l'expression du gène de la fibrilline-2 précède celle de la fibrilline-1 et ait lieu pendant le développement a soulevé l'hypothèse selon laquelle la fibrilline-2 jouerait un rôle prépondérant dans l'assemblage des fibres élastiques. Cette hypothèse a été démentie par le fait que la déficience en fibrilline-2 n'a pas montré d'effet apparent sur l'élastogénèse (Chaudhry *et al.*, 2001).

Un troisième modèle de souris a été créé pour permettre de trancher entre les deux hypothèses de pathogénèse du syndrome de Marfan, à savoir le modèle dominant négatif et le modèle de l'haplo-insuffisance. Ce modèle de souris porte une mutation ponctuelle qui substitue la cystéine 1039 dans le domaine cbEGF11 par une glycine (mutation C1039G) (Judge *et al.*, 2004). La mutation correspondante (C1039Y) chez l'Homme aboutit à la forme classique du syndrome de Marfan (Schrijver *et al.*, 1999). Le niveau d'expression de l'allèle portant la mutation C1039G reste inchangé par rapport à celui de l'allèle sauvage. Les souris hétérozygotes ($Fbn-1^{C1039G/+}$) montrent une difformité squelettique, des zones focales d'épaississement de la

media avec désorganisation et fragmentation des lames élastiques ainsi que de fréquents dépôts de protéoglycannes dans l'aorte. Il a également été mis en évidence, *in vitro*, sur des fibroblastes murins, une altération de la formation des microfibrilles. Les souris $Fbn-1^{C1039G/+}$ présentent, comme les souris $Fbn-1^{mg\Delta/mg\Delta}$, une augmentation de la signalisation par le TGF- β qui peut être prévenue par des anticorps le neutralisant ou par le losartan, un bloqueur du récepteur de type 1 de l'angiotensine (AT1) (Habashi *et al.*, 2006). Alors que les souris non traitées sont affectées par une dilatation de la racine aortique, un épaississement de la paroi aortique, et une augmentation de la signalisation du TGF- β , les souris traitées conservent l'intégrité de leur paroi aortique avec des caractéristiques semblables à celles des souris sauvages. Le traitement par le losartan prévient également le défaut de septation alvéolaire (Habashi *et al.*, 2006). Le rôle central de la signalisation par le TGF- β dans la pathogenèse du syndrome de Marfan a remis en question le modèle selon lequel cette pathologie serait uniquement due à la faiblesse structurale des tissus, qui résulte d'une déficience en microfibrilles. Les souris hétérozygotes $Fbn-1^{C1039G/+}$ présentent une contractilité altérée et une synthèse accrue de MMP-2 et 9 au niveau de l'aorte thoracique (Chung *et al.*, 2007a) et, au niveau de l'aorte thoracique, une altération de la relaxation dépendante de l'endothélium (Chung *et al.*, 2007b).

Pour comprendre le rôle de la fibrilline-1 indépendamment des mutations observées dans le syndrome de Marfan, un dernier modèle de souris complètement déficient en fibrilline-1 ($Fbn-1^{-/-} = Fbn-1^{mgN/mgN}$) a été généré par interruption de l'exon 1 du gène par une cassette NeoR (Carta *et al.*, 2006). Contrairement aux précédentes mutations, celle-ci abolit toute expression de l'allèle mutant. Alors que les souris hétérozygotes ($Fbn-1^{mgN/+}$) sont viables et fertiles, les souris homozygotes ($Fbn-1^{mgN/mgN}$) meurent dans les deux premières semaines après la naissance de rupture d'anévrisme, de dysfonctionnement pulmonaire et/ou de collapsus du diaphragme (Carta *et al.*, 2006). Les souris homozygotes présentent une malformation et une excroissance des côtes. C'est un phénotype inédit par rapport aux autres modèles de souris mutées pour la fibrilline-1 et le syndrome de Marfan, en ce sens que l'anévrisme touche toute l'aorte ascendante au lieu de la seule racine aortique et que la désorganisation des unités lamellaires de la *media* s'étend sur toute la longueur de l'aorte ascendante. Les lames élastiques sont plus fines et désorganisées et la maturation de la paroi de l'aorte ascendante est altérée chez ces souris.

Tous ces résultats suggèrent que la fibrilline-1 joue un rôle important dans le développement et la matu-

ration des fibres élastiques et de la paroi aortique pendant le développement foetal et surtout pendant la croissance postnatale.

Récemment, nos travaux ont aussi permis d'étudier les conséquences d'une altération du gène de la fibrilline-1 (souris $Fbn-1^{mg\Delta/+}$) sur le processus de vieillissement. Nos résultats et ceux d'autres équipes montrent que la déficience quantitative de la fibrilline-1 entraîne une altération précoce des fibres élastiques qui sont plus fragmentées dès l'âge adulte, alors que ce phénomène est généralement associé au vieillissement artériel (Mariko *et al.*, 2011). La déficience en fibrilline-1 rend les fibres élastiques plus fragiles et la fréquence de fragmentations, déjà importante dans l'aorte de souris $Fbn-1^{mg\Delta/+}$ adultes, le devient encore plus chez les souris âgées du même génotype lorsqu'elles sont comparées aux souris sauvages, avec l'apparition d'anévrismes aortiques à une fréquence anormale qui augmente avec l'âge. La conséquence de la fragmentation des lames élastiques est l'accroissement du diamètre artériel qui survient au cours du vieillissement (Camilleri, 1992 ; Greenwald, 2007). En effet, on note une dilatation de l'aorte ascendante apparaissant avec l'âge, comme chez les souris sauvages. Chez les souris $Fbn-1^{mg\Delta/+}$ adultes, le diamètre artériel est de même calibre que celui des souris sauvages âgées et il s'accroît encore plus avec l'âge. Au cours du vieillissement normal, la dilatation aortique est compensée par un épaississement de la paroi pour limiter le stress. Cette compensation de la dilatation par une augmentation de l'épaisseur de la paroi aortique est observée chez les souris sauvages âgées mais aussi chez les souris $Fbn-1^{mg\Delta/+}$ adultes. Elle est curieusement absente dans la paroi de l'aorte ascendante de souris âgées $Fbn-1^{mg\Delta/+}$. Enfin, il a été montré que les souris $Fbn-1^{mg\Delta/+}$ sont hypotendues et que la réponse vasomotrice de l'aorte ascendante à la phényléphrine est altérée chez ces souris au cours du vieillissement. Cette réponse est même presque absente dans les cas où le vaisseau est anévrisimal (Mariko *et al.*, 2011).

Conclusion et perspectives

Comprendre la signalisation par la fibrilline-1 et l'élastine, ainsi que les conséquences de leur déficit quantitatif sur le système vasculaire à différents stades de la vie, permet de mieux décrire le rôle de ces protéines dans la physiologie vasculaire et d'aider à décrypter la pathogenèse du syndrome de Marfan, de la SVAS et du SWB. Nos travaux ont permis de valider, sur les plans structural et fonctionnel, les souris $Fbn-1^{mg\Delta/+}$ comme un bon modèle du syndrome de Marfan et

pourraient aider à concevoir de nouvelles stratégies thérapeutiques adaptées contre cette pathologie.

Les différents modèles murins portant des mutations variées dans le gène de la fibrilline-1 et mimant certaines caractéristiques du syndrome de Marfan ont montré que la fibrilline-1 contribue à la morphogénèse vasculaire. Notre étude chez les souris $Fbn-1^{mg\Delta/+}$ confirme ce fait et montre qu'une baisse de la quantité de fibrilline-1 conduit à l'altération du développement et du vieillissement du système cardiovasculaire. Cette altération a lieu tant sur le plan structural que fonctionnel. L'absence d'une quantité suffisante de fibrilline-1 se répercute sur la formation des lames élastiques, qui semblent fragilisées et se fragmentent très tôt dans la vie post-natale. La fibrilline-1 interagit avec les cellules vasculaires et induit une signalisation dans les cellules endothéliales *via* les récepteurs intégrines. Elle régule les fonctions comme la prolifération et la migration des cellules endothéliales, deux phénomènes importants dans la morphogénèse vasculaire. Ceci suggère que la fibrilline-1 pourrait avoir un rôle important dans ce phénomène. La perte de cette signalisation induite par la fibrilline-1 dans les cellules vasculaires pourrait être une explication de l'altération du développement aortique observée en cas de déficit quantitatif de la fibrilline-1. Ce déficit a des répercussions sur le système vasculaire qui ressemblent à celles observées chez les souris âgées sauvages.

D'autre part, le déficit en élastine modifie également le fonctionnement à l'âge adulte et le vieillissement du système vasculaire. Les souris $Eln^{+/-}$ adultes présentent des signes de vieillissement prématuré, tels qu'une rigidité artérielle semblable à celle d'artères de souris sauvages âgées, ainsi qu'une dégradation des fibres élastiques, pouvant être liée aux effets secondaires résultant d'une charge mécanique accrue et chronique. Malgré cela, curieusement, leur durée de vie est quasiment identique à celle des souris $Eln^{+/+}$. *A contrario*, les souris $Eln^{+/-}$ âgées ne montrent pas certaines altérations caractéristiques du vieillissement (épaississement de la paroi des artères élastiques et altération de la fonction vasoconstrictrice de l'aorte ascendante), bien que la fonction endothéliale soit fortement altérée, ce qui est un facteur de risque important dans la genèse de diverses pathologies cardiovasculaires.

Comme pour la fibrilline-1, la quantité d'élastine est déterminante dans la morphogénèse artérielle. La déficience en fibrilline-1 a, chez la souris, des répercussions opposées à celles de l'haplo-insuffisance en élastine, à savoir respectivement la dilatation contre la sténose, et l'hypotension contre l'hypertension. Des études récentes ont montré que la double mutation $Eln^{+/-}$; $Fbn-1^{+/-}$ chez la souris conduit dans certains

cas à des effets additifs des deux mutations, mais dans d'autres à des compensations partielles d'une mutation par l'autre, comme par exemple concernant les conséquences sur le diamètre aortique (Carta *et al.*, 2009). Ces deux composants majeurs, bien qu'appartenant tous les deux aux mêmes fibres élastiques, pourraient donc avoir au moins en partie des rôles opposés dans la morphogénèse vasculaire. De même, il semble que c'est au cours du développement et notamment au moment de l'élastogenèse, que se joue une grande partie du devenir à terme du système cardiovasculaire. Les conditions initiales influent fortement sur la fonction cardiovasculaire de l'âge adulte et la prédisposition à développer ou non des pathologies vasculaires, ce qui ouvre également des possibilités en terme de prévention. Par exemple, l'une des principales causes du syndrome de Marfan étant la déficience quantitative en fibrilline-1, l'induction de l'expression de cette dernière très tôt après la naissance pourrait être considérée comme une stratégie thérapeutique prometteuse. L'expression de la fibrilline-1 humaine chez les souris $Fbn-1^{(C1039G/+)}$, modèles du syndrome de Marfan, restaure les paramètres histologiques (absence de fragmentation de lames élastiques et de dépôt de protéoglycanes) et morphométriques de la paroi aortique chez ces souris (Judge *et al.*, 2004). De nouvelles pistes thérapeutiques vont donc sans doute s'ouvrir dans l'avenir.

Enfin, le vieillissement altéré du système vasculaire des souris $Fbn-1^{+/mg\Delta}$ et $Eln^{+/-}$ est un atout majeur pour la compréhension des mécanismes régissant le vieillissement artériel. L'ensemble des résultats obtenus témoigne du fait que, à encore plus long terme, des déterminants du vieillissement et des altérations de la fonction cardiovasculaire associées (hypertension artérielle, remodelage vasculaire adaptatif et pathologique) pourraient se trouver dans les étapes précoces du développement vasculaire et en particulier l'élastogenèse. L'étude du vieillissement de ces souris a suggéré qu'il pourrait y avoir non pas *un* processus de vieillissement, mais *des* processus alternatifs, en fonction des conditions initiales.

Références

- Ades L.C., Holman K.J., Brett M.S., Edwards M.J., Bennetts B., *Ectopia lentis* phenotypes and the FBN1 gene. *Am J Med Genet A*, 2004, 126, 284–289.
- Albig A.R., Schiemann W.P., Fibulin-5 antagonizes vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling and angiogenic sprouting by endothelial cells. *DNA Cell Biol*, 2004, 23, 367–379.

- Aoyama T., Francke U., Dietz H.C., Furthmayr H., Quantitative differences in biosynthesis and extracellular deposition of fibrillin in cultured fibroblasts distinguish five groups of Marfan syndrome patients and suggest distinct pathogenetic mechanisms. *J Clin Invest*, 1994, 94, 130–137.
- Arteaga-Solis E., Gayraud B., Lee S.Y., Shum L., Sakai L., Ramirez F., Regulation of limb patterning by extracellular microfibrils. *J Cell Biol*, 2001, 154, 275–281.
- Bax D.V., Bernard S.E., Lomas A., Morgan A., Humphries J., Shuttleworth C.A., Humphries M.J., Kielty C.M., Cell adhesion to fibrillin-1 molecules and microfibrils is mediated by alpha 5 beta 1 and alpha v beta 3 integrins. *J Biol Chem*, 2003, 278, 34605–34616.
- Bax D.V., Mahalingam Y., Cain S., Mellody K., Freeman L., Younger K., Shuttleworth C.A., Humphries M.J., Couchman J.R., Kielty C.M., Cell adhesion to fibrillin-1: identification of an Arg-Gly-Asp-dependent synergy region and a heparin-binding site that regulates focal adhesion formation. *J Cell Sci*, 2007, 120, 1383–1392.
- Bax D.V., Rodgers U.R., Bilek M.M., Weiss A.S., Cell adhesion to tropoelastin is mediated via the C-terminal GRKRRK motif and integrin alphaVbeta3. *J Biol Chem*, 2009, 284, 28616–28623.
- Beuren A.J., Apitz J., Harnjanz D., Supravalvular aortic stenosis in association with mental retardation and a certain facial appearance. *Circulation*, 1962, 26, 1235–1240.
- Blood C.H., Sasse J., Brodt P., Zetter B.R., Identification of a tumor cell receptor for VGVAPG, an elastin-derived chemotactic peptide. *J Cell Biol*, 1988, 107, 1987–1993.
- Bonnet D., Cormier V., Villain E., Bonhoeffer P., Kachaner J., Progressive left main coronary artery obstruction leading to myocardial infarction in a child with Williams syndrome. *Eur J Pediatr*, 1997, 156, 751–753.
- Booms P., Pregla R., Ney A., Barthel F., Reinhardt D.P., Pletschacher A., Mundlos S., Robinson P.N., RGD-containing fibrillin-1 fragments upregulate matrix metalloproteinase expression in cell culture: a potential factor in the pathogenesis of the Marfan syndrome. *Hum Genet*, 2005, 116, 51–61.
- Booms P., Ney A., Barthel F., Moroy G., Counsell D., Gille C., Guo G., Pregla R., Mundlos S., Alix A.J., Robinson P.N., A fibrillin-1-fragment containing the elastin-binding-protein GxxPG consensus sequence upregulates matrix metalloproteinase-1: biochemical and computational analysis. *J Mol Cell Cardiol*, 2006, 40, 234–246.
- Bunton T.E., Biery N.J., Myers L., Gayraud B., Ramirez F., Dietz H.C., Phenotypic alteration of vascular smooth muscle cells precedes elastolysis in a mouse model of Marfan syndrome. *Circ Res*, 2001, 88, 37–43.
- Camilleri J.P., Structural approach of vascular aging. *Presse Med*, 1992, 21, 1184–1187.
- Carta L., Pereira L., Arteaga-Solis E., Lee-Arteaga S.Y., Lenart B., Starcher B., Merkel C.A., Sukoyan M., Kerkis A., Hazeki N., Keene D.R., Sakai L.Y., Ramirez F., Fibrillins 1 and 2 perform partially overlapping functions during aortic development. *J Biol Chem*, 2006, 281, 8016–8023.
- Carta L., Wagenseil J.E., Knutsen R.H., Mariko B., Faury G., Davis E.C., Starcher B., Mecham R.P., Ramirez F., Discrete contributions of elastic fiber components to arterial development and mechanical compliance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29, 2083–2089.
- Chaudhry S.S., Gazzard J., Baldock C., Dixon J., Rock M.J., Skinner G.C., Steel K.P., Kielty C.M., Dixon M.J., Mutation of the gene encoding fibrillin-2 results in syndactyly in mice. *Hum Mol Genet*, 2001, 10, 835–843.
- Chaudhry S.S., Cain S.A., Morgan A., Dallas S.L., Shuttleworth C.A., Kielty C.M., Fibrillin-1 regulates the bioavailability of TGFbeta1. *J Cell Biol*, 2007, 176, 355–367.
- Cherniske E.M., Carpenter T.O., Klaiman C., Young E., Bregman J., Insogna K., Schultz R.T., Pober B.R., Multisystem study of 20 older adults with Williams syndrome. *Am J Med Genet A*, 2004, 131, 255–264.
- Chung A.W., Au Yeung K., Sandor G.G., Judge D.P., Dietz H.C., Van Breemen C., Loss of elastic fiber integrity and reduction of vascular smooth muscle contraction resulting from the upregulated activities of matrix metalloproteinase-2 and -9 in the thoracic aortic aneurysm in Marfan syndrome. *Circ Res*, 2007a, 101, 512–522.
- Chung A.W., Au Yeung K., Cortes S.F., Sandor G.G., Judge D.P., Dietz H.C., Van Breemen C., Endothelial dysfunction and compromised eNOS/Akt signaling in the thoracic aorta during the progression of Marfan syndrome. *Br J Pharmacol*, 2007b, 150, 1075–1083.
- Corson G.M., Charbonneau N.L., Keene D.R., Sakai L.Y., Differential expression of fibrillin-3 adds to microfibril variety in human and avian, but not rodent, connective tissues. *Genomics*, 2004, 83, 461–472.
- Curran M.E., Atkinson D.L., Ewart A.K., Morris C.A., Leppert M.F., Keating M.T., The elastin gene is disrupted by a translocation associated with supravalvular aortic stenosis. *Cell*, 1993, 73, 159–168.
- D’Cruz I.A., Miller R.A., Norman Chevers. A description of congenital absence of pulmonary valves and supravalvular aortic stenosis in the 1840’s. *Br Heart J*, 1964, 26, 723–725.
- Davies Cde L., Melder R.J., Munn L.L., Mouta-Carreira C., Jain R.K., and Boucher Y., Decorin inhibits endothelial migration and tube-like structure formation: role of thrombospondin-1. *Microvasc Res*, 2001, 62, 26–42.
- Davis E.C., Smooth muscle cell to elastic lamina connections in developing mouse aorta. Role in aortic medial organization. *Lab Invest*, 1993, 68, 89–99.

- Davis E.C., Immunolocalization of microfibril and microfibril-associated proteins in the subendothelial matrix of the developing mouse aorta. *J Cell Sci*, 1994, 107, 727–736.
- 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.
- Dietz H.C., Cutting G.R., Pyeritz R.E., Maslen C.L., Sakai L.Y., Corson G.M., Puffenberger E.G., Hamosh A., Nanthakumar E.J., Curristin S.M., Stetten G., Meyers D.A., Francomano C.A., Marfan syndrome caused by a recurrent *de novo* missense mutation in the fibrillin gene. *Nature*, 1991, 352, 337–339.
- Dietz H.C., McIntosh I., Sakai L.Y., Corson G.M., Chalberg S.C., Pyeritz R.E., Francomano C.A., Four novel FBN1 mutations: significance for mutant transcript level and EGF-like domain calcium binding in the pathogenesis of Marfan syndrome. *Genomics*, 1993, 17, 468–475.
- Dietz H.C., Loeys B., Carta L., Ramirez F., Recent progress towards a molecular understanding of Marfan syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2005, 139C, 4–9.
- Duba H.C., Doll A., Neyer M., Erdel M., Mann C., Hammerer I., Utermann G., Grzeschik K.H., The elastin gene is disrupted in a family with a balanced translocation t(7; 16)(q11.23; q13) associated with a variable expression of the Williams-Beuren syndrome. *Eur J Hum Genet*, 2002, 10, 351–361.
- Duca L., Floquet N., Alix A.J., Haye B., Debelle L., Elastin as a matrikine. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2004, 49, 235–244.
- Duca L., Lambert E., Debret R., Rothhut B., Blanchevoye C., Delacoux F., Hornebeck W., Martiny L., Debelle L., Elastin peptides activate extracellular signal-regulated kinase 1/2 *via* a Ras-independent mechanism requiring both p110gamma/Raf-1 and protein kinase A/B-Raf signaling in human skin fibroblasts. *Mol Pharmacol*, 2005, 67, 1315–1324.
- Duca L., Blanchevoye C., Cantarelli B., Ghoneim C., Dedieu S., Delacoux F., Hornebeck W., Hinek A., Martiny L., Debelle L., The elastin receptor complex transduces signals through the catalytic activity of its Neu-1 subunit. *J Biol Chem*, 2007, 282, 12484–12491.
- Eldadah Z.A., Brenn T., Furthmayr H., Dietz H.C., Expression of a mutant human fibrillin allele upon a normal human or murine genetic background recapitulates a Marfan cellular phenotype. *J Clin Invest*, 1995, 95, 874–880.
- Eronen M., Peippo M., Hiiippala A., Raatikka M., Arvio M., Johansson R., Kahkonen M., Cardiovascular manifestations in 75 patients with Williams syndrome. *J Med Genet*, 2002, 39, 554–558.
- Ewart A.K., Morris C.A., Ensing G.J., Loker J., Moore C., Leppert M., Keating M., A human vascular disorder, supravalvular aortic stenosis, maps to chromosome 7. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993a, 90, 3226–3230.
- Ewart A.K., Morris C.A., Atkinson D., Jin W., Sternes K., Spallone P., Stock A.D., Leppert M., Keating M.T., Hemizygoty at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nat Genet*, 1993b, 5, 11–16.
- Ewart A.K., Jin W., Atkinson D., Morris C.A., Keating M.T., Supravalvular aortic stenosis associated with a deletion disrupting the elastin gene. *J Clin Invest*, 1994, 93, 1071–1077.
- Fahem A., Robinet A., Cauchard J.H., Duca L., Soula-Rothhut M., Rothhut B., Soria C., Guenounou M., Hornebeck W., Bellon G., Elastokine-mediated up-regulation of MT1-MMP is triggered by nitric oxide in endothelial cells. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, 40, 1581–1596.
- Faury G., Role of the elastin-laminin receptor in the cardiovascular system. *Pathol Biol*, 1998, 46, 517–526.
- Faury G., Role of elastin in the development of vascular function. Knock-out study of the elastin gene in mice. *J Soc Biol*, 2001a, 195, 151–156.
- Faury G., Function-structure relationship of elastic arteries in evolution: from microfibrils to elastin and elastic fibres. *Pathol Biol (Paris)*, 2001b, 49, 310–325.
- Faury G., Ristori M.T., Verdetti J., Jacob M.P., Robert L., Role of the elastin-laminin receptor in the vasoregulation. *C R Acad Sci III*, 1994, 317, 807–811.
- Faury G., Ristori M.T., Verdetti J., Jacob M.P., Robert L., Effect of elastin peptides on vascular tone. *J Vasc Res*, 1995, 32, 112–119.
- Faury G., Chabaud A., Ristori M.T., Robert L., Verdetti J., Effect of age on the vasodilatory action of elastin peptides. *Mech Ageing Dev*, 1997, 95, 31–42.
- Faury G., Usson Y., Robert-Nicoud M., Robert L., Verdetti J., Nuclear and cytoplasmic free calcium level changes induced by elastin peptides in human endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998a, 95, 2967–2972.
- Faury G., Garnier S., Weiss A.S., Wallach J., Fulop T. Jr., Jacob M.P., Mecham R.P., Robert L., Verdetti J., Action of tropoelastin and synthetic elastin sequences on vascular tone and on free Ca²⁺ level in human vascular endothelial cells. *Circ Res*, 1998b, 82, 328–336.
- 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, 1745–1753.
- Faury G., Pezet M., Knutsen R.H., Boyle W.A., Heximer S.P., McLean S.E., Minkes R.K., Blumer K.J., Kovacs A., Kelly D.P., Li D.Y., Starcher B., Mecham R.P., Developmental adaptation of the mouse cardiovascular system to elastin haploinsufficiency. *J Clin Invest*, 2003, 112, 1419–1428.
- Fazio M.J., Mattei M.G., Passage E., Chu M.L., Black D., Solomon E., Davidson J.M., Uitto J., Human elastin gene: new evidence for localization to the long arm of chromosome 7. *Am J Hum Genet*, 1991, 48, 696–703.

- Francke U., Williams-Beuren syndrome: genes and mechanisms. *Hum Mol Genet*, 1999, 8, 1947–1954.
- Fulop T. Jr., Jacob M.P., Khalil A., Wallach J., Robert L., Biological effects of elastin peptides. *Pathol Biol (Paris)*, 1998, 46, 497–506.
- Fulop T., Jacob M.P., Wallach J., Hauck M., Seres I., Varga Z., Robert L., The elastin-laminin receptor. *J Soc Biol*, 2001, 195, 157–164.
- Gibbons C.A., Shadwick R.E., Functional similarities in the mechanical design of the aorta in lower vertebrates and mammals. *Experientia*, 1989, 45, 1083–1088.
- Gibson M.A., Leavesley D.I., Ashman L.K., Microfibril-associated glycoprotein-2 specifically interacts with a range of bovine and human cell types *via* alphaVbeta3 integrin. *J Biol Chem*, 1999, 274, 13060–13065.
- Greenwald S.E., Ageing of the conduit arteries. *J Pathol*, 2007, 211, 157–172.
- Gregory K.E., Ono R.N., Charbonneau N.L., Kuo C.L., Keene D.R., Bachinger H.P., Sakai L.Y., The prodomain of BMP-7 targets the BMP-7 complex to the extracellular matrix. *J Biol Chem*, 2005, 280, 27970–27980.
- Gualandris A., Annes J.P., Arese M., Noguera I., Jurukovski V., Rifkin D.B., The latent transforming growth factor-beta-binding protein-1 promotes *in vitro* differentiation of embryonic stem cells into endothelium. *Mol Biol Cell*, 2000, 11, 4295–4308.
- Guo G., Booms P., Halushka M., Dietz H.C., Ney A., Stricker S., Hecht J., Mundlos S., Robinson P.N., Induction of macrophage chemotaxis by aortic extracts of the mgR Marfan mouse model and a GxxPG-containing fibrillin-1 fragment. *Circulation*, 2006, 114, 1855–1862.
- Habashi J.P., Judge D.P., Holm T.M., Cohn R.D., Loeys B.L., Cooper T.K., Myers L., Klein E.C., Liu G., Calvi C., Podowski M., Neptune E.R., Halushka M.K., Bedja D., Gabrielson K., Rifkin D.B., Carta L., Ramirez F., Huso D.L., Dietz H.C., Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science*, 2006, 312, 117–121.
- Hinek A., Nature and the multiple functions of the 67-kD elastin-/laminin binding protein. *Cell Adhes Commun*, 1994a, 2, 185–193.
- Hinek A., Rabinovitch M., 67-kD elastin-binding protein is a protective “companion” of extracellular insoluble elastin and intracellular tropoelastin. *J Cell Biol*, 1994b, 126, 563–574.
- Hinek A., Smith A.C., Cutiongco E.M., Callahan J.W., Gripp K.W., Weksberg R., Decreased elastin deposition and high proliferation of fibroblasts from Costello syndrome are related to functional deficiency in the 67-kD elastin-binding protein. *Am J Hum Genet*, 2000, 66, 859–872.
- Hornebeck W., Tixier J.M., Robert L., Inducible adhesion of mesenchymal cells to elastic fibers: elastonection. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986, 83, 5517–5520.
- Hubmacher D., Tiedemann K., Reinhardt D.P., Fibrillins: from biogenesis of microfibrils to signaling functions. *Curr Top Dev Biol*, 2006, 75, 93–123.
- Jacob M.P., Fulop 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.
- Judge D.P., Biery N.J., Keene D.R., Geubtner J., Myers L., Huso D.L., Sakai L.Y., Dietz H.C., Evidence for a critical contribution of haploinsufficiency in the complex pathogenesis of Marfan syndrome. *J Clin Invest*, 2004, 114, 172–181.
- Kanzaki T., Otabe M., Latent transforming growth factor-beta binding protein-1, a component of latent transforming growth factor-beta complex, accelerates the migration of aortic smooth muscle cells in diabetic rats through integrin-beta3. *Diabetes*, 2003, 52, 824–828.
- Karnik S.K., Brooke B.S., Bayes-Genis A., Sorensen L., Wythe J.D., Schwartz R.S., Keating M.T., Li D.Y., A critical role for elastin signaling in vascular morphogenesis and disease. *Development*, 2003, 130, 411–423.
- Kenagy R.D., Plaas A.H., Wight T.N., Versican degradation and vascular disease. *Trends Cardiovasc Med*, 2006, 16, 209–215.
- Kielty C.M., Elastic fibres in health and disease. *Expert Rev Mol Med*, 2006, 8, 1–23.
- Kielty C.M., Shuttleworth C.A., Fibrillin-containing microfibrils: structure and function in health and disease. *Int J Biochem Cell Biol*, 1995, 27, 747–760.
- Kielty C.M., Sherratt M.J., Shuttleworth C.A., Elastic fibres. *J Cell Sci*, 2002a, 115, 2817–2828.
- Kielty C.M., Baldock C., Lee D., Rock M.J., Ashworth J.L., Shuttleworth C.A., Fibrillin: from microfibril assembly to biomechanical function. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2002b, 357, 207–217.
- Koch A.E., Haines G.K., Rizzo R.J., Radosevich J.A., Pope R.M., Robinson P.G., Pearce W.H., Human abdominal aortic aneurysms. Immunophenotypic analysis suggesting an immune-mediated response. *Am J Pathol*, 1990, 137, 1199–1213.
- Kuivaniemi H., Platsoucas C.D., Tilson M.D. 3rd., Aortic aneurysms: an immune disease with a strong genetic component. *Circulation*, 2008, 117, 242–252.
- Lee B., Godfrey M., Vitale E., Hori H., Mattei M.G., Sarfarazi M., Tsiouras P., Ramirez F., Hollister D.W., Linkage of Marfan syndrome and a phenotypically related disorder to two different fibrillin genes. *Nature*, 1991, 352, 330–334.
- 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*, 1998a, 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., Novel arterial pathology in mice and humans hemizygous for elastin. *J Clin Invest*, 1998b, 102, 1783–1787.
- 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.
- Long M.M., King V.J., Prasad K.U., Freeman B.A., Urry D.W., Elastin repeat peptides as chemoattractants for bovine aortic endothelial cells. *J Cell Physiol*, 1989, 140, 512–518.
- Mariko B., Ghandour Z., Raveaud S., Quentin M., Usson Y., Verdetti J., Huber P., Kielty C., Faury G., Microfibrils and fibrillin-1 induce integrin-mediated signaling, proliferation and migration in human endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2010, 299, C977–C987.
- Mariko B., Pezet M., Escoubet B., Bouillot S., Andrieu J.P., Starcher B., Quaglino D., Jacob M.P., Huber P., Ramirez F., Faury G., Fibrillin-1 genetic deficiency leads to pathological aging of arteries in mice. *J Pathol*, 2011, 224, 33–44.
- Marque V., Kieffer P., Gayraud B., Lartaud-Idjouadiene I., Ramirez F., Atkinson J., Aortic wall mechanics and composition in a transgenic mouse model of Marfan syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21, 1184–1189.
- McConnell C.J., DeMont M.E., Wright G.M., Microfibrils provide non-linear elastic behaviour in the abdominal artery of the lobster *Homarus americanus*. *J Physiol*, 1997, 499, 513–526.
- Mecham R.P., Hinek A., Entwistle R., Wrenn D.S., Griffin G.L., Senior R.M., Elastin binds to a multifunctional 67-kilodalton peripheral membrane protein. *Biochemistry*, 1989, 28, 3716–3722.
- Nakamura T., Lozano P.R., Ikeda Y., Iwanaga Y., Hinek A., Minamisawa S., Cheng C.F., Kobuke K., Dalton N., Takada Y., Tashiro K., Ross Jr. J., Honjo T., Chien K.R., Fibulin-5/DANCE is essential for elastogenesis *in vivo*. *Nature*, 2002, 415, 171–175.
- Nakanishi T., Iwasaki Y., Momma K., Imai Y., Supravalvular aortic stenosis, pulmonary artery stenosis, and coronary artery stenosis in twins. *Pediatr Cardiol*, 1996, 17, 125–128.
- Neptune E.R., Frischmeyer P.A., Arking D.E., Myers L., Bunton T.E., Gayraud B., Ramirez F., Sakai L.Y., Dietz H.C., Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet*, 2003, 33, 407–411.
- 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 30 kb deletion within the elastin gene results in familial supravalvular aortic stenosis. *Hum Mol Genet*, 1995, 4, 1677–1679.
- Ooyama T., Fukuda K., Oda H., Nakamura H., Hikita Y., Substratum-bound elastin peptide inhibits aortic smooth muscle cell migration *in vitro*. *Arteriosclerosis*, 1987, 7, 593–598.
- Pereira L., D'Alessio M., Ramirez F., Lynch J.R., Sykes B., Pangilinan T., Bonadio J., Genomic organization of the sequence coding for fibrillin, the defective gene product in Marfan syndrome. *Hum Mol Genet*, 1993, 2, 1762.
- Pereira L., Andrikopoulos K., Tian J., Lee S.Y., Keene D.R., Ono R., Reinhardt D.P., Sakai L.Y., Biery N.J., Bunton T., Dietz H.C., Ramirez F., Targeting of the gene encoding fibrillin-1 recapitulates the vascular aspect of Marfan syndrome. *Nat Genet*, 1997, 17, 218–222.
- Pereira L., Lee S.Y., Gayraud B., Andrikopoulos K., Shapiro S.D., Bunton T., Biery N.J., Dietz H.C., Sakai L.Y., Ramirez F., Pathogenetic sequence for aneurysm revealed in mice underexpressing fibrillin-1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96, 3819–3823.
- Pezet M., Jacob M.P., Escoubet B., Gheduzzi D., Tillet E., Perret P., Huber P., Quaglino D., Vranckx R., Li D.Y., Starcher B., Boyle W.A., Mecham R.P., Faury G., Elastin haploinsufficiency induces alternative aging processes in the aorta. *Rejuvenation Res*, 2008, 11, 97–112.
- Pfaff M., Reinhardt D.P., Sakai L.Y., Timpl R., Cell adhesion and integrin binding to recombinant human fibrillin-1. *FEBS Lett*, 1996, 384, 247–250.
- Porst M., Plank C., Bieritz B., Konik E., Fees H., Dotsch J., Hilgers K.F., Reinhardt D.P., Hartner A., Fibrillin-1 regulates mesangial cell attachment, spreading, migration and proliferation. *Kidney Int*, 2006, 69, 450–456.
- Ramirez F., Pereira L., Zhang H., Lee B., The fibrillin-Marfan syndrome connection. *Bioessays*, 1993, 15, 589–594.
- Roach M.R., Burton A.C., The reason for the shape of the distensibility curves of arteries. *Can J Biochem Physiol*, 1957, 35, 681–690.
- Robinet A., Fahem A., Cauchard J.H., Huet E., Vincent L., Lorimier S., Antonicelli F., Soria C., Crepin M., Hornebeck W., Bellon G., Elastin-derived peptides enhance angiogenesis by promoting endothelial cell migration and tubulogenesis through upregulation of MT1-MMP. *J Cell Sci*, 2005, 118, 343–356.
- Robinson P.N., Booms P., The molecular pathogenesis of the Marfan syndrome. *Cell Mol Life Sci*, 2001, 58, 1698–1707.
- Robinson P.N., Godfrey M., The molecular genetics of Marfan syndrome and related microfibrillopathies. *J Med Genet*, 2000, 37, 9–25.
- Robinson P.N., Arteaga-Solis E., Baldock C., Collod-Beroud G., Booms P., De Paepe A., Dietz H.C., Guo G., Handford P.A., Judge D.P., Kielty C.M., Loeys B., Milewicz D.M., Ney A., Ramirez F., Reinhardt D.P., Tiedemann K., Whiteman P., Godfrey M., The molecular genetics of Marfan syndrome and related disorders. *J Med Genet*, 2006, 43, 769–787.
- Rodgers U.R., Weiss A.S., Integrin alpha v beta 3 binds a unique non-RGD site near the C-terminus of human tropoelastin. *Biochimie*, 2004, 86, 173–178.

- Rosenbloom J., Abrams W.R., Mecham R., Extracellular matrix 4: the elastic fiber. *Faseb J*, 1993, 7, 1208–1218.
- Safar M.E., Boudier H.S., Vascular development, pulse pressure, and the mechanisms of hypertension. *Hypertension*, 200, 46, 205–209.
- Sakai L.Y., Keene D.R., Engvall E., Fibrillin, a new 350-kD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. *J Cell Biol*, 1986, 103, 2499–2509.
- Sakamoto H., Broekelmann T., Cheresh D.A., Ramirez F., Rosenbloom J., Mecham R.P., Cell-type specific recognition of RGD- and non-RGD-containing cell binding domains in fibrillin-1. *J Biol Chem*, 1996, 271, 4916–4922.
- Schrijver I., Liu W., Brenn T., Furthmayr H., Francke U., Cysteine substitutions in epidermal growth factor-like domains of fibrillin-1: distinct effects on biochemical and clinical phenotypes. *Am J Hum Genet*, 1999, 65, 1007–1020.
- Sherratt M.J., Wess T.J., Baldock C., Ashworth J., Purslow P.P., Shuttleworth C.A., Kielty C.M., Fibrillin-rich microfibrils of the extracellular matrix: ultrastructure and assembly. *Micron*, 2001, 32, 185–200.
- Sherratt M.J., Baldock C., Haston J.L., Holmes D.F., Jones C.J., Shuttleworth C.A., Wess T.J., Kielty C.M., Fibrillin microfibrils are stiff reinforcing fibres in compliant tissues. *J Mol Biol*, 2003, 332, 183–193.
- Shifren A., Durmowicz A.G., Knutsen R.H., Faury G., Mecham R.P., Elastin insufficiency predisposes to elevated pulmonary circulatory pressures through changes in elastic artery structure. *J Appl Physiol*, 2008, 105, 1610–1619.
- Sood S., Eldadah Z.A., Krause W.L., McIntosh I., Dietz H.C., Mutation in fibrillin-1 and the Marfanoid-craniosynostosis (Shprintzen-Goldberg) syndrome. *Nat Genet*, 1996, 12, 209–211.
- Spofford C.M., Chilian W.M., The elastin-laminin receptor functions as a mechanotransducer in vascular smooth muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, 280, H1354–H1360.
- Stheneur C., Collod-Beroud G., Faivre L., Gouya L., Sultan G., Le Parc J.M., Moura B., Attias D., Muti C., Sznajder M., Claustres M., Junien C., Baumann C., Cormier-Daire V., Rio M., Lyonnet S., Plauchu H., Lacombe D., Chevallier B., Jondeau G., Boileau C., Identification of 23 TGFBR2 and 6 TGFBR1 gene mutations and genotype-phenotype investigations in 457 patients with Marfan syndrome type I and II, Loeys-Dietz syndrome and related disorders. *Hum Mutat*, 2008, 29, E284–E295.
- Stupack D.G., Cheresh D.A., Integrins and angiogenesis. *Curr Top Dev Biol*, 2004, 64, 207–238.
- Tedgui A., Lévy B., Biologie de la paroi artérielle. 1997, Masson, Paris.
- Urban Z., Riazi S., Seidl T.L., Katahira J., Smoot L.B., Chitayat D., Boyd C.D., Hinek A., Connection between elastin haploinsufficiency and increased cell proliferation in patients with supravalvular aortic stenosis and Williams-Beuren syndrome. *Am J Hum Genet*, 2002, 71, 30–44.
- Vaideeswar P., Shankar V., Deshpande J.R., Sivaraman A., Jain N., Pathology of the diffuse variant of supravalvular aortic stenosis. *Cardiovasc Pathol*, 2001, 10, 33–37.
- 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.
- Wagenseil J.E., Mecham R.P., New insights into elastic fiber assembly. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 2007, 81, 229–240.
- Wang M.C., Lu Y., Baldock C., Fibrillin Microfibrils: a key role for the interbead region in elasticity. *J Mol Biol*, 2009, 388, 168–179.
- Williams J.C., Barratt-Boyes B.G., Lowe J.B., Supravalvular aortic stenosis. *Circulation*, 1961, 24, 1311–1318.
- Williamson M.R., Shuttleworth A., Canfield A.E., Black R.A., Kielty C.M., The role of endothelial cell attachment to elastic fibre molecules in the enhancement of monolayer formation and retention, and the inhibition of smooth muscle cell recruitment. *Biomaterials*, 2007, 28, 5307–5318.
- Wise S.G., Weiss A.S., Tropoelastin. *Int J Biochem Cell Biol*, 2009, 41, 494–497.
- Zalzstein E., Moes C.A., Musewe N.N., Freedom R.M., Spectrum of cardiovascular anomalies in Williams-Beuren syndrome. *Pediatr Cardiol*, 1991, 12, 219–223.
- Zhang H., Apfelroth S.D., Hu W., Davis E.C., Sanguineti C., Bonadio J., Mecham R.P., Ramirez F., Structure and expression of fibrillin-2, a novel microfibrillar component preferentially located in elastic matrices. *J Cell Biol*, 1994, 124, 855–863.