

Invalidation du gène de l'endothéline-1 : mise à jour d'un nouveau morphogène ?

L'endothéline-1 (ET-1) est un peptide de 21 acides aminés, synthétisé dans les cellules endothéliales, et aussi dans les cellules épithéliales et les macrophages; elle exerce de puissants effets vasoconstricteurs et mitogènes pour les cellules musculaires lisses vasculaires, mais agit aussi de manière autocrine sur les cellules endothéliales en induisant le relargage de l'EDRF/NO et de la prostacycline [1]. Elle est connue aussi pour ses effets non vasculaires: elle stimule la sécrétion du facteur natriurétique auriculaire, de l'aldostérone et inhibe celle de la rénine. L'ensemble de ces effets la fait désigner comme un agent important de l'homéostasie cardiovasculaire, bien que son action sur de nombreux autres tissus soit encore mal précisée (dans le cerveau et le foie, elle se conduit en neuropeptide et facteur de croissance). L'invalidation (*knock out*) du gène de l'ET-1 a été réalisée par une équipe de Tokyo (Japon) et les résultats obtenus créent aujourd'hui la surprise car les manifestations majeures s'exercent sur le développement fœtal des souris homozygotes pour l'invalidation du gène, alors que les individus hétérozygotes ont une pression artérielle élevée [2].

L'invalidation du gène ET-1 a été obtenue, dans des cellules ES de souris, par recombinaison homologue et insertion du gène *neo* conférant la résistance à la généticine dans l'exon 2.

Les souris hétérozygotes semblaient normales et fertiles mais aucun homozygote viable n'était détecté. Une étude des embryons a alors été faite, montrant le nombre attendu de sujets *et-1*^{-/-}. Les fœtus délivrés par césarienne à 18,5 j avaient le cœur qui battait, mais aucun n'a ouvert la bouche pour respirer et ils sont tous morts d'anoxie en 15 à 30 minutes, malgré l'application de stimulations diverses. L'examen des

poumons montrait qu'ils n'avaient pas été ventilés. Le cœur et les gros vaisseaux étaient normaux; la cause de la mort résidait dans une obstruction mécanique des voies aériennes supérieures et une incapacité d'ouvrir la bouche par faiblesse musculaire. L'absence de réponse respiratoire aux stimulations externes suggère aussi une anomalie du contrôle nerveux de la respiration.

Ils portaient tous les mêmes anomalies morphologiques, essentiellement cranio-faciales, avec agénésie partielle ou totale de la mâchoire, de l'arcade zygomatique, du tympanal et de l'os temporal, des cartilages hyoïde et thyroïde, de la langue, des tissus mous de la partie antérieure du cou, du palais et des oreilles externe et moyenne. La grande majorité de ces organes ont pour origine le premier arc branchial. Le lien entre l'absence d'ET-1 et ces malformations est étayé par les résultats de la culture *in vitro* des arcs mandibulaires prélevés sur les embryons de 9,5 j: les arcs mandibulaires prélevés chez des embryons sauvages développent en 14 jours des tissus de la langue, des dents, des cartilages..., ceux prélevés sur les embryons *et-1*^{-/-} se développaient très peu; en revanche, l'ajout d'ET-1 à leur milieu de culture améliorerait considérablement le développement de l'épithélium lingual.

Tous ces organes dérivent des arcs branchiaux dont l'origine est essentiellement les cellules ectomésenchymateuses de la crête neurale céphalique [3]. Ces résultats indiquent donc que ET-1 serait impliquée dans le développement des structures dérivées des arcs branchiaux. ET-1, dont l'expression semble localisée aux cellules épithéliales dans les arcs branchiaux, pourrait promouvoir les interactions entre épithélium et mésenchyme, essentielles au développement des organes. Voilà un rôle d'ET-1 qui n'avait pas été

prévu. Les manifestations phénotypiques de l'invalidation du gène *et-1* rappellent celles de l'invalidation des gènes *Hox 1,5*, *Hox 1,6* ou les effets de l'invalidation du gène de l'acide rétinolique sur le développement. Chez l'homme, les syndromes du premier arc donnent des tableaux voisins [3].

Deuxième surprise, apportée par l'étude de la pression artérielle des souris hétérozygotes: elle est significativement supérieure à la moyenne malgré un rythme cardiaque normal. La concentration plasmatique de base d'ET-1 est diminuée d'environ 30%; ET-1 joue-t-elle un rôle hypotenseur, ou bien cette élévation de pression artérielle serait-elle due à un déficit du contrôle nerveux cardiopulmonaire?

Les effets de l'invalidation du gène *et-1* décrits par Kurihara *et al.* sont remarquables par les questions inattendues qu'ils soulèvent. Il va falloir rechercher avec précision les sites de production de l'endothéline au cours de l'embryogenèse pour établir son rôle dans l'ontogenèse des arcs branchiaux et dans le contrôle central de la respiration, et mieux comprendre l'origine des malformations congénitales rencontrées dans les syndromes du premier arc branchial (syndrome de Treacher-Collins) et des syndromes des deuxième et troisième arcs branchiaux (syndrome de Pierre Robin) en particulier [3].

E.B.

1. Lotersztajn S. Les endothélines. *médecine/sciences* 1993; 9: 1084-93.
2. Kurihara Y, Kurihara H, Suzuki H, Kodama T, Maemura K, Nagai R, Oda H, Kuwaki T, Cao WH, Kamada N, Jishige K, Ouchi Y, Azuma S, Toyoda Y, Ishikawa T, Kumada M, Yasaki Y. Elevated blood pressure and craniofacial abnormalities in mice deficient in endothelin-1. *Nature* 1994; 368: 703-10.
3. Couly G, Coltey P, Chéron G, Abadie V, Martelli H, Le Douarin NM. Rhombomères, code Hox, crête neurale et malformations de la face. *médecine/sciences* 1994; 10: 151-62.