

Rétinoïdes et bases moléculaires des malformations cardiaques congénitales

Les malformations cardiaques constituent plus de 25% des malformations congénitales et représentent ainsi la classe la plus importante de malformations congénitales chez l'humain. Ces malformations sont multifactorielles et impliquent des causes génétiques et liées à l'environnement. Par exemple, la carence maternelle en vitamine A provoque plusieurs malformations congénitales incluant des malformations cardiaques majeures associées à une létalité embryonnaire. L'acide rétinolique (*9-cis* acide rétinolique et *trans* acide rétinolique), un métabolite de la vitamine A, possède plusieurs effets tératogènes chevauchant les effets de la carence maternelle en vitamine A. Ce spectre d'action superposé suggère que l'acide rétinolique est un morphogène, c'est-à-dire qu'il véhicule une information quant à la position durant le développement. Dans le cas du cœur embryonnaire, des expériences chez le poulet et le poisson-zèbre indiquent que l'acide rétinolique est probablement l'un des signaux locaux impliqués dans la polarité du tube cardiaque et la différenciation des compartiments (chambres) cardiaques. Cependant, la base moléculaire du rôle de l'acide rétinolique dans la morphogénèse cardiaque, incluant les effecteurs intracellulaires et les gènes cibles, était inconnue. Trois papiers parus récemment [1-3] fournissent les premières données sur les effecteurs intracellulaires de l'acide rétinolique dans le tissu cardiaque.

Les effets de l'acide rétinolique sont transduits par deux groupes de récepteurs de la superfamille des récepteurs nucléaires, soit les RAR (RAR α , β , γ) qui sont activés par les deux isomères de l'acide rétinolique et les RXR (RXR α , β , γ) dont le ligand est le *9-cis* acide rétinolique. Chacune de ces isoformes est soumise à un épissage différentiel et la

complexité de la réponse à l'acide rétinolique est amplifiée par la formation d'hétérodimères RAR:RXR qui représenteraient l'entité physiologique de réponse à l'acide rétinolique.

L'inactivation du gène codant pour RXR α [1, 2] provoque des malformations cardiaques incompatibles avec la vie puisque les embryons meurent entre les jours embryonnaires 10,5 à 16,5, probablement du fait d'une insuffisance cardiaque majeure qui empêche le cœur de subvenir aux besoins d'apport sanguin de l'embryon. L'étude histologique du cœur de souris mutantes dénote un phénotype de cœur spongieux, caractérisé par une désorganisation de la trabeculae du ventricule et une hypoplasie ventriculaire. Plusieurs malformations du septum ventriculaire sont aussi observées. Cependant, les oreillettes ne sont que faiblement atteintes. Ces malformations sont très similaires, sinon identiques, à celles observées sur la progéniture de mères déficientes en vitamine A. En dépit du fait que l'inactivation de RAR γ , RAR α ou RAR β 2 ne provoque pas de malformations cardiaques, les doubles inactivations RAR $\alpha\gamma$ ou $\alpha\beta$ 2 donnent un phénotype de cœur spongieux avec une pénétrance comparable à celle de l'inactivation de RXR α [3]. Ces résultats suggèrent une convergence de la signalisation dépendante des rétinolides et une redondance fonctionnelle entre les différents membres de la famille RAR. De plus, ces résultats seraient cohérents avec l'hypothèse que l'hétérodimère RXR:RAR est le médiateur physiologique de la réponse à l'acide rétinolique.

Si l'on connaît maintenant les effecteurs intracellulaires de l'acide rétinolique lors de la cardiogénèse, les gènes cibles doivent encore être identifiés. Il faudra également déterminer

les cellules cibles de l'action des rétinolides, d'autant plus que la présence de RXR α dans les cardiomyocytes est controversée. Les candidats pour les gènes cibles sont nombreux ; le gène du TGF β est particulièrement attrayant puisque l'inactivation de ce gène produit un phénotype cardiaque qui ressemble beaucoup au phénotype du cœur spongieux obtenu par inactivation du gène RXR α ou des gènes RAR $\alpha\gamma$ et $\alpha\beta$ 2 [4]. Le croisement entre des souris TGF β +/- et des souris RXR α +/- pourrait permettre de vérifier s'il y a synergie ou redondance entre le TGF β et l'acide rétinolique dans le développement cardiaque. De plus, des expériences *in vitro* d'explant ou de cultures provenant de cœurs embryonnaires de souris mutantes pourraient permettre de déterminer si le phénotype est autonome ou s'il est induit par l'anomalie d'une structure embryonnaire avoisinante, et de caractériser l'état de différenciation du cœur. Ces informations pourraient permettre d'établir la cascade des événements menant à la formation de la trabeculae et du septum ventriculaires ainsi que d'identifier les mécanismes menant à la polarité antéro-postérieure (ventricule-oreillette) du myocarde qui dépendrait de l'action des rétinolides.

D.D.
M.N.

1. Kastner P, Grondona JM, Mark M, Gansmuller A, LeMeur M, Decimo D, Vonesch JL, Dollé P, Chambon P. Genetic analysis of RXR α developmental function: convergence of RXR and RAR signaling pathways in heart and eye morphogenesis. *Cell* 1994 ; 78 : 987-1003.

2. Sucov HM, Dyson E, Gumeringer CL, Price J, Chien KR, Evans RM. RXR a mutant mice establish a genetic basis for vitamin A signaling in heart morphogenesis. *Genes Dev* 1994 ; 8 : 1007-18.

3. Mendelshon C, Mark M, Dollé P, Dierich A, Gaub MP, Krust A, Lampron C, Chambon P. Retinoic acid receptor β 2 (RAR β 2) null mutant mice appear normal. *Development* 1994 ; 120 : 2749-71.

4. Nemer M. Réévaluation du rôle de TGF β 1 dans le développement du cœur. *médicine/science* 1994 ;