



Origine veineuse des vaisseaux lymphatiques chez les mammifères

L'hypothèse de Sabin vérifiée

Thierry Jaffredo

CNRS UMR7622, UPMC, Bâtiment C, 6^e étage,
Case 24, 75252 Paris Cedex 05 France.
thierry.jaffredo@upmc.fr

L'hypothèse de Florence Sabin sur l'origine du réseau lymphatique

Bien que la première description des vaisseaux lymphatiques remonte à 1627 [1], la plupart des données anatomiques datent des années 1880-1920. Le système vasculaire lymphatique est composé d'un réseau de capillaires fins non-fenestrés qui drainent la lymphe, liquide riche en protéines. Cette lymphe est collectée des tissus interstitiels de la plupart des organes et déversée dans des vaisseaux lymphatiques de gros calibre (le canal thoracique et le canal lymphatique droit) connectés à la circulation veineuse à la base du cou.

Les vaisseaux lymphatiques se développent selon un processus dénommé angiogenèse lymphatique. Bien qu'il lui soit similaire, ce processus est relativement tardif par rapport à l'angiogenèse vasculaire sanguine. Les premiers signes d'angiogenèse lymphatique sont observés dans la région jugulaire au jour embryonnaire (E) 10 chez la souris alors que le système sanguin se développe à partir de E7,5. Initialement formulée par Florence Sabin, la vision la plus communément adoptée propose une origine endothéliale vasculaire pour le réseau lymphatique [2, 3]. Une hypothèse alternative suggère un assemblage à partir de cellules mésenchymateuses, suivi d'une connexion avec le système veineux [4]. L'état des connaissances sur le sujet a évolué très lentement jusqu'à l'identification récente

de marqueurs moléculaires spécifiques des vaisseaux lymphatiques qui, couplée à des approches de transgénèse, a permis de lever une partie du voile sur l'origine des vaisseaux lymphatiques.

Marqueurs moléculaires spécifiques du système lymphatique

Les étapes initiales d'établissement de la compétence lymphatique sont encore inconnues, mais plusieurs molécules ont été identifiées comme jouant un rôle majeur dans la mise en place du système lymphatique. Parmi elles, on distingue deux marqueurs précoces notables. *Lyve1* (*lymphatic vessel hyaluronan receptor*), un homologue de CD44, est considéré comme le marqueur le plus précoce de la compétence lymphatique [5]. Il est présent dans quelques cellules endothéliales (CE) de la veine cardinale antérieure à E9,0-9,5 chez la souris. Son inactivation ne provoque cependant aucun défaut notable d'angiogenèse lymphatique, suggérant qu'il n'est pas requis directement pour la différenciation lymphatique. Peu de temps après *Lyve1*, un autre gène, *Prox1*, facteur de transcription à homéoboîte homologue du gène *Prospero* de drosophile, est observé dans les CE du vaisseau et constitue un marqueur fiable et permanent des CE lymphatiques. À la différence de *Lyve1*, *Prox1* est exprimé par les CE du côté latéro-dorsal de la veine cardinale ainsi que par des cellules qui semblent issues du vais-

seau et qui vont fusionner pour former les sacs lymphatiques primitifs. Cette proximité entre CE lymphatiques et CE vasculaires, couplée à l'expression de *Prox1*, a contribué à privilégier l'hypothèse de Sabin [2, 3]. L'inactivation de *Prox1* provoque l'absence de système lymphatique et la mort des embryons à E 14,5 résultant d'un blocage dans la spécification des CE lymphatiques [6]. La production de cellules à partir de la veine cardinale est bien induite, mais les cellules conservent une identité veineuse sanguine et le processus avorte [7]. De plus, la surexpression de *Prox1* dans un contexte de CE vasculaires conduit à l'activation de marqueurs lymphatiques et la répression de marqueurs veineux [8, 9]. L'ensemble de ces données contribue à considérer *Prox1* comme un gène maître de la différenciation lymphatique.

Origine veineuse du système lymphatique de la souris

Bien qu'un grand nombre de données étaient en faveur d'une origine endothéliale vasculaire pour le système lymphatique, la question n'était pas définitivement tranchée. Un article récent utilisant un système de traçage génétique complété par des *knock-in* spécifiques plaide en faveur de cette origine [10]. Les auteurs ont créé une souche de souris portant le gène codant pour la recombinase CRE fusionnée au domaine de liaison muté du récepteur des œstrogènes (CRE-ERT²), le tout inséré en phase dans le locus

Prox1. Cette construction répond à un analogue naturel des œstrogènes, le 4-hydroxytamoxifène (OHT) mais pas aux ligands endogènes. Cette souris a été croisée avec la souris ROSA26R, dans laquelle le gène *lacZ* n'est exprimé qu'après excision d'une cassette « stop » flanquée de sites LoxP. La stimulation par l'OHT induit l'expression permanente de la β -galactosidase dans les cellules qui expriment *Prox1*. Cette activation prend environ 12h ce qui correspond à la disparition complète du composé actif. En effectuant des activations entre E8,5 et E9,5 puis en laissant les embryons se développer pendant des temps variés, les auteurs ont pu établir plusieurs règles pour la formation du système lymphatique chez la souris.

1. Les premières cellules *Prox1*⁺ sont issues de la veine cardinale et forment des sacs primitifs.

2. Ces sacs génèrent en continu des cellules *Prox1*⁺ qui participent à l'élaboration du réseau lymphatique superficiel et profond.

3. En utilisant deux autres souches de souris codant pour la recombinaise CRE, les auteurs ont confirmé l'origine vasculaire des cellules *Prox1*⁺. La délétion de *Prox1* sous contrôle du promoteur *Tie2*, spécifique du système vasculaire, conduit à une absence presque totale de développement lymphatique. La délétion de CoupTFII, récepteur nucléaire orphelin spécifiquement exprimé dans les CE veineuses, sous contrôle du promoteur *Tie2*, produit un changement d'identité des CE veineuses qui deviennent artérielles

et l'absence de système lymphatique, confirmant ainsi son origine veineuse.

4. Le système lymphatique ne se met pas en place à partir de cellules hématopoïétiques, comme suggéré, car les embryons délétés de *Runx1*, gène majeur pour l'émergence des cellules souches hématopoïétiques de type adulte, expriment *Prox1* et ont un système lymphatique normal.

En conclusion

Chez la souris, le système vasculaire lymphatique semble entièrement s'édifier à partir du système veineux (Figure 1). Cette situation est différente de celle décrite chez le poulet chez lequel les vaisseaux lymphatiques ont une double origine, veineuse pour les profonds, mésenchymateuse pour les superficiels. Les cellules mésenchymateuses ont cependant une identité d'angioblaste (progéniteurs des cellules endothéliales) ce qui nous rapproche de l'origine vasculaire. Quoi qu'il en soit, veines ou angioblastes superficiels partagent une origine commune, le somite [11, 12], qui a été montré abriter un progéniteur endo-lymphangiogénique exprimant à la fois *Prox1* et des marqueurs d'angioblastes.

Il est donc possible qu'en fonction des groupes de vertébrés des modalités particulières puissent apparaître sans pour autant changer fondamentalement la règle en vigueur. ♦

Venous origin of the lymphatic vasculature in mammals : Sabin's hypothesis verified

REMERCIEMENTS

L'auteur remercie Cécile Devon et Charlotte Richard pour leurs critiques et suggestions ainsi que Sophie Gournet pour son aide précieuse dans l'illustration.

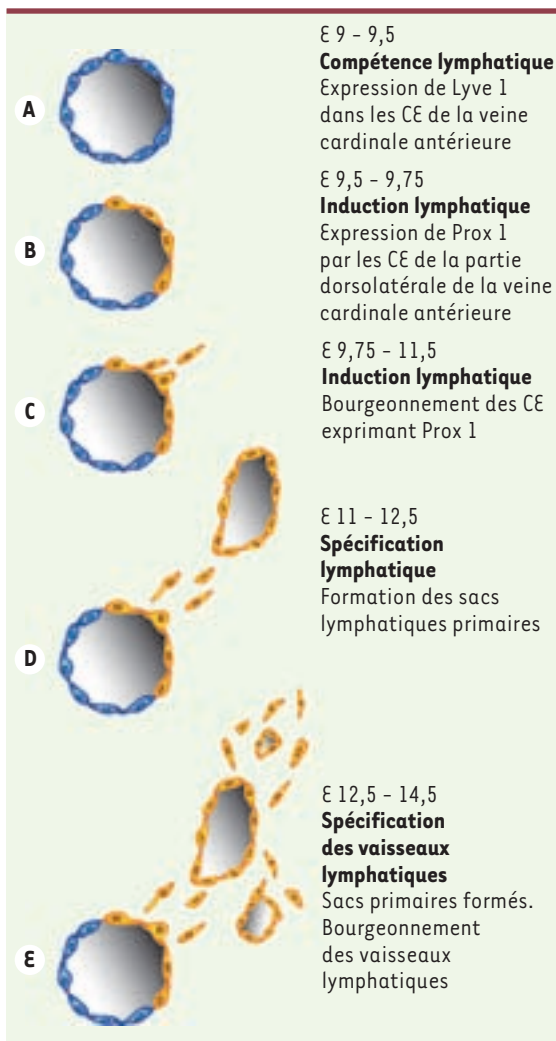


Figure 1. Modèle actuellement proposé pour la mise en place des vaisseaux lymphatiques dans l'embryon de mammifère. **A.** Acquisition de la compétence lymphatique. Les CE de la veine cardinale antérieure expriment Lyve 1 considéré comme marqueur de cette compétence (adapté de [13]). **B, C.** Induction de la différenciation lymphatique. Les cellules Lyve1⁺ de la partie dorso-latérale de la veine cardinale antérieure acquièrent l'expression de *Prox1*, gène maître de la différenciation lymphatique. Les signaux responsables de cette induction sont actuellement inconnus. **D.** Spécification des CE lymphatiques. Les CE *Prox1*⁺ bourgeonnent à partir de la veine cardinale et vont former des sacs lymphatiques primaires. À partir de ce moment, la différenciation lymphatique est stabilisée. **E.** Maturation des vaisseaux lymphatiques. Les CE lymphatiques des sacs lymphatiques primaires vont bourgeonner et former le réseau vasculaire lymphatique



RÉFÉRENCES

- Aseli, G. *De Lacteibus sive Lacteis Venis, Quarto Vasorum Mesarai corum Genere novo invento*. Milano : Mediolani, 1627.
- Sabin F. On the origin of the lymphatics system from the veins and the development of the lymph hearts and the thoracic duct in the pig. *Am J Anat* 1902 ; 1 : 367-89.
- Sabin F. On the development of the superficial lymphatics in the skin of the pig. *Am J Anat* 1904 ; 3 : 183-95.
- Huntington GS, McClure CFW. The anatomy and development of the jugular lymph sac in the domestic cat (*Felis domestica*). *Am J Anat* 1910 ; 10 : 177-312.
- Banerji S, Ni J, Wang SX, et al. LYVE-1, a new homologue of the CD44 glycoprotein, is a lymph-specific receptor for hyaluronan. *J Cell Biol* 1999 ; 144 : 789-801.
- Wigle JT, Oliver G. Prox1 function is required for the development of the murine lymphatic system. *Cell* 1999 ; 98 : 769-78.
- Wigle JT, Harvey N, Detmar M, et al. An essential role for Prox1 in the induction of the lymphatic endothelial cell phenotype. *EMBO J* 2002 ; 21 : 1505-13.
- Petrova TV, Makinen T, Makela TP, et al. Lymphatic endothelial reprogramming of vascular endothelial cells by the Prox-1 homeobox transcription factor. *EMBO J* 2002 ; 21 : 4593-9.
- Hong YK, Harvey N, Noh YH, et al. Prox1 is a master control gene in the program specifying lymphatic endothelial cell fate. *Dev Dyn* 2002 ; 225 : 351-7.
- Srinivasan RS, Dillard ME, Lagutin OV, et al. Lineage tracing demonstrates the venous origin of the mammalian lymphatic vasculature. *Genes Dev* 2007 ; 21 : 2422-32.
- Pouget C, Gautier R, Teillet MA, Jaffredo T. Somite-derived cells replace ventral aortic hemangioblasts and provide aortic smooth muscle cells of the trunk. *Development* 2006 ; 133 : 1013-22.
- Wiegrefe C, Christ B, Huang R, Scaal M. Sclerotomal origin of smooth muscle cells in the wall of the avian dorsal aorta. *Dev Dyn* 2007 ; 236 : 2578-85.
- Oliver G. Lymphatic vasculature development. *Nat Rev Immunol* 2004 ; 4 : 35-45.

Centre de Psychiatrie et
Neurosciences

Symposium on Translational Research in Psychiatry and Neuroscience in the XXIst Century

À l'occasion de son inauguration, le *Centre de Psychiatrie et Neurosciences* organise un symposium "Recherches translationnelles en psychiatrie et neurosciences au XXI^e siècle".

10 juillet 2008

Centre Hospitalier Sainte-Anne – Bâtiment CMME
100, rue de la Santé, 75014 Paris, France

Welcoming remarks

*Representatives of Inserm, Sainte-Anne Hospital,
René Descartes Faculty, regional council, Paris town council*

Thue Schwartz (Copenhagen, Denmark)
GPCR molecular pharmacology

Rémi Quirion (Montreal, Quebec, Canada)
Neuropeptides and brain diseases

Rossella Galli (Milan, Italy)
*Identification and molecular characterization of cancer stem cells
from brain tumors*

Guy Rouleau (Montreal, Quebec, Canada)
Neurogenetics

Jean Claude Baron (Cambridge, UK)
Brain imaging in stroke and neurodegenerative diseases

Philip Asherson (London, UK)
Child attention-deficit hyperactivity disorder

Robin Murray (London, UK)
Cannabis and psychosis: the hash realities

Jacques Epelbaum (Head of the CPN)
Scientific prospectives

Cette manifestation est ouverte à tous les scientifiques concernés par la
psychiatrie et les neurosciences

Renseignements

Catherine.rogers@inserm.fr

Pôle Communication Valorisation - Centre de Psychiatrie et Neurosciences
Inserm U894 - 2ter rue d'Alésia 75014 Paris, France.

<http://www.colloque-cpn-paris.com>

L'inscription est gratuite mais obligatoire, sous réserve des places disponibles

