

Le métabolisme au cœur de la cellule à l'origine de la valve mitrale

Michel Pucéat

Inserm U1263, INRAE U1260,
Centre cardiovasculaire et nutrition,
Aix-Marseille Université, Marseille, France.
michel.puceat@inserm.fr

> Le cœur est un organe dont la fonction des changements morphologiques acquièrent une compétence à s'est complexifiée au cours de l'évolution pour former les feuillets valvulaires et effectuer la transition endothélio-lution. Simple tube chez la drosophile, question majeure est restée : comment un tube mésoenchymateuse précédant la diffé- organe à deux chambres chez les poissons pendant des décennies. Alors, comment la valve mitrale ont un sons, il est devenu un organe à quatre endocardie tapisse l'intérieur du cœur. Le métabolisme de cellule cancéreuse. quatre chambres, pourquoi seules les cellules endocardiques localisées présente les marques d'un effet donc devenu nécessaire, pour la transition endothélio-mésenchymateuse. Mais, bien connu en oncologie fonctionnement de la pompe cardiaque, le canal atrio-ventriculaire et la valve mitrale sont associé à une d'orienter le flux sanguin entre ces deux régions efférente du ventricule (son) et à une activation du métabolisme glutamine. quatre chambres grâce à la présence de cellules de se décoller du myocarde et effectuer une transition épithélio- quatre valves : deux valves assurent le passage du sang chargé en gaz dissous de l'atrium droit vers le ventricule droit (valve tricuspide), puis vers l'artère pulmonaire (valve pulmonaire) et deux autres valves assurent le passage du sang chargé en oxygène de l'atrium gauche vers le ventricule gauche (valve mitrale), puis vers l'aorte (valve aortique). Nos travaux ont levé en partie le voile sur cette énigme [2]. Afin de suivre le développement de la valve mitrale chez les souris, un modèle animal qui reflète fidèlement le développement de la valve humaine [3], nous avons disséqué le canal atrio-ventriculaire au stade embryonnaire E9,5, puis la valve mitrale au stade embryonnaire E16,5 ainsi que les valves des souris après la naissance. Chez la souris, dès 9 jours embryonnaires étaient issus du cœur un phénotype endothélial et un phénotype mésoenchymateux. Les cellules endocardiques se décollent du myocarde sous le contrôle de facteurs myopromoteur du gène endothélial et expriment des gènes associés au phénotype endothélial tout en exprimant les régions efférentes du cœur (tronc pulmonaire et aortique ; futures valves pulmonaire et aortique) et dans des régions atrio-ventriculaires (futurs valves tricuspide et mitrale). Les cellules endocardiques subissent ensuite une transition épithélio-mésenchymateuse, et migrent par FACS (fluorescence activated cell sorting). Les cellules triées ont ensuite été marquées avec un « code-barres » (ARNm) séquencés pour obtenir le transcriptome de chacune d'entre elles. L'analyse de ces transcriptomes épithélio-mésenchymateuse de ces cellules endocardiques est consé-

(→) Voir la Synthèse de J. Razungles et al., m/s n° 11, novembre 2013, page 1026

¹ Anciennement dénommé oreillette.

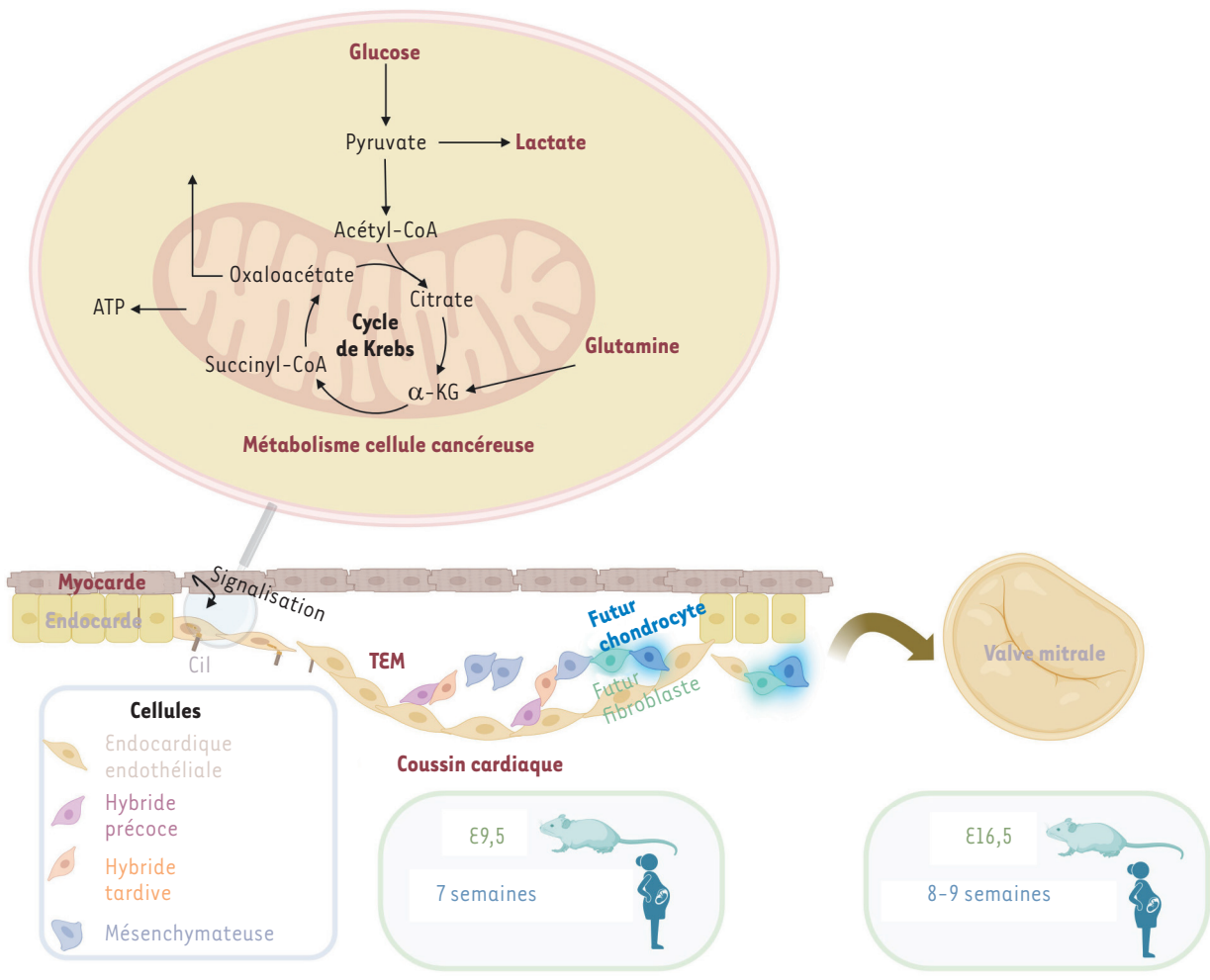


Figure 1. Contrôle métabolique de la transition endothélio-mésenchymateuse au sein des coussins cardiaques à l'origine de la valve mitrale. Les cellules endocardiques se séparent du myocarde et effectuent une transition endothélio-mésenchymateuse, tout en acquérant les caractéristiques de chaque type de cellule valvulaire.

relative à une reprogrammation métabolique, qui est bénéfique quand elle est contrôlée, mais pathologique quand elle n'est pas contrôlée. L'analyse de ces transcriptomes nous a également appris que la destinée des divers types cellulaires (cellule endothéliale, cellule musculaire lisse, fibroblaste ou chondrocyte) présents dans la valve mitrale était décidée dès le stade de la transition endothélio-mésenchymateuse. Cette spécificité est confirmée dans les cellules de la valve mitrale différenciée comporte deux valvulites : la grande valvule (ou valvule septale, ou feuillet antérieur), très mobile, et la petite valvule (ou valvule postérieure, ou feuillet postérieur), servant de butée à la grande valvule pour assurer la coaptation et permettre la fermeture de la valve lors de la contraction (systole) ventriculaire.

Source : Wikipedia.

par cette cellule dans la valve mitrale. En guise de conclusion, rappelons à quel stade embryonnaire E16,5. Une analyse probabiliste des clones nous a permis de confirmer que les cellules des feuillets pariétal et septal provenaient du même réservoir de cellules progénitrices. Il a été déterminé que 140 cellules progénitrices suffisaient à la formation de la valve finale. La formation des feuillets de la valve mitrale résulte donc de deux phénomènes concomitants : la prolifération et la différenciation des cellules progénitrices « nées » dans l'endocarde du canal atrio-ventriculaire, et dont la destinée est spécifiquement déterminée. Les connaissances récemment acquises sur ce processus devraient permettre de mieux comprendre les maladies de la valve mitrale, dont la cause génétique reste mineure.

En guise de conclusion, rappelons à quel stade embryonnaire E16,5. Une analyse probabiliste des clones nous a permis de confirmer que les cellules des feuillets pariétal et septal provenaient du même réservoir de cellules progénitrices. Il a été déterminé que 140 cellules progénitrices suffisaient à la formation de la valve finale. La formation des feuillets de la valve mitrale résulte donc de deux phénomènes concomitants : la prolifération et la différenciation des cellules progénitrices « nées » dans l'endocarde du canal atrio-ventriculaire, et dont la destinée est spécifiquement déterminée. Les connaissances récemment acquises sur ce processus devraient permettre de mieux comprendre les maladies de la valve mitrale, dont la cause génétique reste mineure.

RÉFÉRENCES

- O'Donnell A, Yutzey KE. Mechanisms of heart valve development and disease. *Development* 2020 ; 147.
- Barhat B, Bordeu I, Jagla B. Understanding the cell fate and behavior of progenitors at the origin of the mouse cardiac mitral valve. *Dev Cell* 2024 ; 59 : 339-50 e4.
- Krishnan A, Samtani R, Dhanaoatari P. A detailed comparison of mouse and human cardiac development. *Pediatr Res* 2014 ; 76 : 500-7.
- Neungjungles J, Cavailles V, Jalaguier S, Teyssier C. L'effet Warburg : De la théorie du cancer aux applications thérapeutiques en oncologie. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 1026-33.
- Daems M, Peacock HM, Jones EAV. Fluid flow as a driver of embryonic morphogenesis. *Development* 2020 ; 147.
- Steidl ME, Nigro EA, Nielekhal A. Primary cilia sense glutamine availability and respond via asparagine synthesis. *Nat Metab* 2023 ; 5 : 385-97.
- Neri T, Hiriart E, van Vliet AP. Human pre-valvular endocardial cells derived from pluripotent stem cells recapitulate cardiac pathophysiological valvulogenesis. *Nat Commun* 2019 ; 10 : 1929.
- Tang F, Barbacioru C, Walz M. RNA-Seq whole-transcriptome analysis of a single cell. *Methods* 2009 ; 6 : 377-82.
- Natri HM, Del Azodi CB, Petrucci C. Cell-type-specific and disease-associated expression quantitative trait loci in the human brain. *Nat Genet* 2024 ; 56 : 595-604.



Le mauvais air

Il était une fois les infections et les combattants de l'ombre

Jean-Marc Cavailon

edpsciences

'Wear a mask or go to jail'

L'histoire du combat contre les infections

L'auteur relate les efforts des savants tout au long de l'histoire pour lutter contre les infections, offrir les traitements antiseptiques ou antibiotiques, et prévenir les maladies infectieuses. Il rappelle l'usage des masques initié au XVIIe siècle, l'extraordinaire saga de la vaccination accompagnée de la concomitante réticence face aux vaccins. Il met en parallèle de surprenantes analogies entre des événements historiques et des événements associés à la pandémie de COVID-19.

ISBN : 978-2-7598-2678-0 342 pages - 24€ TTC

En vente sur la boutique.edpsciences.org



Tarifs d'abonnements 2024

Abonnez-vous à médecine/sciences

Abonnez-vous sur www.medecinesciences.org

> Grâce à m/s vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

