

Plasticité du muscle lisse digestif et désordres de motilité digestive



Pascal de Santa Barbara

DR2 INSERM
PHYMEDEXP, Montpellier



@santa_pascal



Development of
visceral smooth muscle

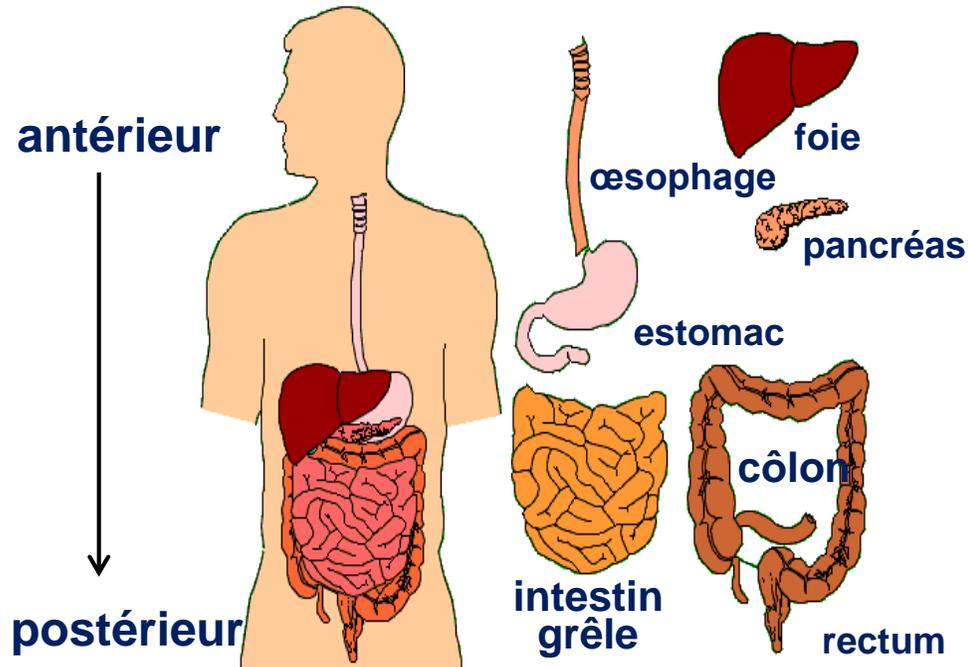


 **Inserm**

Le tube GastroIntestinal: un système d'organes complexes



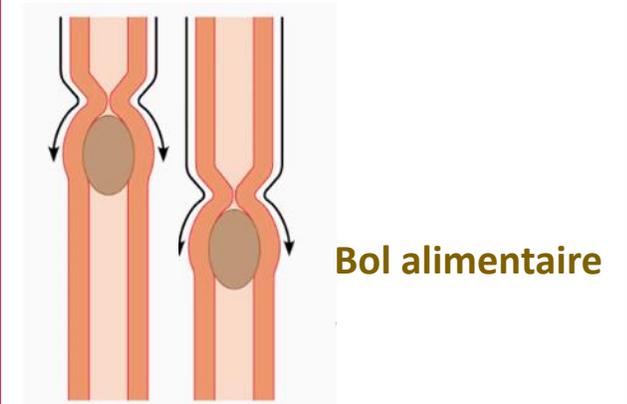
Organisation:



Fonctions:

- digestion,
- absorption de l'eau et des nutriments,
- élimination des déchets.

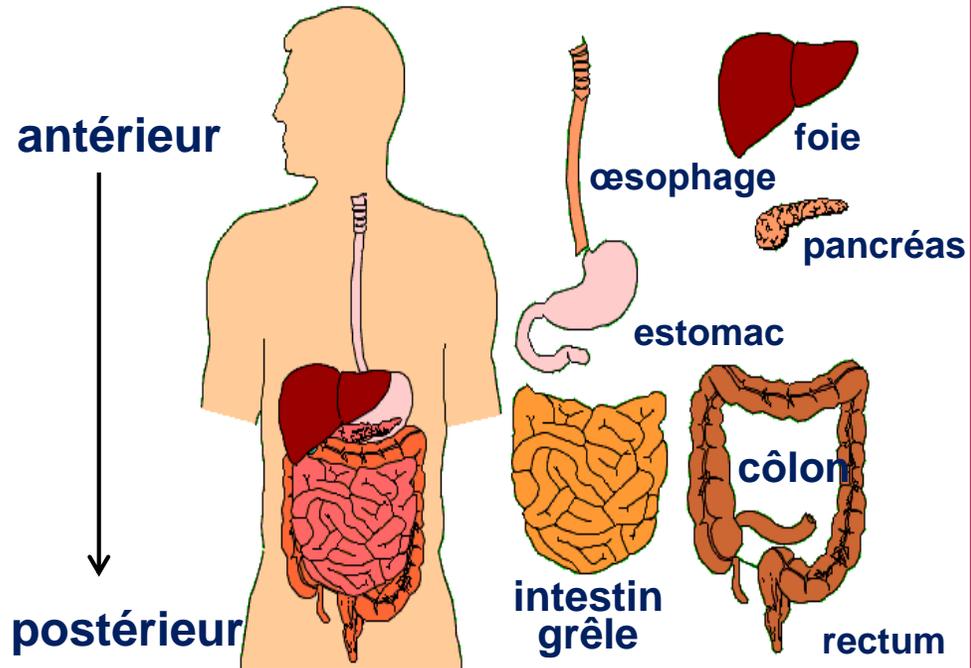
Motilité digestive:



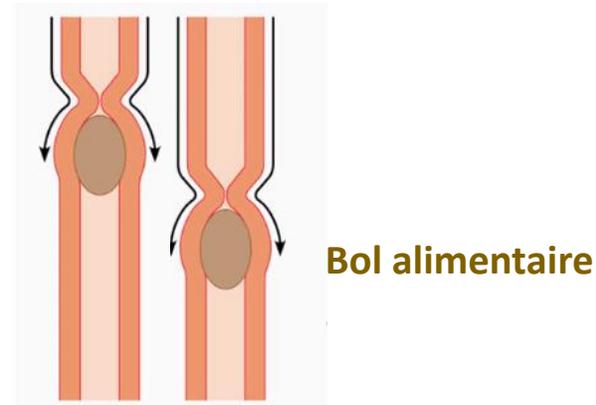
Le tube GastroIntestinal: un système d'organes complexes



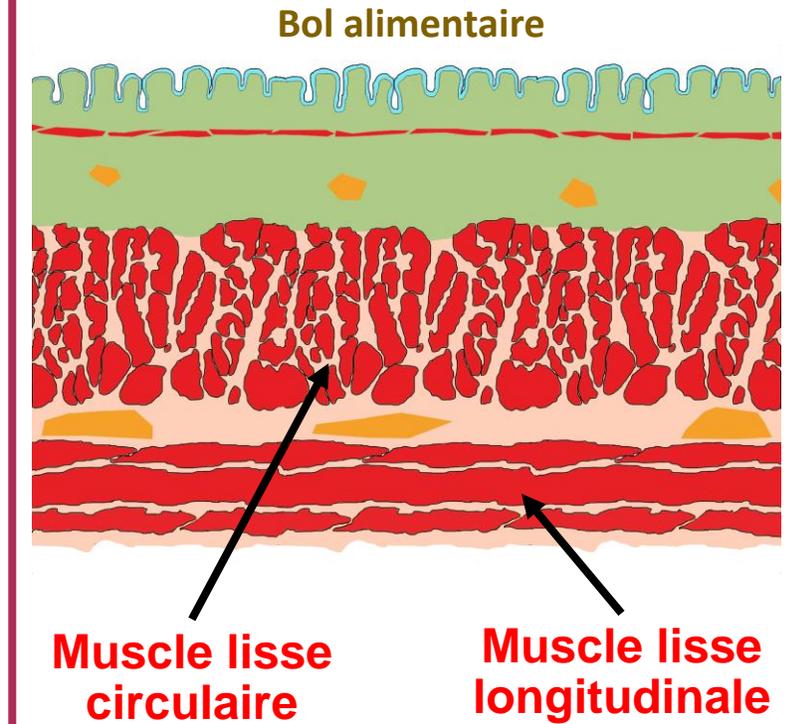
Organisation:



Motilité digestive:



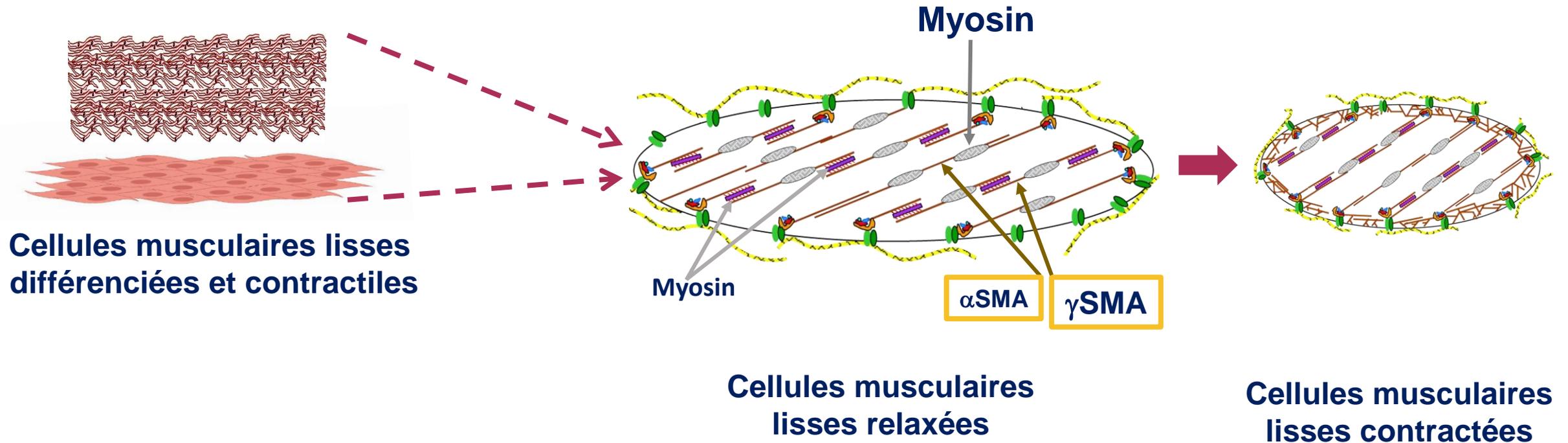
Composition intestinale:



Contraction des cellules du muscle lisse digestif



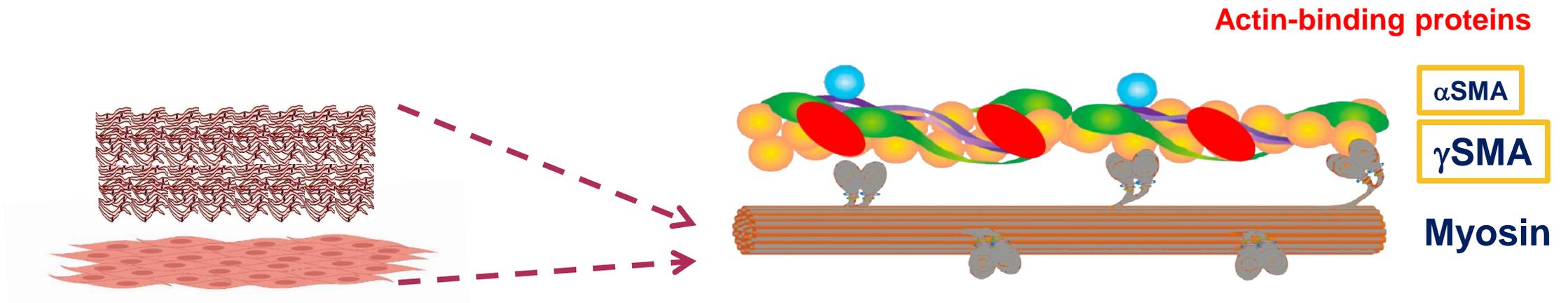
à l'échelle de la cellule



Contraction des cellules du muscle lisse digestif



à l'échelle subcellulaire



Cellules musculaires lisses
différenciées et contractiles

Appareil contractile
des cellules musculaires lisses



Action coordonnée

Système nerveux
entérique

Cellules interstitielles
de Cajal

Muscle lisse
digestif

Désordres de Motilité digestive pédiatrique

- Maladie de Hirschsprung,
- Syndrome de PseudoObstruction Intestinal Chronique (POIC)



Le syndrome de PseudoObstruction Intestinal Chronique:

Le syndrome de POIC est caractérisé par des épisodes occlusifs à répétition sans obstacle anatomique sur le tube digestif.

- La POIC peut intéresser le muscle lisse (myopathie digestive), le système neuro-entérique (neuropathie digestive) ou les cellules de Cajal (mésenchymopathie),
- Chez l'enfant il s'agit en majorité de formes primitives à début néonatal,
- L'incidence en pédiatrie (USA, 2020) est de 29/100.000; 100 enfants avec PIPO naissant chaque année aux USA.

Terminologie internationale :

- CIPO (Chronic Intestinal Pseudo Obstruction),
- PIPO (Pediatric Intestinal Pseudo Obstruction),
- NIPO (Neonatal Intestinal Pseudo Obstruction),
- MMIHS (Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis)



« PseudoObstruction Intestinales Chroniques (POIC) chez l'enfant »
Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Déc. 2021
Coordinateur: Dr. Marc Bellaïche



Syndrome POIC: génétique et muscle lisse

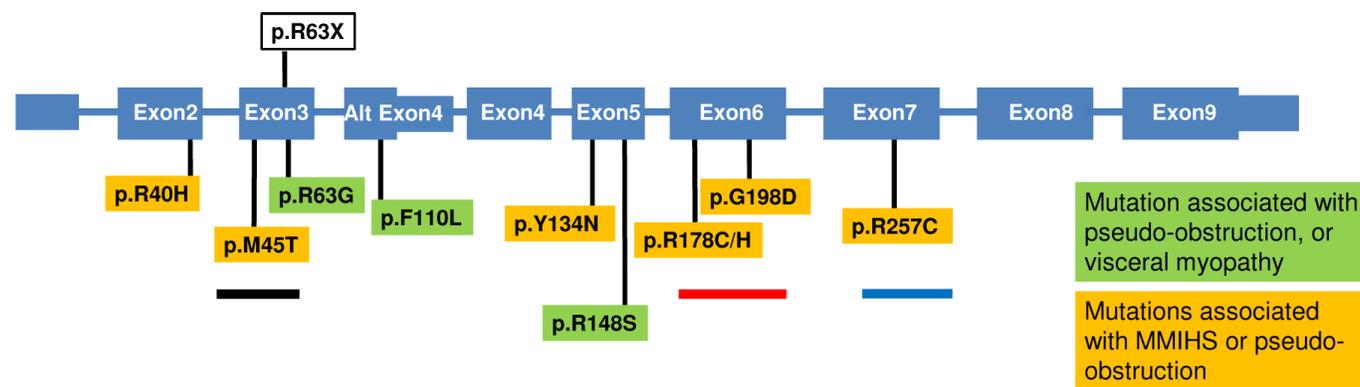


Segregation of a Missense Variant in *Enteric Smooth Muscle Actin* γ -2 With Autosomal Dominant Familial Visceral Myopathy

GASTROENTEROLOGY 2012;143:1482-1491

HELI J. LEHTONEN,* TAINA SIPPONEN,‡ SARI TOJKANDER,§ RIITTA KARIKOSKI,|| HEIKKI JÄRVINEN,¶ NIGEL G. LAING,# PEKKA LAPPALAINEN,§ LAURI A. AALTONEN,* and SARI TUUPANEN*

Le gène *ACTG2* code pour la protéine γ SMA !!!



Les variants *ACTG2* sont rencontrés chez les patients POIC pédiatriques dans 40%-45% (Rendu J.).

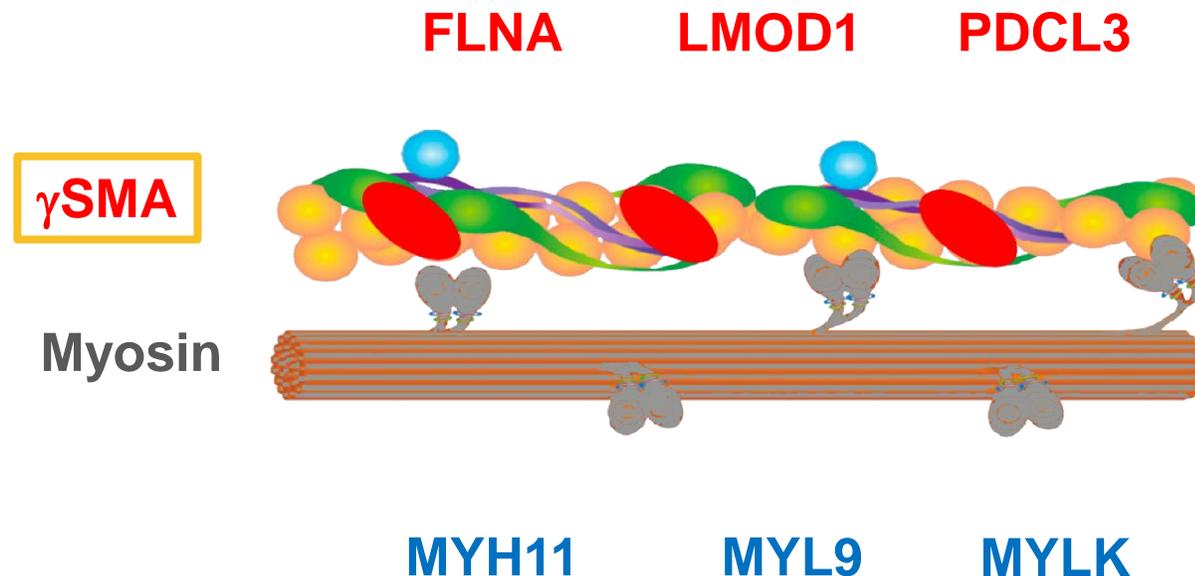
Les mutations localisées au niveau des Arginines sont retrouvées dans 80%

Syndrome POIC: génétique et muscle lisse



Des variants perte de fonction sont retrouvés moins fréquemment dans les gènes *Filamin A (FLNA)*, *Leimodin 1 (LMOD1)*, *Phosducin Like 3 (PDCL3)*, *Myosin heavy chain 11 (MYH11)*, *Myosin Light Chain 9 (MYL9)* et *Myosin light chain kinase (MYLK)*.

Les produits de ces gènes sont exprimés dans les cellules musculaires lisses digestives et sont impliqués dans la régulation du réseau d'actine.



Appareil contractile des cellules musculaires lisses :

cible principale du syndrome POIC !!!



Le syndrome POIC est une Myopathie viscérale

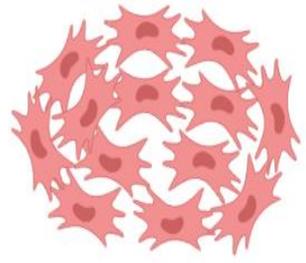
Altération fonctionnelle du muscle de l'appareil digestif



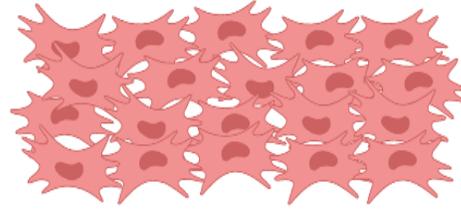
Pour comprendre le syndrome POIC :

- 1/ Comprendre comment le muscle de l'appareil digestif se développe**
- 2/ Identifier des altérations musculaires chez les patients POIC?**
- 3/ Développer de nouveaux modèles pour étudier le syndrome POIC?**

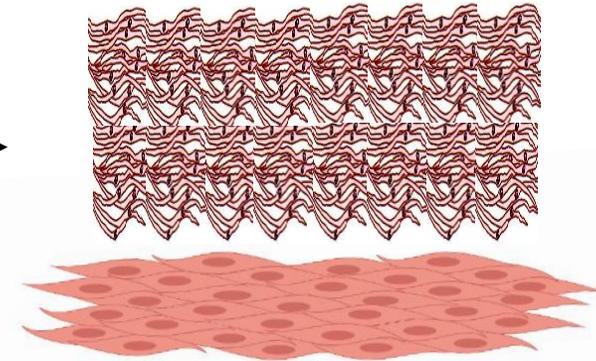
Le développement des cellules du muscle lisse digestif:



**Progéniteurs
mésenchymateux**



**Cellules musculaires
lisses déterminées**



**Cellules musculaires lisses
différenciées et contractiles**

γ SMA : gamma Smooth Muscle Actin

α SMA : alpha Smooth Muscle Actin

TRANSGELIN : Actin-binding protein

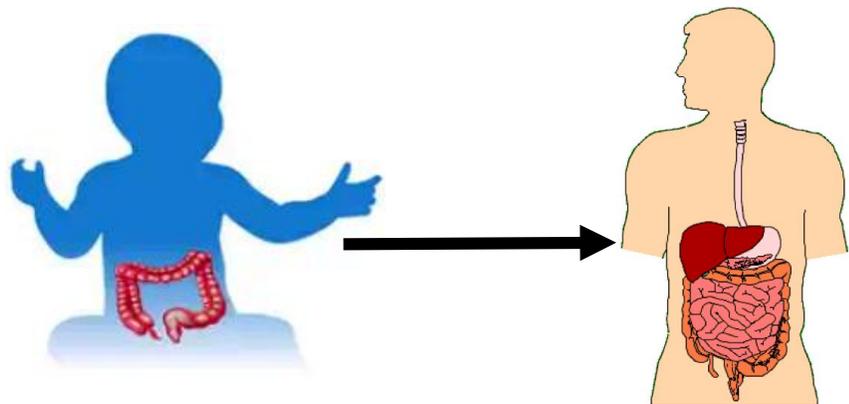
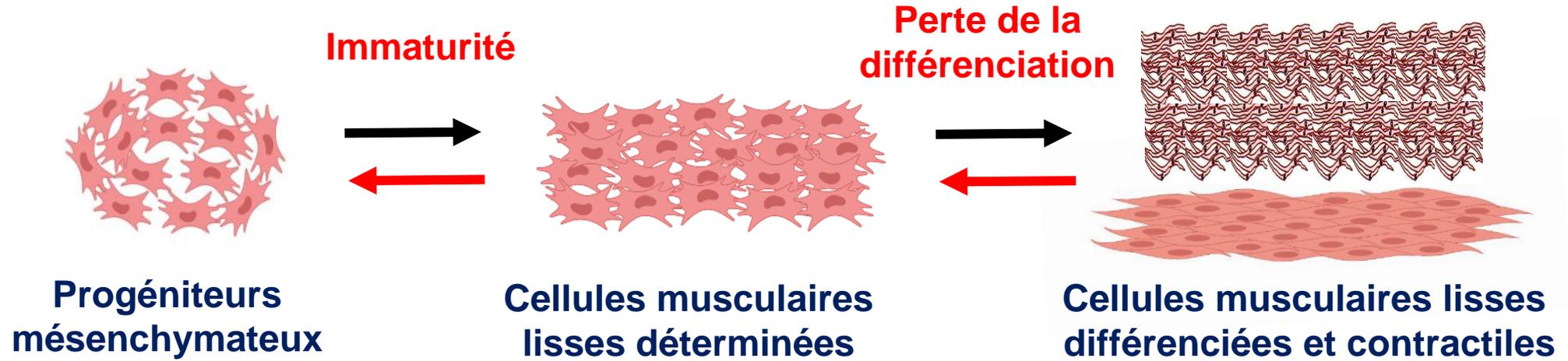
CALPONIN : Actin-binding protein

SMOOTHELIN : Actin-binding protein

MYLK : Myosin Kinase

SMMHC : Myosin heavy chain

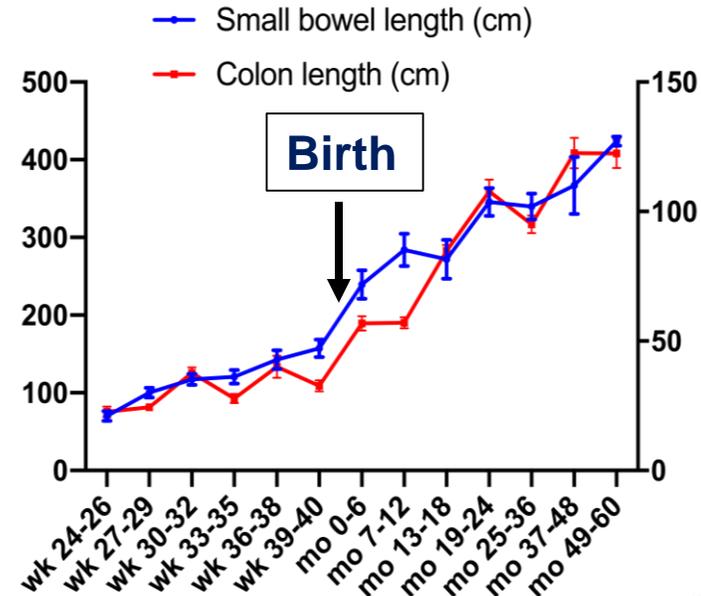
La plasticité du muscle lisse et de ses cellules en pédiatrie



Situation d'un individu sain

Longueur Intestin grêle (cm)

Post-conception age

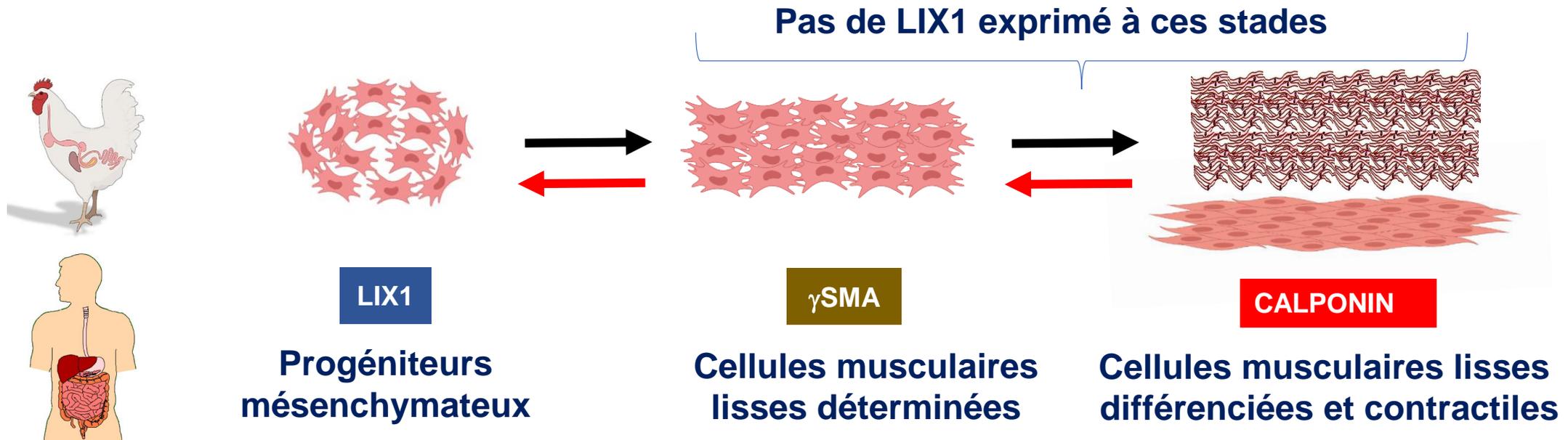


Longueur Côlon (cm)

1/ Le développement des cellules du muscle lisse digestif



Les travaux de l'équipe :

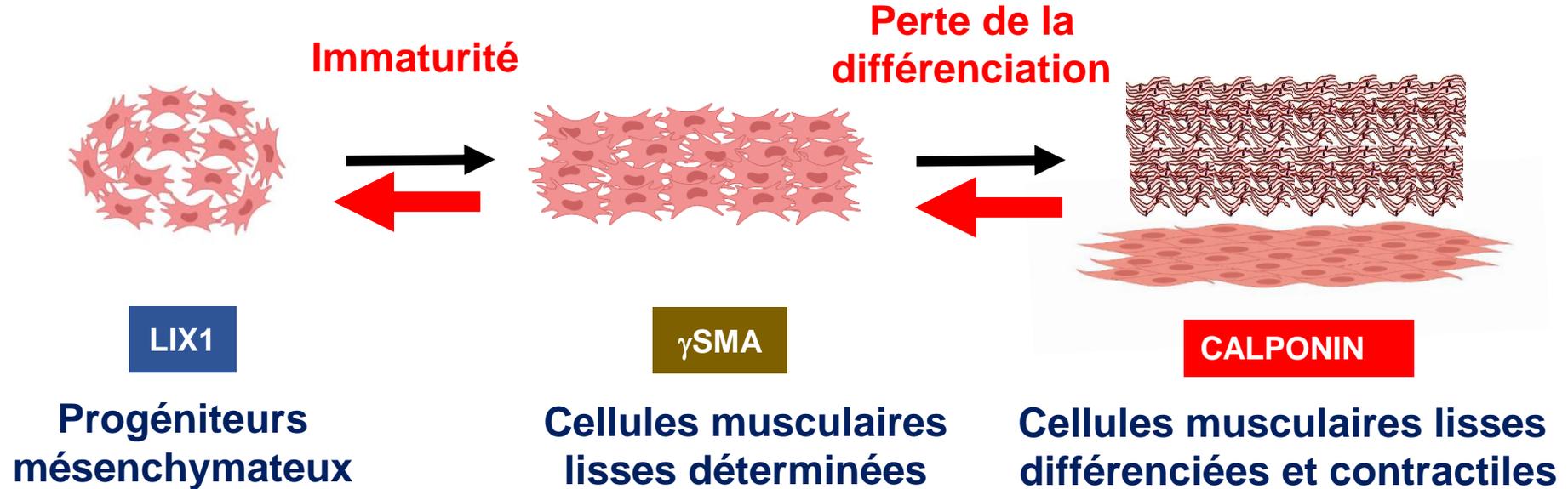
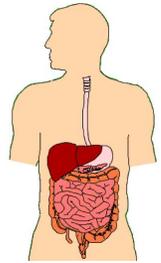


**Identification de LIX1 qui définit
l'immaturation du muscle lisse digestif**

Dédifférenciation anormale du muscle lisse digestif



Les travaux de l'équipe :



Désordres de motricité digestive ?

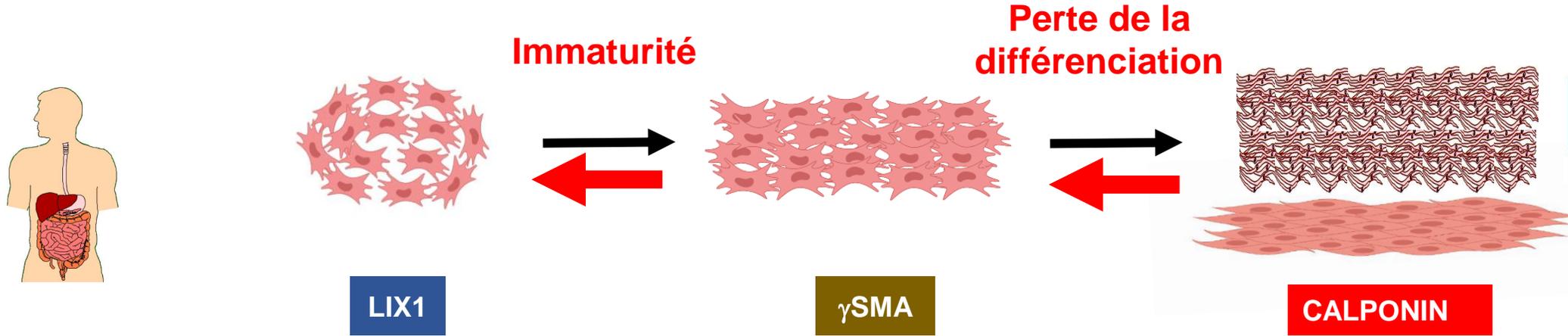
La dédifférenciation du muscle lisse digestif est-elle présente/responsable du syndrome POIC?



2/ Plasticité du muscle lisse et de ses cellules en pédiatrie



Les travaux de l'équipe :



POIC

LIX1

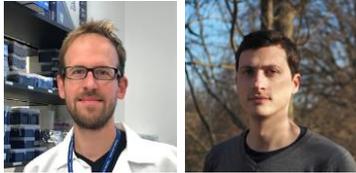
Control

CIPO

Notarnicola et al, *Gastroenterology*, 2012
Chetaille et al, *Nat Genet*, 2014
Guérin et al, *J Cell Mol Med*, 2020
Martire et al., *J Cell Mol Med* 2021
Guérin et al, *Redox Biol*, 2022

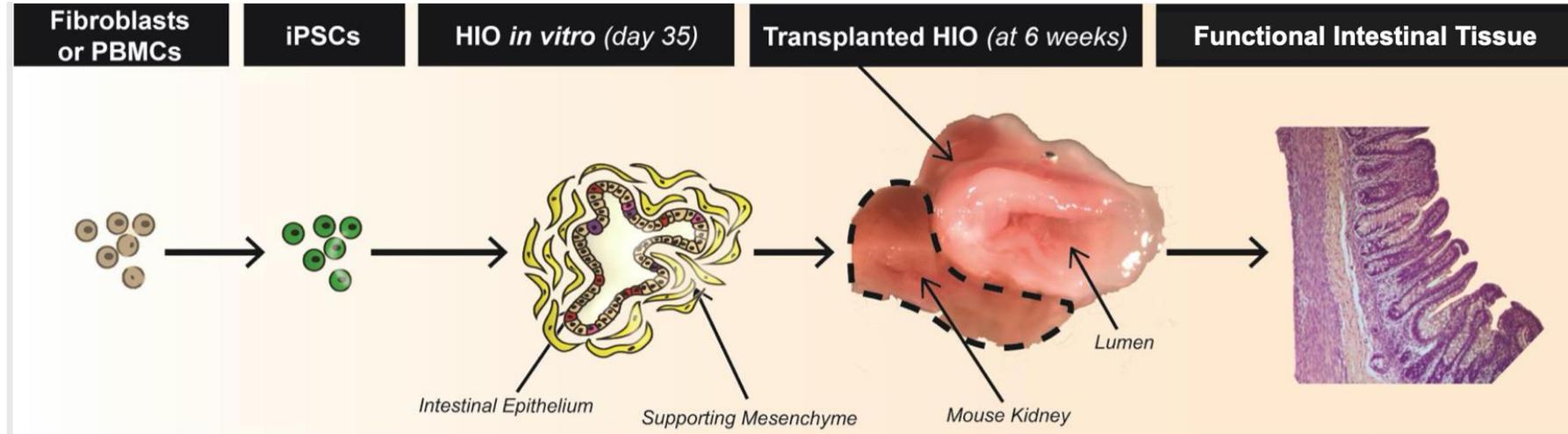
Immaturité du muscle lisse intestinal dans 80% des POIC adultes

3/ Nouveaux modèles pour étudier le syndrome POIC : les organoïdes intestinaux humains



M. Mahé **S. Vales**
TENS lab., INSERM,
NANTES

Les organoïdes intestinaux humains...



**Fibroblastes et cellules
sanguines humains**

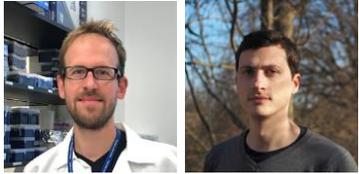
**Cellules souches
pluripotentes**

**Organoïde
intestinal humain**

**Organoïde
intestinal humain transplanté
chez la souris**

**Tissu intestinal humain
régénéré**

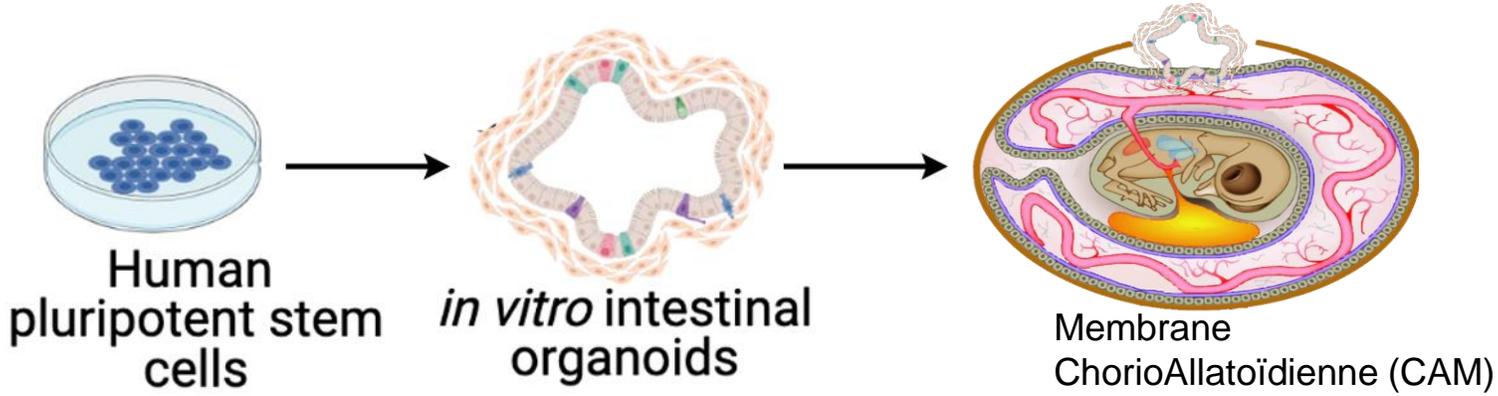
3/ Nouveaux modèles pour étudier le syndrome POIC : les organoïdes intestinaux humains



M. Mahé **S. Vales**
TENS lab., INSERM,
NANTES

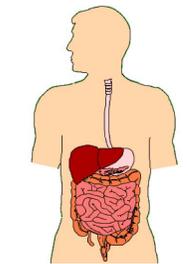


S. Faure **S. Ruiz-Demoulin**
Phymedexp, INSERM,
MONPELLIER

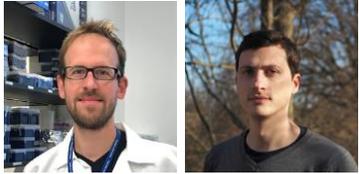


DONNEES NON PUBLIEES

Imp



3/ Nouveaux modèles pour étudier le syndrome POIC : les organoïdes intestinaux humains



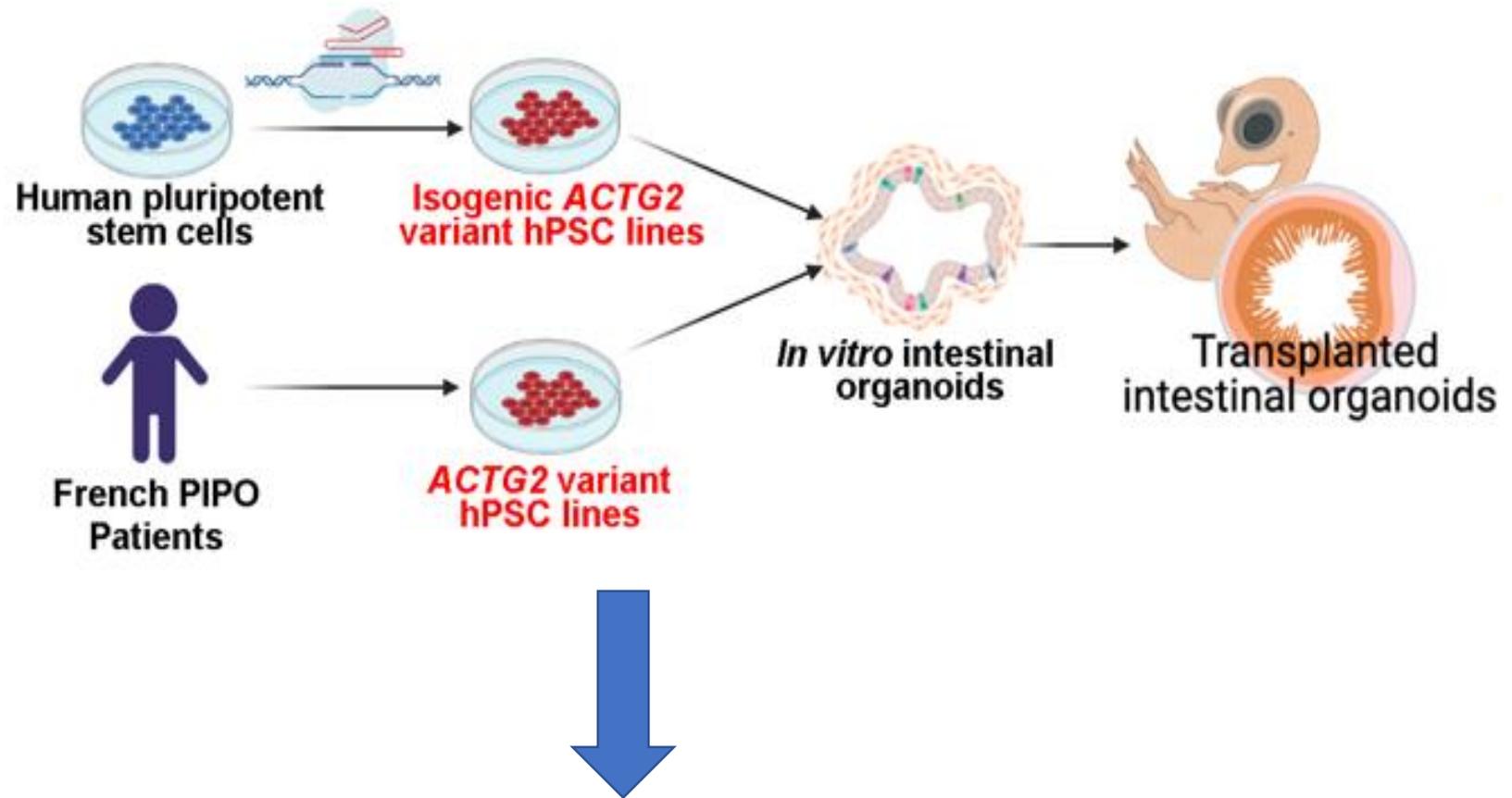
M. Mahé **S. Vales**
TENS lab., INSERM,
NANTES



S. Faure **S. Ruiz-Demoulin**
PhyMedExp, INSERM,
MONPELLIER



J. Rendu
Grenoble Hospital



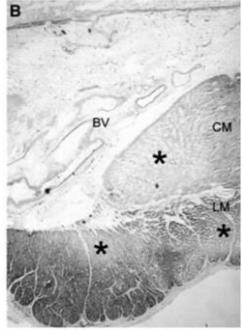
A/ Identification des mécanismes pathologiques induits par les variants ACTG2

B/ Développement de molécules pour améliorer la fonction musculaire

Syndrome POIC: le passé, le présent et le futur...

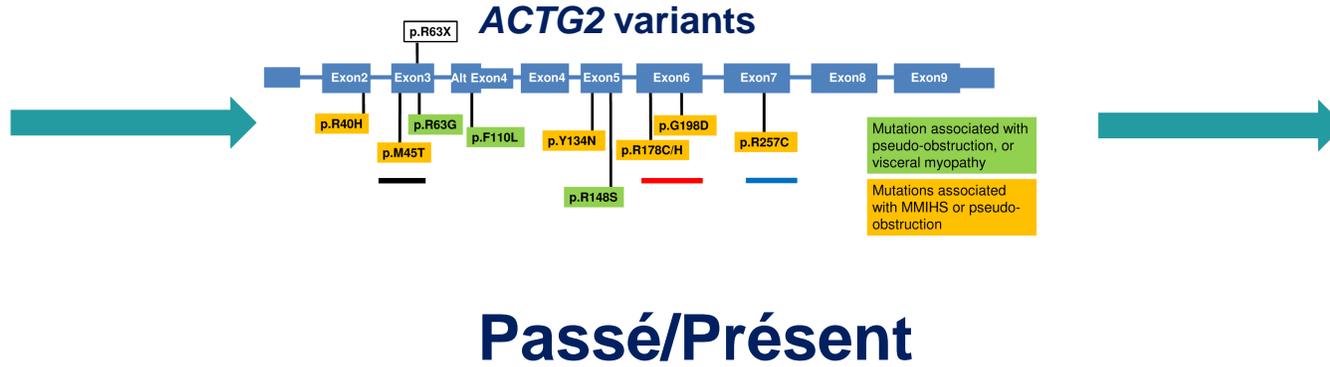


Histologie

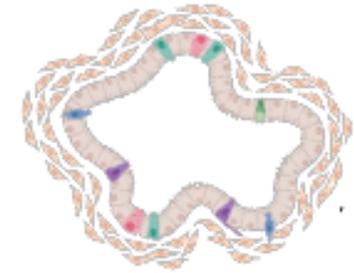


Passé

Génétique/Plasticité



Médecine régénératrice



Présent/Futur



Equipe “Développement du muscle lisse viscéral & pathologies associées”



Collaborateurs:

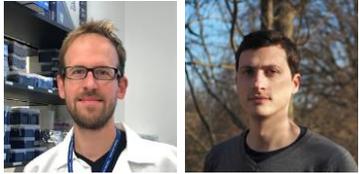
M. Bellaïche, D. Berrebi, Robert Debré, Paris
J. Rendu, CHU Grenoble
F. Joly, D. Cazal-Hatem, Beaujon, Paris
M. Mahé, TENS, INSERM, Nantes
N. Cenac, IRSD, INSERM, Toulouse



Development of visceral smooth muscle



Les objectifs de l'équipe (2023-) : Impact des variants ACTG2 et



M. Mahé **S. Vales**
TENS lab., INSERM,
NANTES



S. Faure **S. Ruiz-Demoulin**
Phymedexp, INSERM,
MONPELLIER



J. Rendu
Grenoble Hospital

Nouveaux modèles d'étude pour étudier le tube gastro-intestinal

