

[COMMUNIQUE DE PRESSE]

Développement embryonnaire : meilleure compréhension de la construction du cœur

Publication dans la revue *Nature Cell Biology* : des chercheurs de l'Université libre de Bruxelles - Laboratoire Cellules souches et cancer, Cédric Blanpain et d'Aix-Marseille Université/INSERM identifient les mécanismes par lesquels *Mesp1* contrôle la spécification et la différenciation des progéniteurs cardiaques précoces. Cette compréhension est importante pour élaborer de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Bruxelles, le 12 juillet 2022

Le cœur est le premier organe formé au cours du développement embryonnaire. Il est constitué de quatre cavités distinctes (les ventricules et oreillettes) et de plusieurs types cellulaires, dont les cardiomyocytes qui participent à la fonction de pompe du cœur. Le cœur est issu de différentes populations de progéniteurs cardiaques, exprimant *Mesp1*, et qui représentent les pièces du puzzle à la base de la construction du cœur. Ces progéniteurs cardiaques sont spécifiés au cours des étapes les plus précoces du développement embryonnaire et *Mesp1*, un facteur de transcription, agit en qualité de chef d'orchestre dans leur spécification et leur différenciation cardiaque. Cependant, le rôle de *Mesp1* dans la réorganisation des régions du génome, qui sont responsables de la spécification des différents lignages cellulaires cardiaques et des différentes cavités du cœur, restait encore à déterminer.

Dans une nouvelle étude publiée dans la revue *Nature Cell Biology*, les chercheurs dirigés par **Pr. Cédric Blanpain, investigateur WELBIO et directeur du Laboratoire des cellules souches et cancer, Faculté de Médecine, Université libre de Bruxelles (ULB)**, et du Dr. Fabienne Lescroart, de l'unité Inserm Centre de génétique médicale de Marseille à Aix-Marseille Université, ont défini les mécanismes par lesquels *Mesp1* était capable de se lier à l'ADN et d'induire la réorganisation de régions clés du génome, pour permettre la régulation de l'expression de gènes importants dans la spécification et la différenciation des progéniteurs cardiaques. Cette étude a ainsi permis de reconstruire le réseau de régulation génique qui régit le développement cardiaque.

Xionghui Lin, Benjamin Swedlund – Laboratoire des cellules souches et cancer, ULB - et leurs collègues ont ainsi découvert que *Mesp1* se lie à différentes régions du génome, à différents moments au cours de la spécification des progéniteurs cardiaques. *Mesp1* dirige alors une expression très spécifique des gènes requis lors de la spécification des différents progéniteurs cardiaques, et met en place une régulation temporelle et spatiale très précise.

Xionghui Lin, Benjamin Swedlund et leurs collègues ont également découvert que *Zic2* et *Zic3*, deux autres facteurs de transcription, agissent comme partenaires de *Mesp1* au cours du développement

cardiaque. Ils ont montré notamment que Zic2 et Zic3 sont exprimés avec Mesp1 dans des domaines d'expression qui définissent les futures régions cardiaques et qu'ils se lient à des régions régulatrices du génome communes à celles liées par Mesp1. De plus, en l'absence de Zic2 et Zic3, Mesp1 n'a plus la capacité de se lier aux régions régulatrices du génome et d'activer l'expression des gènes requis pour le développement cardiaque, démontrant ainsi le rôle essentiel de cofacteurs que jouent Zic2 et Zic3 sur la spécification et la différenciation des progéniteurs cardiaques les plus précoces.

« Comprendre les caractéristiques moléculaires et les mécanismes associés à la spécification précoce des progéniteurs cardiaques vers les différents types de cellules cardiaques sera important à l'avenir pour élaborer de nouvelles stratégies thérapeutiques. On pourrait ainsi instruire un progéniteur cardiaque à adopter un destin cardiaque ou vasculaire défini qui pourrait être utilisé à des fins de thérapie cellulaire pour les maladies cardiaques » commente le Pr Cédric Blanpain, l'auteur principal de cette étude.

« Nos résultats pourraient aussi aider à mieux comprendre les cardiomyopathies congénitales puisque à la fois MESP1 et ZIC3 sont associés à certaines formes de maladies cardiaques congénitales. Il apparaît ainsi clairement que ces gènes sont impliqués dans des étapes très précoces du développement cardiaque et sont requis pour un développement harmonieux du cœur et qu'un défaut lors de ces étapes critiques peut conduire à des malformations cardiaques congénitales. » ajoute Fabienne Lescroart, l'autre auteure principale de cette étude.

Ce travail a été soutenu par le FNRS, la Fondation ULB, la Fondation Leducq dans le cadre du réseau «22q11.2 deletion syndrome: Novel approaches to understand cardiopharyngeal pathogenesis », la Fondation Wiener –Anspach. Cédric Blanpain est un chercheur du WELBIO et est soutenu par un financement du Conseil Européen de la Recherche (ERC). Fabienne Lescroart est une chercheuse Inserm, soutenue par le programme INSERM ATIP-Avenir.

DOI : 10.1038/s41556-022-00947-3

Les journalistes doivent créditer la revue *Nature Cell Biology* comme source pour cette étude.

*Xionghui Lin *, Benjamin Swedlund *, Mai-Linh N. Ton, Shila Ghazanfar, Carolina Guibentif, Catherine Paulissen, Elodie Baudalet, Elise Plaindoux, Younes Achouri, Emilie Calonne, Christine Dubois, William Mansfield, Stéphane Zaffran, John C. Marioni, Francois Fuks, Berthold Göttgens, Fabienne Lescroart, and Cédric Blanpain. Mesp1 controls the chromatin and enhancer landscapes essential for spatiotemporal patterning of early cardiovascular progenitors. Nature Cell Biology 2022 (* indique une contribution équitable)*

Contacts scientifiques :

Cédric Blanpain

WELBIO, Laboratory of Stem Cells and Cancer, Université libre de Bruxelles

Email: Cedric.Blanpain@ulb.be

PA Marylene Poelaert: Marylene.Poelaert@ulb.be

Tel: +32-2-555 4175

Fabienne Lescroart, PhD

Equipe Normal and Pathophysiological specification of the cardiopharyngeal mesoderm

Inserm U1251 Centre de Génétique Médicale de Marseille (MMG), Aix-Marseille Université

Email : fabienne.lescroart@univ-amu.fr

Tel : +33-4-91-32-4887