

Département  
Relations  
Extérieures

Service Communication Recherche  
Nancy Dath, T : +32 (0)2 650 92 03, +32 (0) 473 97 22 56  
M : [ndath@ulb.ac.be](mailto:ndath@ulb.ac.be)  
Nathalie Gobbe, T : +32 (0)2 650 92 06, +32 (0)474 84 23 02  
M : [ngobbe@ulb.ac.be](mailto:ngobbe@ulb.ac.be)

---

## Communiqué de presse

---

Bruxelles, le 25 janvier 2018

### Des cellules souches à un cœur fonctionnel: le rôle du gène *Mesp1*

***First release Science Report: Les chercheurs de l'Université libre de Bruxelles et de l'Université de Cambridge ont découvert le rôle du gène clé Mesp1 dans les étapes les plus précoces de la formation du cœur lors de l'embryogénèse. Cette découverte pourrait aider à mieux comprendre les malformations cardiaques congénitales.***

Le cœur est le premier organe formé au cours de l'embryogénèse. Il est constitué de plusieurs types cellulaires ayant des fonctions bien spécifiques : les cardiomyocytes, cellules assurant le battement du cœur, les cellules vasculaires tapissant l'intérieur des chambres et les vaisseaux sanguins et les cellules pacemakers assurant le rythme cardiaque. De très graves malformations cardiaques peuvent survenir si les cellules progénitrices à l'origine du cœur ne sont pas spécifiées au bon moment, ne migrent pas au bon endroit et ne se différencient pas correctement. Chez l'homme, les malformations cardiaques congénitales, issues de défauts lors des étapes précoces du développement, représentent la cause la plus fréquente de mort à la naissance.

Des études précédentes ont montré que les cellules progénitrices cardiaques étaient issues de différentes populations de cellules exprimant un gène clé, *Mesp1*. Cependant, il restait à comprendre ce qui différenciait moléculairement ces populations distinctes et quels étaient les mécanismes moléculaires qui permettaient d'orienter les cellules progénitrices vers une région ou un type cellulaire particulier. Dans une nouvelle étude publiée dans la revue ***Science***, les chercheurs dirigés par **Cédric Blanpain, de l'Université libre de Bruxelles**, et par **Berthold Göttgens, de l'Université de Cambridge**, ont identifié le rôle de *Mesp1* dans les étapes les plus précoces de la spécification cardiovasculaire et ont défini les caractéristiques moléculaires des différentes populations de cellules progénitrices cardiaques. Ils ont pour cela utilisé la technologie de pointe de séquençage de tous les gènes exprimés par chaque cellule unique.

**Fabienne Lescroart** et ses collègues ont d'abord isolé, à différentes étapes du développement embryonnaire, les cellules progénitrices à l'origine du cœur exprimant *Mesp1*. Ils ont ensuite réalisé une analyse des gènes exprimés par chacune des cellules uniques afin d'identifier les caractéristiques moléculaires des cellules progénitrices associées avec une région ou un type cellulaire cardiaque particulier. Ils ont ainsi démontré que les différentes populations de progéniteurs cardiaques sont moléculairement distinctes. Afin de déterminer le rôle du facteur de transcription *Mesp1* dans la régulation du programme de différenciation cardiovasculaire et sur l'hétérogénéité des progéniteurs, ils ont également réalisé une analyse des gènes exprimés par les cellules progénitrices mutantes pour *Mesp1*. Ces expériences ont montré que le facteur *Mesp1* est nécessaire à la sortie de l'état de

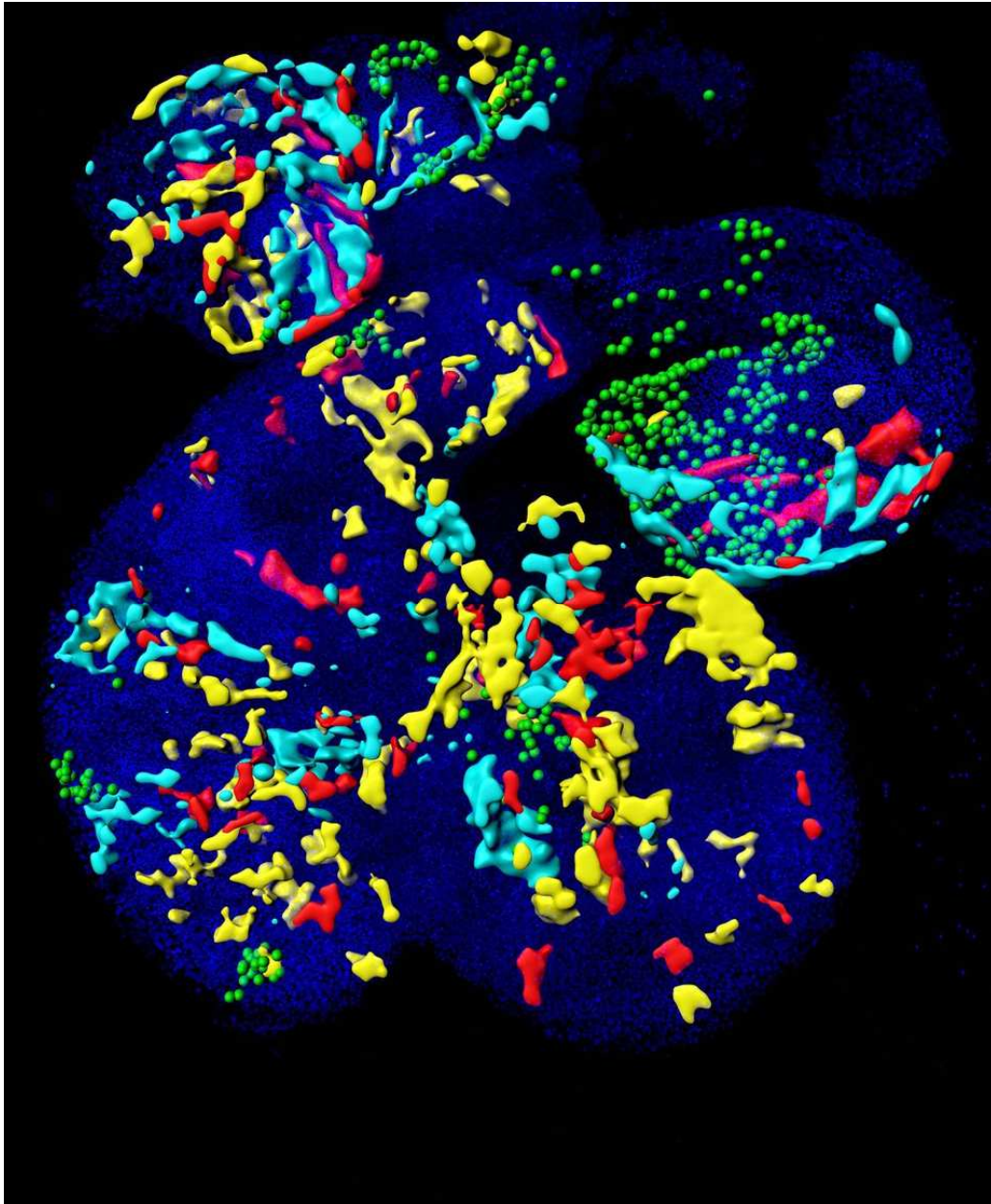
pluripotence et pour l'induction du programme d'expression des gènes cardiovasculaires. Les analyses bioinformatiques ont également identifié, parmi ces cellules progénitrices cardiaques précoces, différentes populations de cellules correspondant à des cellules progénitrices liées à différents types cellulaires et différentes régions du cœur. Ce constat a permis d'identifier les caractéristiques moléculaires associées à la ségrégation précoce vers une région ou un lignage cellulaire particulier du cœur. Enfin, les chercheurs ont identifié la ramification la plus précoce entre les lignages cardiaques musculaires et vasculaires au cours du développement embryonnaire : ils montrent que Notch1 marque spécifiquement les progéniteurs engagés vers le lignage vasculaire.

Alors que ces cellules progénitrices précoces ne sont pas encore différenciées, cette nouvelle analyse montre que les progéniteurs cardiovasculaires ont déjà initié leur programme pour devenir des cellules cardiaques musculaires ou vasculaires distinctes. Les chercheurs ont également montré que ces différentes populations de progéniteurs cardiovasculaires naissent à des étapes différentes et, surtout, ont une localisation bien précise au cours du développement embryonnaire précoce.

Comprendre les caractéristiques moléculaires associées avec l'engagement des progéniteurs précoces vers un lignage cardiovasculaire ou une région du cœur particuliers semble aujourd'hui extrêmement important pour concevoir de nouvelles stratégies de thérapie cellulaire des maladies cardiaques : la compréhension de ces mécanismes permettrait d'orienter les progéniteurs cardiovasculaires vers une identité cardiaque ou vasculaire d'une région définie. « Des études complémentaires seront nécessaires afin de déterminer si le paradigme de la ségrégation précoce décrit dans cette étude contrôle également les différents lignages des autres organes et tissus. Il sera également important de déterminer si les acteurs moléculaires des progéniteurs cardiaques décrits ici ont un rôle dans l'apparition de malformations cardiaques congénitales et s'ils peuvent être utilisés pour guider les progéniteurs vers un lignage cardiaque particulier, ce qui aurait des implications importantes pour améliorer la thérapie cellulaire pour la réparation du cœur », commente Cédric Blanpain, un des auteurs principaux de cette étude.

Bertie Gottgens, l'autre auteur principal, affirme également: "Notre nouvelle découverte repose sur les innovations technologiques récentes qui nous permettent de déterminer l'activité d'expression des gènes dans chaque cellule individuellement. Non seulement ceci permet d'étudier des populations de cellules très réduites mais également, grâce aux outils bioinformatiques, de séparer les cellules uniques en différents sous-groupes, sur base de leur signature génétique. Grâce à ces nouveaux profils géniques, on peut à présent découvrir de nouveaux gènes candidats qui peuvent être exploités et utilisés dans le développement des thérapies cellulaires pour réparer le cœur, comme le mentionne le Pr Blanpain".

*Ce travail a été soutenu par le FNRS, la Fondation ULB, la Fondation Bettencourt Schueller, la Fondation Leducq au sein du réseau "22q11.2 deletion syndrome: Novel approaches to understand cardiopharyngeal pathogenesis", le Wellcome, Bloodwise, Cancer Research UK, NIH-NIDDK et par des financements du Wellcome -MRC Cambridge Stem Cell Institute. Fabienne Lescroart a été soutenue financièrement par le FNRS, EMBO et la fondation Leducq. Cédric Blanpain est un chercheur WELBIO et est soutenu par un financement consolidator de Conseil Européen pour la Recherche (ERC).*



**Légende :** L'image représente ici un coeur embryonnaire marqué de manière mosaïque. Chaque patch coloré est issu du marquage précoce d'une cellule progénitrice cardiaque exprimant le gène clé *Mesp1*. Image par Fabienne Lescroart.

**Publication:**

Les journalistes doivent créditer *Science* comme étant la source de la découverte.

Fabienne Lescroart \*, Xionan Wang \*, Xionghui Lin \*, Benjamin Swedlund, Souhir Gargouri, Adriana Sanchez-Dànes, Victoria Moignard, Christine Dubois, Catherine Paulissen, Sarah Kinston, Berthold Göttgens and Cédric Blanpain. *Defining the earliest step of cardiovascular lineage segregation by single cell RNA-seq*. Science 2018

\* indique une contribution équivalente

<http://science.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.aao4174>

**Contacts:****Cédric Blanpain, MD, PhD**

WELBIO, Laboratory of Stem Cells and Cancer

Université libre de Bruxelles (ULB)

808, route de Lennik, BatC, C6-130

1070 Bruxelles, Belgium

Tel: +32-2-555 4175

Email: [Cedric.Blanpain@ulb.ac.be](mailto:Cedric.Blanpain@ulb.ac.be)

PA Nathalie Moguet: [nmoguet@ulb.ac.be](mailto:nmoguet@ulb.ac.be)

Tel : +32-2-555 4135

**Bertie Gottgens DPhil, FMedSci**

Professor of Molecular Haematology

Cambridge University Department of Haematology

Cambridge Institute for Medical Research &

Wellcome Trust and MRC Stem Cell Institute

Hills Road, Cambridge CB2 0XY, UK

Tel: +44-1223-336829