

Le cœur sur la main : gènes HAND et morphogénèse cardiaque

Contrairement à ce que l'on pourrait imaginer, Hand signifie *heart autonomous nervous system neural crest derivatives* et fait référence aux sites d'expression initiaux de deux facteurs de transcription à domaine basique hélice-boucle-hélice, les facteurs codés par les gènes *d* et *eHand*. Ces gènes sont en effet coexprimés dans le mésoderme précardiaque à 7,75 jours de vie embryonnaire. L'expression de *dHand* sera par la suite restreinte au futur ventricule droit et celle de *eHand* au futur ventricule gauche. A une étape où le tube cardiaque est encore cylindrique, ces régions d'expression des deux gènes *Hand* préfigurent donc les futurs compartiments du cœur définitif (figure 1). Ces gènes sont parfaitement conservés au cours de l'évolution. L'utilisation d'oligonucléotides antisens dirigés contre ces gènes n'a aucun effet sur la formation cardiaque d'embryons de poulets lorsqu'ils sont utilisés séparément mais inhibent la morphogénèse cardiaque – et non la différenciation des cardiocytes – lorsqu'ils sont incubés ensemble (*m/s* n° 4, vol. 12, p. 515). La technique de recombinaison homologue a, une fois de plus, offert la possibilité d'entrevoir directement l'implication de chacun des deux gènes *Hand* au cours de la formation du cœur de souris.

En effet, les mutants homozygotes pour le gène *dHand* (encore appelé *Hand2*) meurent à 10,5 jours de vie embryonnaire et présentent, notamment, une absence de formation du ventricule droit et des anomalies des artères des arcs aortiques dérivés de la crête neurale [1].

Il en est de même pour *eHand* (ou *Hand1*) qui semble lui aussi essentiel

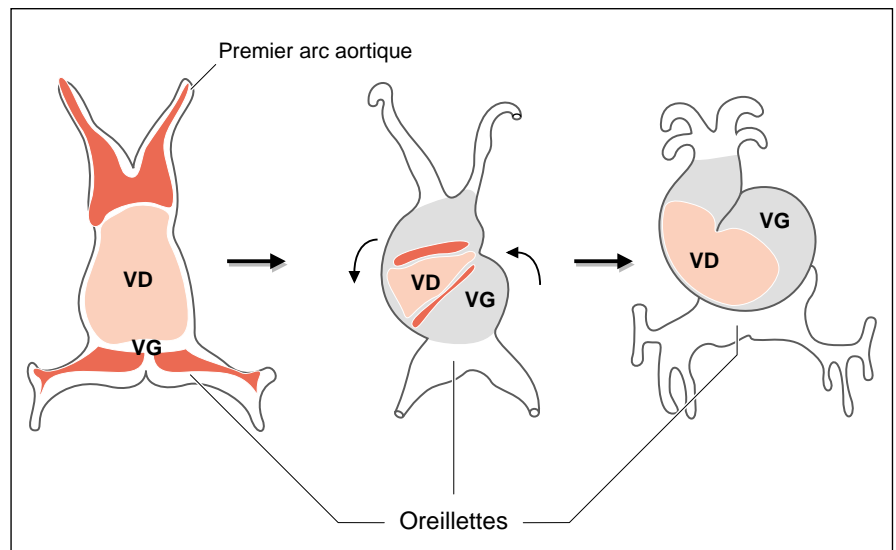


Figure 1. **Représentation schématique du développement embryonnaire et de la rotation cardiaque.** L'expression de *dHand* est représentée en rose et couvre dans un premier temps tout le tube cardiaque. Celle de *eHand* (représentée en grisé) n'est alors présente qu'au niveau des deux extrémités. Les régions co-exprimant les deux gènes sont représentées en rouge. Le cœur subit ensuite une rotation de telle sorte que ventricule droit (VD) et gauche (VG) acquièrent leur position définitive. Cette étape correspond à la perte d'expression du gène *dHand* dans les régions où *eHand* est exprimé, c'est-à-dire le ventricule gauche. (D'après [6].)

pour la différenciation ventriculaire [2, 3] mais qui est également impliqué à des étapes beaucoup plus précoces du développement. Les mutants homozygotes *Hand1*^{-/-} ne dépassent pas, en effet, 7,5 jours de vie embryonnaire en raison d'un défaut de différenciation des cellules géantes du trophoblaste. Le sac vitellin pariétal est alors fin et le sac viscéral, hémorragique. De plus, la taille du cône ectoplacentaire atteint à peine 20 % de la taille normale. Pour pallier cette mortalité d'origine nutritionnelle, l'une des équipes a eu recours à la technique d'agrégation

des cellules embryonnaires mutantes avec des cellules tétraploïdes sauvages qui ne participeront qu'à la formation des tissus extra-embryonnaires. Cette approche a permis de mettre en évidence le rôle majeur tenu par *Hand1* dans la morphogénèse cardiaque. En effet, les embryons ainsi formés voient leur vie prolongée jusqu'à 10,5 jours. A ce stade, on peut alors distinguer une absence de rotation cardiaque, le tube cardiaque restant en position médiane, et une absence de compartimentalisation oreillette/ventricule. L'expression de nombreux gènes cardiaques comme

Gata4, *Mef2c*, *actine cardiaque* ou *Nkx2-5* semble normale; les résultats concernant l'expression du gène *MLC-2v*, spécifiquement ventriculaire, sont en revanche divergents. Pour l'une des deux équipes qui décrit ces mutants, l'expression du gène *MLC-2v* reste indétectable par hybridation *in situ*. Pour l'autre, en revanche, *MLC-2v* est exprimé, suggérant qu'une certaine spécification des cavités cardiaques reste possible en l'absence de *Hand1*. Pour cette équipe, cependant, le profil d'expression de *MLC-2A* révèle une fusion incomplète du tube cardiaque. Le phénotype cardiaque obtenu chez les mutants homozygotes *Hand1*^{-/-} issus d'agrégations tétraploïdes est très proche de celui des mutants nuls de l'homéogène *Nkx2-5*^{-/-}. Chez ces

derniers, le gène *Hand1* n'est d'ailleurs plus exprimé dans la partie gauche du cœur primitif. Ces résultats confortent donc l'hypothèse selon laquelle le gène *Nkx2-5* interviendrait en amont du gène *Hand1* [4, 5].

Si ces observations ne résolvent ni toute la complexité de la morphogénèse du cœur, ni son intégration dans le phénomène plus général de la symétrie gauche-droite des embryons de mammifères, ils permettent néanmoins de prouver le rôle essentiel et non redondant de chacun des deux gènes dans la formation du cœur définitif.

H.G.

1. Srivastava D, Thomas T, Lin Q, Kirby M, Brown D, Olson EN. Regulation of cardiac mesodermal and neural crest development by the bHLH transcription factor, dHAND. *Nat Genet* 1997; 16: 154-60.
2. Firulli AB, McFadden DG, Lin Q, Srivastava D, Olson EN. Heart and extra-embryonic mesodermal defects in mouse embryos lacking the bHLH transcription factor Hand1. *Nat Genet* 1998; 18: 266-70.
3. Riley P, Anson-Cartwright L, Cross JC. The Hand1 bHLH transcription factor is essential for placental and cardiac morphogenesis. *Nat Genet* 1998; 18: 271-5.
4. Biben C, Harvey RP. Homeodomain factor Nkx2-5 controls left/right asymmetric expression of bHLH gene *eHand* during murine heart development. *Genes Dev* 1997; 11: 1357-69.
5. Lyons I, Parsons LM, Hartley L, Li R, Andrews JE, Robb L, Harvey RP. Myogenic and morphogenic defects in the heart tubes of murine embryos lacking the homeobox gene Nkx2-5. *Genes Dev* 1995; 9: 1654-66.
6. Overbeek PA. Right and left go dHAND and eHAND *Nat Genet* 1997; 16: 119-21.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **La moelle osseuse pourvoyeuse de progéniteurs musculaires?** On connaissait le large répertoire des cellules mésenchymateuses de la moelle osseuse qui, dans certaines circonstances, peuvent servir de cellules précurseurs de l'os, du cartilage ou du parenchyme pulmonaire mais on ne soupçonnait pas encore que cette diversité s'étendrait jusqu'aux cellules progénitrices musculaires. C'est pourtant ce que suggèrent les travaux d'une équipe italienne dans la revue *Science* [1]. Ces auteurs ont en effet montré que des cellules médullaires issues de souris transgéniques exprimant le gène *LacZ*, codant pour une β -galactosidase ciblée dans le noyau sous le contrôle d'un promoteur, dont l'activité est restreinte aux muscles squelettiques et cardiaque adultes, sont capables de participer à la régénération des fibres musculaires. En effet, 2 à 6 semaines après l'injection de telles cellules dans le muscle tibial antérieur pré-

lablement traumatisé de souris immunodéficientes, des fibres dont les noyaux sont en position centrale, donc en régénération, synthétisent la β -galactosidase. Le même phénotype est observé lorsque la moelle osseuse de souris transgéniques est transplantée chez des souris irradiées et subissant le même traumatisme musculaire inducteur de régénération. Ces résultats tendent à prouver la migration de cellules médullaires vers le muscle traumatisé et leur participation active au processus de régénération puisqu'elles sont capables de fusionner et de contribuer à la formation de fibres musculaires *a priori* correctement différenciées. Ces résultats, avant tout descriptifs, posent une double question. L'une a un intérêt purement cognitif: ces cellules constituent-elles de réels précurseurs myogéniques ou bien sont-elles des cellules d'autre origine, par exemple des monocytes ou des macrophages, capables de fusion-

ner avec des myotubes altérés et de subir une « *trans-différenciation myogénique* » sous l'action des régulateurs transcriptionnels de la famille MyoD1? La seconde question a un impact thérapeutique potentiel: serait-il possible de mettre à profit la migration par la circulation de cellules capables de participer à la régénération musculaire pour corriger certains processus dystrophiques ou certaines dégénérescences musculaires [2]? La très faible fréquence de cet événement dans les expériences rapportées ici ne permet pas de présager de l'efficacité d'une telle approche dans des circonstances pathologiques, même si celles-ci sont associées à une régénération intense.

[1. Ferrari G, *et al.* *Science* 1998; 279: 1528-30.]

[2. Parrish EP, *et al.* *Gene Ther* 1996; 3: 13-20.]