

counterparts. In contrast, inactivation of Kir3.4 channels reduced the responsiveness of HR to the same agonists. Thus, Kir3.4 channels are possibly the predominant mechanism controlling HR under vagal input. In vitro: The spontaneous firing rate is strongly reduced under Ach stimulation in SAN WT cells, but is not affected in Cav1.3-/-Kir3.4-/- SAN cells. Moreover, there is a small but significant reduction on firing rate in Kir3.4-/- cells. These data seems to indicate Cav1.3 channels as a potential contributor in the muscarinic regulation of automaticity in isolated SAN cells.

J021

REGULATION OF CARDIAC PROGENITOR CELLS DURING DEVELOPMENT

F. ROCHAIS¹, M. DANDONNEAU¹, R.-G. KELLY¹

¹ Institut de Biologie du Développement de Marseille Luminy – UMR 6216, Marseille, France

Cardiac progenitor cells of the second heart field (SHF) contribute to the poles of the elongating embryonic heart. Failure or perturbation of SHF development leads to congenital heart defects. Recent studies have demonstrated the existence, in the postnatal heart, of resident cardiac progenitor cells that specifically express the transcription factor Islet1, a SHF marker, and that have the potential to differentiate into cardiomyocytes, smooth muscle and endothelial cells. Interestingly, several evidences suggest that these residual progenitor cells arise from the SHF.

Through analysis of a transgene integration site position effect we have identified the transcriptional repressor Hes1 as a novel regulator of SHF development. Hes1, a target gene of the Notch signaling pathway, is expressed SHF progenitor cells. Analysis of E15.5 Hes1-/- embryos reveals outflow tract alignment defects (ventricular septal defects and overriding aorta). At earlier developmental stages, Hes1-/- embryos display SHF proliferation defects, cardiac neural crest cells reduction and fail to completely extend the outflow tract. Thus these data reveal a role for Hes1, and potentially Notch signaling, in SHF development.

Given the importance of Is1 as a marker of resident progenitor cells in the later heart we are analysing the role of known and novel regulators of the SHF (Hes1, Fgf10 and Tbx1) in the regulation of myocardial progenitor cell fate and in the definition of the critical niche occupied by residual cardiac progenitor cells in the forming and definitive heart.

In Fgf10-/- mice, outflow tract alignment occurs normally. However, Fgf10-/- hearts are highly dysmorphic. We thus hypothesize that Fgf10 deletion may affect the proliferative capacities of SHF progenitors in order to maintain the residual progenitor cells pool in the fetal heart. Initial results have revealed that whereas Fgf10-/- hearts undergo heart tube extension normally, proliferation is impaired.

Together, our results identify Hes1 as a novel regulator of SHF progenitor cell deployment and reveal a potential role of Fgf10 in regulating cardiac progenitor cell fate and cardiac growth during the fetal period. This study will increase our understanding of the molecular mechanisms governing the maintenance and differentiation of cardiac progenitor cells.

J022

EFFECTEURS DU RÉCEPTEUR NOTCH3 DANS LA CELLULE MUSCULAIRE LISSE DES PETITES ARTÈRES

C. FOUILLADE^{1,2}, M. MONET LEPRETRE^{1,2}, B. CARRETTE^{1,2}, V. DOMENGA^{1,2}, A. JOUTEL^{1,2}

¹ Inserm, U740, Paris, France

² Université Paris 7-Denis Diderot, Faculté de Médecine, Site Lariboisière, Paris, France

Notch3 code pour un récepteur transmembranaire dont l'expression est fortement restreinte aux cellules musculaires lisses (CML) des petites artères. Des études génétiques chez l'homme et la souris ont démontré que Notch3 était un acteur clé dans la physiologie normale et la pathologie des petites artères. Chez l'homme, des mutations dominantes de Notch3 sont responsables de la maladie CADASIL, une forme héréditaire de maladie des petites artères cérébrales. Chez la souris, Notch3 est requis pour la maturation postnatale des petites artères, en contrôlant l'identité artérielle et le remodelage du cytosquelette des CML. Notch3 joue également un rôle clé dans la fonction normale des petites artères, en contrôlant les réponses myogéniques à la pression artérielle. L'activation de Notch3, dans la voie canonique, induit, par clivage protéolytique, la libération de son domaine intracellulaire qui se lie dans le noyau à RBP-Jk, favorisant la formation d'un complexe activateur de la transcription.

Notre objectif est d'identifier et de caractériser les effecteurs de Notch3 dans les petites artères.

Par une approche combinant transcriptome et Q-PCR sur des artères de souris Notch3KO et WT, nous avons identifié 11 gènes candidats. Leur niveau d'expression est significativement diminué dans les artères de souris Notch3KO, à un stade où il n'existe pas encore de lésions cellulaires visibles, et, cette diminution est corrigée par la réintroduction spécifiquement dans les CML d'une protéine Notch3WT mais pas par celle d'une protéine mutée déficiente pour la signalisation RBP-Jk. Les 6 gènes dont nous avons pu étudier le patron d'expression sont tous exprimés dans les CML artérielles. De façon remarquable, l'expression vasculaire est artérielle prédominante pour les 6 gènes et «petite artère» préférentielle pour 4 d'entre eux. De plus, chacun de ces gènes a un profil d'expression unique au niveau de l'arborisation artérielle et capillaire, mais, la superposition des différents profils recouvre celui de Notch3.

Les travaux en cours ont pour but de déterminer si les gènes candidats identifiés sont ou non des cibles primaires, RBPJk-dépendantes, et de caractériser histologiquement et fonctionnellement les mutants souris perte-de-fonction de ces gènes.

J023

ESTROGEN RECEPTOR-ALPHA MEDIATED THE ENDOTHELIAL NO RELEASE TRIGGERED BY DELPHINIDIN

M. CHALOPIN¹, A. TESSE¹, R. ANDRIANTSITOHAINA¹

¹ Inserm 771 – CNRS UMR 6214, Angers, France

We previously reported that deletion of estrogen receptor-alpha (ER-alpha) abolishes endothelial response to wine polyphenols. The present study was designed to demonstrate that delphinidin, an anthocyanin that possess the same pharmacological profile than