

Myf5 et MyoD entrent dans la danse sous le tir des différents Wnt

Les études génétiques chez la souris ont démontré que les facteurs de transcription Myf5 ou MyoD sont nécessaires à la mise en place du programme myogénique. Ces études ont révélé que des embryons portant une mutation dans les gènes *Myf5* et *MyoD* ne possèdent ni fibres musculaires squelettiques ni myoblastes ; ces animaux meurent à la naissance [1]. Chez les vertébrés supérieurs, la différenciation myogénique dans les somites (structures transitoires d'origine mésodermique) est sous le contrôle de signaux qui proviennent des tissus avoisinants, notamment les structures axiales (tube neural et notochorde), l'ectoderme dorsal et la lame latérale [1-3]. La régulation et l'expression précises des molécules activatrices (exemples : *Sonic hedgehog* [SHH] et Wnt) et inhibitrices (exemple : BMP4) provenant de ces structures déclenchent le programme myogénique (figure 1).

Récemment, on a démontré que, dans des explants de mésoderme présomitique de souris, les structures axiales activent préférentiellement *Myf5* tandis que l'ectoderme dorsal active préférentiellement *MyoD* [2]. Il était donc intéressant de déterminer quelles molécules pouvaient provoquer la transcription préférentielle de *Myf5* ou *MyoD* à partir de mésoderme présomitique non spécifié.

Des manipulations chez le poulet ont suggéré que SHH rend les cellules progénitrices musculaires compétentes pour l'activation des gènes myogéniques en présence des Wnt [5]. Cependant, il semble que SHH soit nécessaire seulement de manière transitoire puisqu'il n'est plus requis à des étapes plus tardives. Dans une étude récente [6], des explants de mésoderme présomitique de souris

ont été co-cultivés avec des cellules exprimant *Wnt 1, 4, 5a, 6, ou 7a*. Tandis que les facteurs Wnt 4, 5a, et 6 stimulent l'activation de *Myf5* et *MyoD* de manière équivalente, *Myf5* est activé préférentiellement par

Wnt1 et *MyoD* est activé préférentiellement par *Wnt7a*. De manière intéressante, *Wnt1* est exprimé dans le tube neural dorsal et *Wnt 7a* dans l'ectoderme dorsal ; ils peuvent donc potentiellement agir *in vivo* respecti-

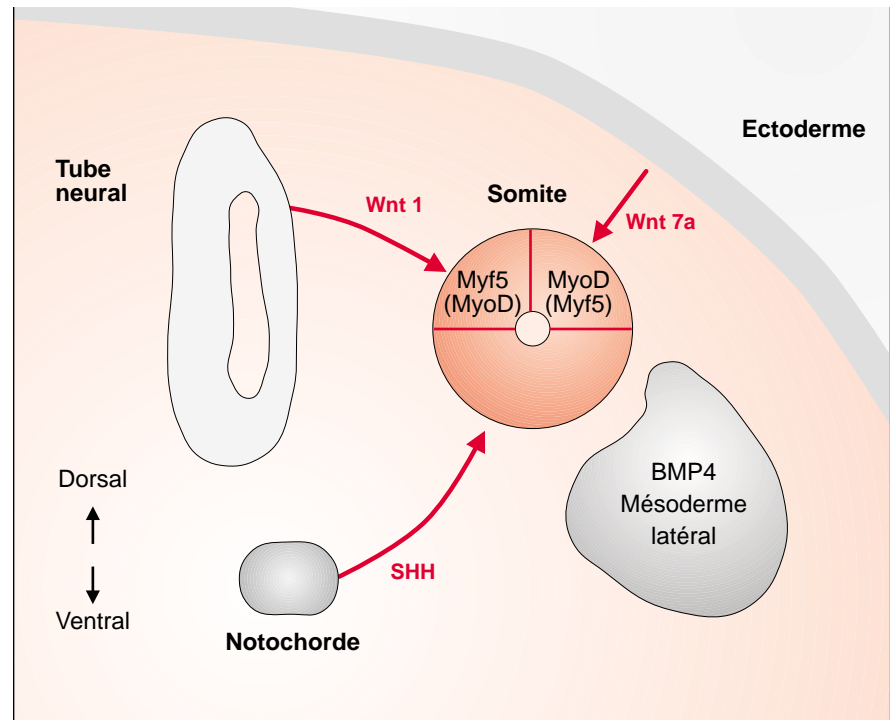


Figure 1. **Activation du programme myogénique dans les somites.** L'induction de *Myf5* (et *MyoD*) requiert des signaux provenant de la notochorde et du tube neural, dont les protéines Wnt issues du tube neural, par exemple, *Wnt1*. L'induction de *MyoD* (et *Myf5*) dépend des signaux de l'ectoderme dorsal, dont la protéine effectrice peut être *Wnt7a*; la myogenèse est initiée dans ce compartiment, indépendamment de signaux axiaux. Bien que *Wnt7a* active préférentiellement *MyoD*, chez l'embryon, c'est *Myf5* qui est activé en premier dans la partie latérale aussi bien que médiane du somite. La protéine *Sonic hedgehog* (SHH), sécrétée par la notochorde, provoque l'expression de *Pax1* dans le sclérotome et, en synergie avec les Wnt, la myogenèse dans la partie dorso-médiale du somite. En outre, un signal négatif produit par le mésoderme latéral inhibe la myogenèse : la protéine *BMP4* présente dans ce tissu est une candidate. NC : notochorde.

vement sur l'activation de *Myf5* et *MyoD*. La démonstration de ce phénomène chez l'embryon n'est pas évidente à cause de la redondance potentielle de ces molécules. Dans les explants d'embryons précoces, comme chez le poulet, il existe une synergie entre l'activité des Wnt et celle de SHH. De plus, SHH et les Wnt jouent un rôle dans la prolifération et la survie des cellules [8]. Néanmoins, chez les embryons porteurs de mutations dans *Wnt1/3a* [7] ou dans *SHH*, les cellules cibles du somite sont présentes au stade approprié mais il n'y a pas activation de *Myf5* dans le domaine du somite adjacent au tube neural; cela suggère que ces molécules jouent des rôles instructeurs dans la myogenèse.

La β -caténine et les TCF sont impliqués dans la transmission intracellulaire des signaux Wnt pour l'activation des gènes dans le noyau. Bien que ce modèle s'applique à certains des Wnt comme *Wnt1*, la transmission du signal *Wnt7a* s'effectue d'une

manière indépendante de la β -caténine [9]. Ces observations ont des conséquences importantes en ce qui concerne l'activation de *Myf5* ou *MyoD* par ces différents Wnt.

Ces résultats montrent donc pour la première fois que deux Wnt différents peuvent activer l'expression de deux gènes de détermination différents chez les mammifères. Plusieurs questions se posent: quel est le rôle précis de SHH et Wnt dans la prolifération/survie cellulaire et l'activation des gènes, et à quel moment et *via* quels intermédiaires agissent-ils, pour activer le programme myogénique chez l'embryon ?

S.T.
M.B.

1. Maire P, Spitz F. Muscles de la tête, muscles des jambes et muscles du tronc, demandez le programme myogénique! *Med Sci* 1997; 13: 1182-4.

2. Cossu G, Tajbakhsh S, Buckingham M. How is myogenesis initiated in the embryo? *Trends Genet* 1996; 12: 218-23.

3. Pourquié O. La ségrégation des lignages somitiques. *Med Sci* 1997; 13: 1145-56.

4. Cossu G, Kelly R, Tajbakhsh S, Donna SD, Vivarelli E, Buckingham M. Activation of different myogenic pathways: myf-5 is induced by the neural tube and MyoD by the dorsal ectoderm in mouse paraxial mesoderm. *Development* 1996; 122: 429-37.

5. Münsterberg AE, Kitajewski J, Bumcrot DA, McMahon AP, Lassar AB. Combinatorial signaling by Sonic hedgehog and Wnt family members induces myogenic bHLH gene expression in the somite. *Genes Dev* 1995; 9: 2911-22.

6. Tajbakhsh S, Borello U, Vivarelli E, Kelly R, Papkoff J, Duprez D, Buckingham M, Cossu G. Differential activation of Myf5 and MyoD by different Wnts in explants of mouse paraxial mesoderm and the later activation of myogenesis in the absence of Myf5. *Development* 1998; 125: 4155-62.

7. Ikeya M, Takada S. Wnt signaling from the dorsal neural tube is required for the formation of the medial dermomyotome. *Development* 1998; 125: 4969-76.

8. Teillet MA, Watanabe Y, Jeffs P, Duprez D, Lapointe F, Le Douarin NM. Sonic hedgehog is required for survival of both myogenic and chondrogenic somitic lineages. *Development* 1998; 125: 2019-30.

9. Kengaku M, Capdevila J, Rodriguez-Esteban C, De La Pena J, Johnson RL, Belmonte JCI, Tabin CJ. Distinct WNT pathways regulating AER formation and dorsoventral polarity in the chick limb bud. *Science* 1998; 280: 1274-7.