



de WTX pourraient-elles être détectées dans d'autres cancers que les tumeurs de Wilms, incluant le cancer du côlon, et, inversement, des mutations d'APC et de l'Axine seront-elles détectées dans les tumeurs de Wilms ? On ne peut pas exclure qu'il y ait une spécificité fonctionnelle de chaque gène suppresseur de tumeur dont l'importance serait fonction du contexte cellulaire. Comme c'est le cas pour chaque nouvelle percée scientifique,

l'identification de WTX comme un nouveau gène suppresseur de tumeur modulant la voie de signalisation Wnt soulève maintenant plusieurs questions, mais contribue simultanément à une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires régissant le cancer. ♦

The tumor suppressor gene WTX, mutated in Wilms tumours, is a member of the β -catenin destruction complex

NOUVELLE

Un retournement de situation à l'origine des vertébrés

Guillaume Balavoine

> Depuis une dizaine d'années, un débat agite le monde des évolutionnistes et généticiens du développement : une inversion de l'axe dorso-ventral s'est-elle produite au cours de l'évolution des animaux, inversion qui serait à l'origine des vertébrés [1, 2] ? La proposition ne date pas d'hier. Déjà dans les années 1820, le naturaliste Étienne Geoffroy-Saint-Hilaire avait remarqué que l'organisation suivant l'axe dorso-ventral des organes internes chez un invertébré, le homard, était inversée par rapport à celle des vertébrés. Le constat est particulièrement frappant en ce qui concerne le système nerveux : chez beaucoup d'invertébrés, le système nerveux est fortement condensé (les neurones étant regroupés en une ou plusieurs chaînes longitudinales de ganglions) et se trouve en position ventrale par rapport à l'intestin, alors que chez les cordés, c'est-à-dire les vertébrés et leurs plus proches parents, les céphalocordés (le fameux amphioxus) et les urocordés (ascidies et salpes), le système nerveux est encore plus condensé (plus de ganglions multiples mais un cerveau et une moelle épinière) et en position dorsale. Les progrès

de la phylogénie moléculaire ont permis d'établir que tous les animaux à système nerveux condensé appartiennent à une même grande branche phylétique, les bilatériens ou triploblastes [3]. Ces bilatériens sont eux-mêmes divisés en deux grands groupes : les protostomiens (arthropodes, annélides, mollusques notamment), chez lesquels le système nerveux est généralement en position ventrale, et les deutérostomiens qui comprennent les vertébrés. Deux interprétations simples de l'architecture des systèmes nerveux peuvent être avancées : soit les systèmes nerveux condensés des protostomiens et des vertébrés se sont formés indépendamment sur des faces opposées (c'est le point de vue notamment de John Gehrart de l'Université de Berkeley [4]), soit le système nerveux était déjà largement condensé sur la face ventrale du dernier ancêtre des bilatériens, et un ancêtre des cordés s'est littéralement mis à vivre « sur le dos » avant que n'apparaissent le cerveau et la moelle épinière.

Des travaux récents de l'équipe de Detlev Arendt à l'*European Molecular Biology Laboratory* de Heidelberg (Allemagne)

RÉFÉRENCES

1. Rivera MN, Haber DA. Wilms' tumour: connecting tumorigenesis and organ development in the kidney. *Nat Rev Cancer* 2005 ; 5 : 699-712.
2. Rivera MN, Kim WJ, Wells J, et al. An X chromosome gene, WTX, is commonly inactivated in Wilms tumor. *Science* 2007 ; 315 : 642-5.
3. Major MB, Camp ND, Berndt JD, et al. Wilms tumor suppressor WTX negatively regulates WNT/beta-catenin signaling. *Science* 2007 ; 316 : 1043-6.
4. Wodarz A, Nusse R. Mechanisms of Wnt signaling in development. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1998 ; 14 : 59-88.
5. Moon RT, Kohn AD, De Ferrari GV, Kaykas A. WNT and beta-catenin signalling: diseases and therapies. *Nat Rev Genet* 2004 ; 5 : 691-701.

Centre de Génétique Moléculaire,
CNRS, Avenue de la Terrasse,
91198 Gif-sur-Yvette, France.
guillaume.balavoine@cgm.cnrs-gif.fr

apportent un soutien décisif à l'hypothèse du retournement [5]. Cette équipe s'intéresse à la génétique du développement de l'architecture du système nerveux, c'est-à-dire aux gènes qui, au cours de l'embryogenèse, vont, par leur expression différenciée dans les tissus précurseurs du système nerveux, déterminer sa forme et l'agencement des nombreux types de neurones qu'il comprend. On sait que, chez les vertébrés, le développement du système nerveux est très particulier puisque le cerveau et la moelle épinière proviennent de la différenciation d'un tube neural qui se forme sur toute la longueur de l'animal par le rapprochement et la fusion de replis latéraux de l'ectoderme dorsal de l'embryon. Dès avant cette fusion, une batterie de gènes régulateurs appartenant notamment aux familles des gènes à homéobôites NK et Pax est exprimée en une série de colonnes longitudinales symétriques et intervient pour spécifier les différents types de cellules neurales qui vont se différencier le long de ce tissu nerveux, notamment des neurones moteurs à proximité de la face ventrale du tube, et des neurones sensoriels en position dorsale.

On parle de régionalisation médio-latérale puisque ces gènes organisent l'axe perpendiculaire à l'axe longitudinal. L'équipe de D. Arendt s'est penché sur la fonction de ces mêmes gènes chez un représentant très caractéristique des protostomiens, l'annélide *Platynereis*. Chez ce ver marin, le système nerveux apparaît sous la forme d'un épaississement sur la face ventrale d'une larve microscopique, la trochophore, à partir duquel se forme la chaîne ganglionnaire attachée à l'épiderme ventral. *Platynereis* possède des homologues de la totalité des gènes de régionalisation médio-latérale, et ces homologues sont pour la plupart exprimés en colonnes longitudinales ventrales

dans le tissu neural. Ces colonnes sont organisées latéralement d'une façon comparable à celles des vertébrés au moment où le futur tube neural est encore ouvert et étalé. Par ailleurs, chez les vertébrés, on sait qu'une protéine morphogène, la BMP2/4 (*bone morphogenic protein*), est produite ventralement, et que son action diffuse latéralement dans les tissus pour venir d'abord restreindre l'extension latérale du tissu nerveux, et, plus tard, induire l'expression de gènes régionalisateurs dans la partie dorsale du tube neural (c'est-à-dire initialement la plus latérale). L'équipe de Detlev Arendt a mis en évidence que l'homologue de BMP2/4 chez *Platynereis*

est exprimé dorsalement chez la larve et intervient, probablement aussi par diffusion, pour donner une identité sensorielle aux parties les plus latérales du système nerveux. La régionalisation médio-latérale du système nerveux chez *Platynereis* ressemble donc fortement à une image inversée suivant l'axe dorso-ventral de ce que l'on connaît chez les vertébrés. Comme il est très difficile d'imaginer que des systèmes génétiques aussi complexes aient pu évoluer indépendamment chez les annélides et les vertébrés, ces similitudes constituent un argument très fort en faveur de la présence d'un système nerveux condensé et régionalisé chez l'ancêtre des bilatériens, et en faveur de l'inversion de l'axe dorso-ventral chez un ancêtre des cordés.

De telles similitudes ne sont pas inédites. Déjà, la génétique du développement de la petite mouche du vinaigre, *Drosophila melanogaster*, avait permis de mettre en évidence un certain nombre de points communs avec les vertébrés [6]. Mais les similitudes annélides/vertébrés sont nettement plus importantes et viennent consolider une hypothèse qui était jusque là controversée. Il reste désormais à éclaircir une question encore plus épineuse au sujet de l'émergence des vertébrés : quelle peut-être l'origine évolutive de ce processus unique au développement des vertébrés, la formation d'un tube neural ? ♦

The upside-down origin of chordates supported by non-chordate studies

RÉFÉRENCES

1. De Robertis EM, Sasai Y. A common plan for dorsoventral patterning in Bilateria. *Nature* 1996 ; 380 : 37-40.
2. Arendt D, Nubler-Jung K. Dorsal or ventral: similarities in fate maps and gastrulation patterns in annelids, arthropods and chordates. *Mech Dev* 1997 ; 61 : 7-21.
3. Adoutte A, Balavoine G, Lartillot N, et al. The new animal phylogeny: reliability and implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ; 97 : 4453-6.
4. Gerhart J. Inversion of the chordate body axis: are there alternatives? *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ; 97 : 4445-8.
5. Denes AS, Jekely G, Steinmetz PR, et al. Molecular architecture of annelid nerve cord supports common origin of nervous system centralization in bilateria. *Cell* 2007 ; 129 : 277-88.
6. Arendt D, Nubler-Jung K. Comparison of early nerve cord development in insects and vertebrates. *Development* 1999 ; 126 : 2309-25.

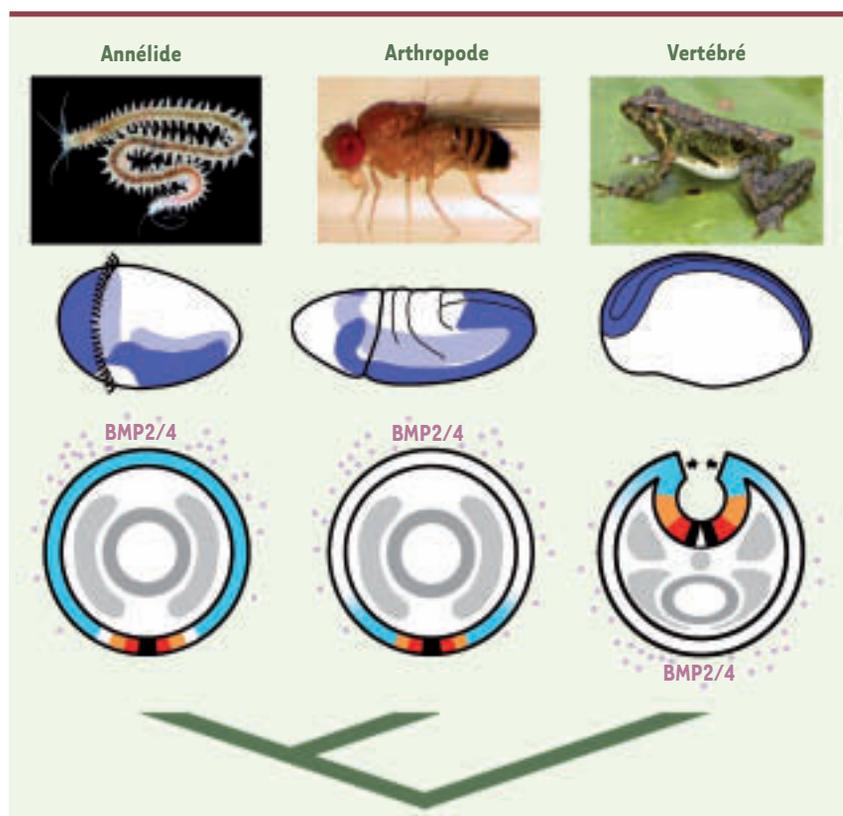


Figure 1. La formation du système nerveux chez trois grands groupes de bilatériens. La 2^e ligne montre les territoires superficiels (ectoderme neural) de l'embryon qui vont produire le système nerveux central (en bleu). La 3^e ligne montre des coupes transversales de ces mêmes embryons et les domaines d'expression les plus spectaculairement similaires parmi les gènes impliqués dans la formation du système nerveux (violet : *BMP2/4* ; rouge : *Nkx2.2* ; orange : *Pax6* ; ciel : *Msx*). La partie noire indique les cellules de la ligne médiane retrouvées chez la plupart des bilatériens. L'arbre indique les relations phylogénétiques entre ces animaux (Photographies : annélide *Platynereis*, courtoisie de K. Tessmar, EMBL-Heidelberg ; mouche *Drosophila*, site www.cvgs.k12.va.us/RESEARCH/Final/Sresch07/ain/result.htm ; grenouille *Xenopus*, site xenopus.univ-rennes1.fr/crb_xenopus_tropicalis.php).