

Wnt 4 met en défaut la femme par défaut

Au cours de l'embryogenèse des mammifères, l'embryon passe d'abord par un état sexuellement indifférencié: l'appareil génital est alors constitué de gonades mâles et femelles morphologiquement identiques et de canaux dits de Wolff et de Müller, ébauches des futurs tractus génitaux respectivement mâle et femelle. Un signal de différenciation gonadique mâle, déclenché par le facteur de détermination testiculaire SRY (*m/s* 1998, n° 8/9, p. 977) induit une cascade aboutissant à la régression des canaux de Müller et à la différenciation des canaux de Wolff en épидидyme, vésicules séminales et canaux déférents. Cette cascade passe notamment par la différenciation des précurseurs des cellules de Sertoli et la sécrétion de l'hormone anti-müllérienne (*m/s* 1996, n° 12, p. 1419) ainsi que par la différenciation des précurseurs des cellules de Leydig et la production de testostérone. En l'absence de cette voie d'induction, les canaux de Müller continuent de se développer pour former l'oviducte, l'utérus et la partie supérieure du vagin. Durant des décennies, la femme n'a donc existé que par défaut, comme un reflet de l'absence de facteurs masculinisants. C'était sans compter les contrôles et verrous de sécurité complexes inventés par la nature. En effet, le gène *Dax1* est par la suite venu détruire cette théorie faisant toujours jouer au mâle, dans notre culture occidentale du moins, le rôle actif, puisque sa fonction d'antagoniste du facteur SRY, semble nécessaire à la voie de différenciation féminine ([1] et *m/s* 1997, n° 6/7, p. 906).

L'équipe de McMahon (Cambridge, MA, USA) vient de consolider, grâce à un autre gène, *Wnt-4*, la notion que l'identité féminine procède autant

d'un dessein biologique positif que l'identité masculine. Le gène *Wnt-4* est exprimé au cours du développement embryonnaire dans le mésenchyme des gonades indifférenciées des deux sexes. Cette expression est par la suite contrôlée négativement dans la gonade mâle mais maintenue dans la gonade femelle. Dans les canaux en formation, seuls les canaux de Müller expriment *Wnt-4* ainsi d'ailleurs que *Wnt-7a* et *Pax8*. L'expression ovarienne de *Wnt-4* est maintenue tout le long de la vie foetale. On note également sa présence dans le mésonéphros, expression rénale qui explique vraisemblablement la létalité périnatale des souriceaux *Wnt-4^{-/-}*.

A la naissance, l'examen des organes génitaux internes de ces mutants obtenus par recombinaison homologue révèle un aspect normal des mâles et une masculinisation des femelles sans toutefois de modification notable des organes génitaux externes. L'expression des gènes *pax2* et *shh* (*sonic hedgehog*) au niveau des canaux de ces mutants femelles suggère qu'il s'agit en réalité de canaux de Wolff. L'analyse des mutants *Wnt4^{-/-}*, tous sexes confondus, un jour avant la date où les canaux de Müller du mâle dégénèrent, révèle l'absence de formation de ces canaux. Il semble donc que la voie de signalisation de *Wnt-4* soit essentielle au développement des canaux de Müller bien que la conséquence de son absence ne soit détectable que chez les femelles. L'expression de *Wnt-4* semble également requise pour le contrôle de la stéroïdogenèse dans l'ovaire comme en témoigne notamment l'expression ectopique de 3β HSD (3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase), enzyme physiologiquement impliquée dans la

biosynthèse de la testostérone, dans l'ovaire des femelles mutantes. Il est donc probable que la sécrétion de testostérone dans l'ovaire de la femelle *Wnt4^{-/-}*, même si elle est insuffisante pour masculiniser les organes génitaux externes, soit responsable du développement de canaux de Wolff. Chez le mâle, la 3β HSD est sécrétée par les précurseurs des cellules de Leydig. Il se pourrait donc que, chez la femelle, *Wnt-4* intervienne pour réprimer la différenciation inappropriée de ces précurseurs dans l'ovaire foetal. Enfin, en dehors de son rôle dans la formation des canaux de Müller et dans la différenciation du lignage cellulaire interstitiel, *Wnt-4* permet également le développement ovocytaire. En effet, si les premières phases de la migration des cellules germinales sont normales chez les mutants femelles, il existe en revanche, à la naissance, une diminution très significative du nombre des ovocytes. Ces résultats compliquent donc encore le schéma développemental féminin mais, à l'heure du grand débat sur la parité, nous rassurent en tout cas sur l'identité féminine active...

Hélène Gilgenkrantz

Inserm U. 129, ICGM, CHU Cochin, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75674 Paris Cedex 14, France.

1. Swain A, Narvaez V, Burgoyne P, Camerino G, Lovell-Badge R. Dax 1 antagonizes SRY action in mammalian sex determination. *Nature* 1998; 391: 761-7.

2. Vainio S, Heikkilä M, Kispert A, Chin N, McMahon AP. Female development in mammals is regulated by *Wnt-4* signalling. *Nature* 1999; 397: 405-9.