

Asymétrie gauche-droite : une affaire qui tourne

Au cours de ces dernières années, un grand nombre de travaux, réalisés en particulier chez le poulet et la souris, ont permis d'impliquer de nombreux gènes dans l'asymétrie gauche-droite commune aux vertébrés [1]. Tout récemment, il a été suggéré que la cause première de cette asymétrie serait mécanique. En effet, chez la souris, du fait de la forme triangulaire du nœud organisateur – cette structure transitoire limitée à la gastrulation – le mouvement des cils des cellules de ce nœud produirait un flux de droite à gauche du fluide extra-embryonnaire (*m/s* 1999, n° 3, p. 417). De ce fait, serait concentré à gauche un facteur diffusible qui déclencherait le phénomène de latéralisation gauche-droite. Très précocement au cours de ce processus, l'indispensable *Sonic Hedgehog*, ou *SHH* (*m/s* 1998, n° 2, p. 234) intervient, agissant sur le complexe dynéine-Zic3 pour libérer Zic3 qui peut alors pénétrer dans le noyau. Ainsi seraient activés de façon asymétrique des gènes codant pour des membres de la famille TGF β (*transforming growth factor*) comme *Nodal*, *Lefty1* et 2, de même que le gène du facteur de transcription *Pitx2* (*m/s* 1998, n° 12, p. 1440) dont l'expression est réprimée à droite. Mais il s'avère qu'en amont, *SHH* n'est pas seul.

Le rôle du gène *SIL* dans l'asymétrie gauche-droite

On vient en effet de découvrir qu'un autre gène, le gène *SIL* (pour *SCL interrupting locus*) intervient lui aussi très tôt au cours du développement embryonnaire. Découvert initialement dans une recombinaison illégitime due à un réarrangement chromosomique observé au cours d'une

leucémie, son expression extrêmement précoce rendait intéressante l'étude de sa fonction *in vivo* au cours de l'induction et de la régionalisation du mésoderme. Son invalidation chez la souris a permis de constater qu'il jouait un rôle essentiel dans la formation de la ligne médiane. Les embryons de souris *SIL*^{-/-}, obtenus à partir de deux clones différents de cellules ES, ont tous évolué de la même manière : mort précoce *in utero* à J 10,5 (ou jours embryonnaires, E 10,5) avec apparition de troubles du développement à partir de J 7,5 consistant en un retard de croissance, retard ou absence de fermeture du tube neural, avec absence de sillon médian entraînant une holoprosencéphalie, ainsi que des troubles de la latéralisation avec rotation au hasard du tube cardiaque [2]. Or, normalement, chez les embryons de type sauvage et les hétérozygotes *SIL*^{+/-}, celle-ci s'effectue toujours vers la droite. Un blocage de la signalisation *SHH* (qui aurait pu expliquer la dégénérescence de la notochorde et l'holoprosencéphalie) ne peut être tenu pour responsable du trouble de la rotation cardiaque car les embryons mutants homozygotes pour l'inactivation du gène *SHH* n'ont pas cette anomalie de rotation. Il fallait donc trouver une autre explication. Le défaut de la ligne médiane, avec diminution importante du nombre de cellules au niveau des plis neuraux, observé chez les embryons *SIL*^{-/-} pouvait être dû à une prolifération insuffisante. Mais les cellules ES *SIL*^{-/-}, injectées par voie sous-cutanée chez des souris *nude*, provoquent des tératomes équivalents en nombre et en taille à ceux causés par des cellules ES *SIL*^{+/-} ou *SIL*^{+/+}. *SIL* agirait donc sur les structures de la ligne médiane, mais dans

un contexte de développement organisé. La mutation nulle de *SIL*, par absence de répression à partir de la ligne médiane, aurait pour conséquence l'expression précoce et prolongée des gènes *Nodal*, *Lefty2* et *Pitx2* dans la partie postérieure droite de la plaque mésodermique, entraînant une rotation au hasard du tube cardiaque. Chez l'homme, des phénotypes anormaux, comme le *situs inversus* (asymétrie droite-gauche), le syndrome de Kartagener (trouble de la mobilité ciliaire), ou le *situs ambiguus* (avec cardiopathie et autres anomalies viscérales) sont souvent associés à des troubles de la ligne médiane, et les corrélations entre ces anomalies et les nombreux gènes impliqués dans l'asymétrie gauche-droite sont loin d'être élucidées. Le rôle de *SIL* sur la ligne médiane donne à penser que la voie *SHH* n'est pas la seule à intervenir en amont dans le processus de latéralisation.

LEFTY A et *LEFTY B*, ces gauchistes qui nous empêchent de mal tourner

Les souris *iv*, dont le phénotype correspond à un *situs ambiguus* sont généralement porteuses d'une mutation spontanée du gène codant pour des chaînes lourdes de la dynéine (*m/s* 1998, n° 2, p. 234). Les souris *inv* ont un phénotype de *situs inversus* et le gène *INVS* a été découvert l'an passé (*m/s* 1998, n° 12, p. 1440). En aval, des anomalies des gènes *Lefty* entraînent des malformations analogues : l'expression de *Lefty1* à droite ou des deux côtés est associée à des troubles de la latéralisation avec malformations, de type *iv* (*inversus viscerum*), *inv* (*inversion of embryonic turning*) ou *nt* (*no turning*). De nombreuses expériences réalisées

chez la souris ont montré que *Lefty1* et *Lefty2* font partie de la même voie de signalisation et que *Lefty1* contrôle *Lefty2*. L'équipe de Brett Casey (Houston, TX, USA) qui avait déjà isolé le gène *ZIC3* (*m/s* 1998, n° 2, p. 234) vient d'isoler les gènes humains *LEFTY A* et *LEFTY B*, homologues des *Lefty* murins [3]. Curieusement, *LEFTY A* avait déjà été isolé sous le nom de *ebaf* (*endometrial bleeding-associated factor*) dans le cadre d'une recherche de gènes associés à l'endomètre pendant la phase menstruelle [4]. Curieusement aussi, la comparaison des séquences des deux gènes humains *LEFTY A* et *B* montrent que ceux-ci sont plus proches entre eux que ne le sont les gènes murins: duplication récente d'un unique gène humain ou duplication ancienne d'un gène commun, survenu avant la séparation homme-rongeur au cours de l'évolution? La seconde hypothèse semble la plus probable. Des mécanismes différents d'évolution concertée (conversion génique, *crossing-over* inégal) ont en effet pu survenir dans les deux espèces. Il est intéressant de noter que le produit des gènes *LEFTY A* et *LEFTY B* contient des éléments RARE (éléments de réponse à l'acide rétinolique) déjà observés chez *Lefty1* [5]. La conservation de ces éléments par chacun des gènes – car il est probable que *Lefty2* en contient aussi – a certainement une signification fon-

ctionnelle: l'exposition à l'acide rétinolique des embryons murins et humains entraîne de nombreuses malformations et il est donc possible qu'une partie au moins de l'effet tératogène de cette substance passe par un trouble de l'expression des gènes *Lefty*. La recherche de mutations chez des malades ayant des troubles malformatifs relatifs à l'asymétrie gauche-droite s'est révélée positive: dans deux cas de cardiopathies (hypoplasie du ventricule gauche et canal atrio-ventriculaire) avec isomérisme pulmonaire gauche*, des mutations de *LEFTY A* furent observées, qui doivent avoir des conséquences fonctionnelles sur la protéine déduite. Les malades ont le même tableau clinique que les souris *Lefty1*^{-/-}. Mais il faut se souvenir que, chez ces dernières, un quart environ n'a aucune anomalie phénotypique. Il en va de même probablement chez l'homme (2 mutations seulement pour 126 cas étudiés). En fait, la déficience d'un gène à l'état homozygote peut aboutir, par les hasards de la latéralisation, à un phénotype normal. Par ailleurs, il est clair que les troubles de l'asymétrie gauche-droite relèvent de processus complexes (variations de dosage du produit de certains gènes, mutations

doubles hétérozygotes, entre autres). Il faudra donc attendre encore pour répertorier tous les gènes intervenant, en biologie du développement et en pathologie humaine, dans cet étrange phénomène général chez les vertébrés qu'est l'asymétrie gauche-droite.

1. Concordet J. Asymétrie gauche-droite chez les vertébrés. *Med Sci* 1996; 12: 192-6.
2. Izraeli S, Lowe LA, Bertness VL, et al. The SIL gene is required for mouse embryonic axial development and left-right specification. *Nature* 1999; 399: 691-4.
3. Kosaki K, Bassi MT, Kosaki R, et al. Characterization and mutation analysis of human LEFTY A and LEFTY B, homologues of murine genes implicated in left-right axis development. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 712-21.
4. Kothapalli R, Buyuksal I, Wu SQ, Chegini N, Tabibzadeh S. Detection of *ebaf*, a novel gene of the transforming factor-beta superfamily. *J Clin Invest* 1997; 99: 2342-50.
5. Oulad-Abdelghani M, Chazaud C, Bouillet P, Mattei MG, Dolle P, Chambon P. Stra 3/lefty, a retinoic acid-inducible novel member of the transforming growth factor-beta superfamily. *Int J Dev Biol* 1998; 42: 23-32.

Simone Gilgenkrantz

9, rue Basse, 54330 Clérey-sur-Brenon, France.

* Les deux poumons ont la structure anatomique d'un poumon gauche.

Le 9^e Forum « Peau humaine et Société » sera organisé à Lyon le 17 mai 2000

Le Forum est une interface de rencontres et d'échanges entre les partenaires professionnels concernés par la peau humaine.

Il se veut une ouverture entre les sciences biologiques et médicales et les sciences sociales.

Les thèmes qui sont envisagés dans cette réunion sont multiples : historique, géographique, économique, sociologique, psychologique et culturel. C'est avant tout une ouverture sur la connaissance de l'homme.

Programme du Forum 2000

- Histoire du préservatif (J. Chevallier)
- Les cosmétiques du temps de l'Égypte pharaonique (Ph. Walter, J.-L. Lévêque)
- Histoire et problèmes actuels de l'Évolution (L. David)
- 1970-2000 : 30 ans de recherche dermatologique en France (D. Schmitt, V. Noly)
- La grande brûlure : approche historique et psychologique (J.-L. Foyatier)
- L'hypnose en dermatologie (P. Gengoux)
- Soleil et crèmes solaires : controverses et réalités (J.-F. Doré)

Pour plus de renseignements contacter :

Valérie Noly, Inserm Unité 346, Pavillon R, Dermatologie, Hôpital Édouard-Herriot, 69437 Lyon Cedex 03, France.
Téléphone : 04 72 11 02 92 – Fax : 04 72 11 02 90 – E-mail : u346@lyon151.inserm.fr