

L'effet de communauté : un concept controversé en embryologie

**Geneviève
Aubin-Houzelstein
Jean-Jacques Panthier**

Les cellules de l'embryon sont généralement étroitement associées à d'autres cellules d'un type identique. Une façon d'obtenir ce résultat serait qu'une cellule unique de l'embryon soit programmée pour un devenir spécifique et que tous les descendants de cette cellule déterminée adoptent la même voie de différenciation. Dans un système bâti sur ce principe, une décision unique à un instant et à un endroit donnés produirait des cellules d'un seul type, organisées en un groupe cohérent. Cependant, on sait qu'un type cellulaire ne dérive pas d'une cellule embryonnaire unique, mais d'un groupe de cellules dont la taille varie en fonction du tissu considéré. Ces observations impliquent l'existence d'un mécanisme permettant une communication et une coordination indispensables à l'émergence d'un groupe de précurseurs à l'origine d'un type cellulaire donné. Le concept d'effet de communauté a été formulé par J.B. Gurdon pour répondre à ce type de préoccupation. Des effets de communauté ont historiquement été découverts chez le xénope, la drosophile, le poisson-zèbre puis chez la souris. Cependant, l'utilisation de ce concept est marginale, et les bases moléculaires des effets de communauté restent inconnues. L'étude de la mutation patchwork chez la souris devrait permettre de mieux comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires gouvernant un effet de communauté.

ADRESSES

G. Aubin-Houzelstein : étudiante en doctorat.
J.J. Panthier : professeur à l'École nationale vétérinaire d'Alfort. Ura Inra de génétique moléculaire, École nationale vétérinaire d'Alfort, 7, avenue du Général-de Gaulle, 94704 Maisons-Alfort Cedex, France.

Les premières observations en faveur de l'existence d'un « effet de communauté » ont été faites par J.B. Gurdon, dans un système de dispersion et de réagrégation de cellules d'embryon de xénope [1]. Trois à cinq heures après fécondation, les cellules de la blastula de xénope peuvent être classées en trois groupes en

fonction de leurs destinées : (1) les cellules du pôle animal donneront l'ectoderme ; (2) celles du pôle végétatif l'endoderme ; (3) les cellules de la zone équatoriale, intermédiaire entre les pôles animal et végétatif, le mésoderme (figure 1A). Cependant, si l'on enlève la zone équatoriale intermédiaire et que l'on place les cellules de la calotte animale au contact

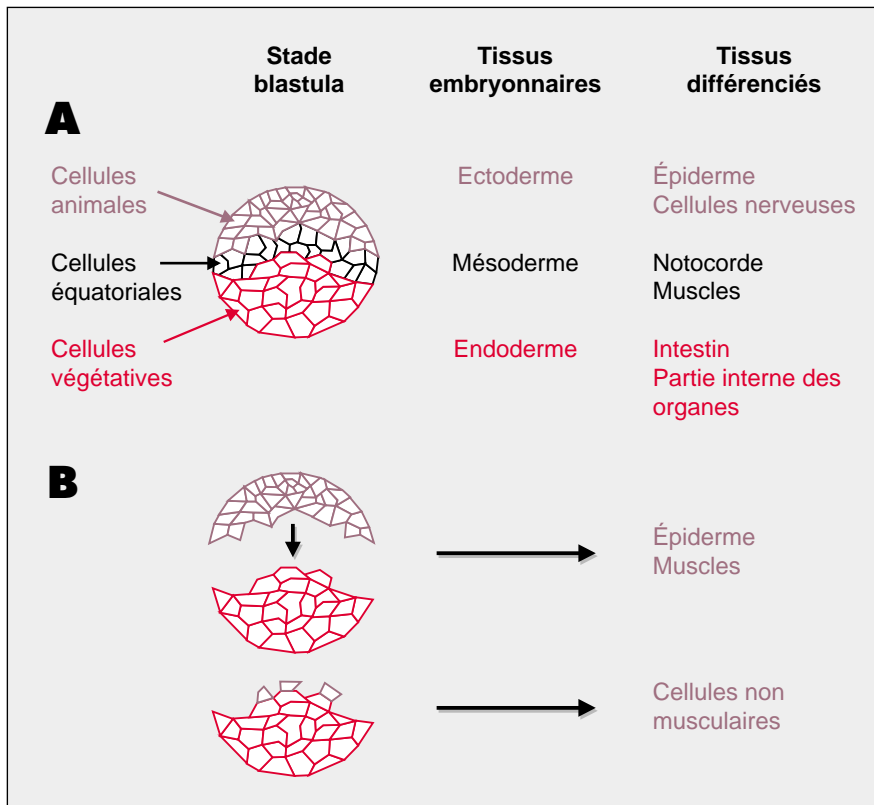


Figure 1. **Différenciation cellulaire pendant le développement embryonnaire précoce normal du xénope (A) et lors des expériences initiales ayant suggéré l'existence d'un effet de communauté (B).** Ces expériences montrent que des cellules animales placées au contact direct de cellules végétatives n'adoptent une destinée musculaire que lorsqu'elles sont en nombre suffisant (modifié d'après [5]).

direct des cellules végétatives, on observe que les cellules du pôle animal changent de destinée : leurs descendants n'expriment pas des marqueurs de cellules épidermiques ou nerveuses, mais des marqueurs musculaires. Dans cette expérience, les cellules du pôle animal ont reçu un signal émis par les cellules végétatives qui induit la formation de dérivés mésodermiques. Pourtant, si l'on ne dépose sur le pôle végétatif qu'une cellule animale isolée, celle-ci n'adopte pas un devenir musculaire (figure 1B). Il semble que les cellules animales doivent être en nombre suffisant pour répondre à l'induction.

Les expériences initiales de sandwichs tissulaires

Pour aller plus loin dans l'analyse de ce phénomène, Gurdon a dissocié des cellules animales de blastula de xénope, les a marquées par incubation dans un milieu tritié, puis les a réagrégées soit en amas compact, tri-

dimensionnel, soit en couche monocellulaire (figure 2A). Les agrégats obtenus ont ensuite été placés en sandwich entre les pôles végétatifs de deux blastula. Après une journée de culture, la présence d'une protéine spécifique du muscle a été recherchée dans les cellules marquées par le tritium. Contrairement aux cellules des amas compacts, les cellules en couche monocellulaire n'expriment jamais le marqueur musculaire. Gurdon en a conclu que les cellules animales ne répondent à l'induction mésodermique que lorsqu'elles sont entourées par des cellules identiques répondant au signal inducteur de la même façon, au même moment, avec lesquelles elles interagissent [2]. Gurdon a jugé que l'introduction d'un nouveau concept s'imposait. Il a baptisé « effet de communauté » cette coopération entre plusieurs cellules d'un même type, nécessaire à leur entrée dans une voie de différenciation donnée. Selon cet auteur, l'effet de communauté traduit une réalité

embryologique dont la portée est générale. Dans un effet de communauté, des cellules identiques s'engagent dans une voie de différenciation si leur nombre dépasse une valeur seuil. Cet effet se distingue des autres phénomènes intervenant lors de la détermination cellulaire : à savoir l'induction embryonnaire, l'induction homo-iogénétique* et l'effet de masse (voir figure 3) [3].

Gurdon a souligné les limites de cette première série d'expériences. En effet, les cellules animales utilisées sont isolées à partir d'une région de l'embryon normalement destinée à donner du tissu nerveux ou de la peau, et non pas du muscle. De plus, la conversion – à l'intérieur du sandwich – des cellules animales de la blastula en cellules musculaires récapitule au moins deux étapes du développement normal de l'embryon : l'induction du mésoderme et la gastrulation. Or des expériences réalisées par l'équipe de Gurdon ont montré que des interactions cellulaires sont nécessaires à la différenciation des cellules du mésoderme en muscle au moment de la gastrulation [4]. De plus, les cellules animales réagrégées ont tendance à migrer à travers la couche des cellules végétatives pour gagner la périphérie des embryons reconstitués. Au cours de cette migration, les cellules animales rencontrent vraisemblablement un micro-environnement bien différent de l'environnement embryonnaire normal.

Par d'autres expériences, Gurdon a cherché à se rapprocher de la situation *in vivo* (figure 2B) [5]. Dans les sandwichs, il a implanté des cellules de la région dorso-latérale d'une gastrula précoce dont la destinée normale est de former les somites et le mésoderme latéral. Ces cellules sont déjà déterminées, c'est-à-dire qu'elles sont déjà engagées de façon stable dans la voie mésodermique. Gurdon a transplanté ces cellules dans des sandwichs de calottes animales de blastula ou de gastrula. De nouveau, seules les cellules mésodermiques transplantées en amas compacts expriment le marqueur musculaire. Le nombre de cellules amassées doit être supérieur à 100 pour qu'une différenciation myogénique soit obser-

* Les cellules induites dans une voie induisent leurs voisines dans la même voie.

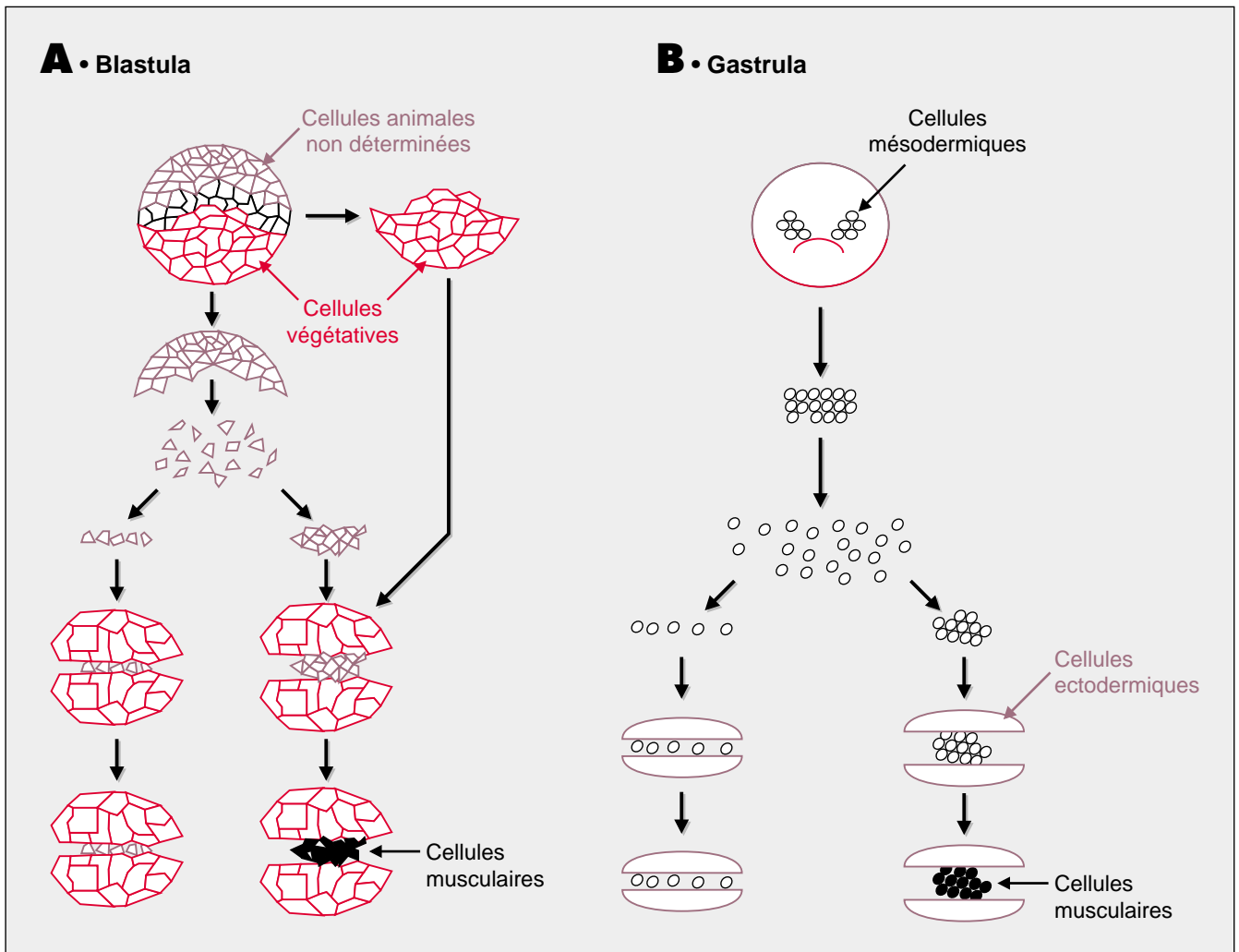


Figure 2. *Expériences sandwiches du groupe de Gurdon, effectuées à partir de cellules de blastula (A), ou de cellules de gastrula (B) de xénope. Des cellules animales non déterminées d'une blastula, transférées dans un sandwich de cellules végétatives, ne se différencient en cellules musculaires que lorsqu'elles sont en amas compacts. Des cellules de gastrula, déterminées en tant que précurseurs mésodermiques, transférées dans un sandwich de cellules ectodermiques, ne se différencient en cellules musculaires que lorsqu'elles sont en amas compacts (modifié d'après [2, 5]).*

vée. Tout se passe comme si les cellules précurseurs d'un type cellulaire donné « savaient » se compter et n'exprimaient les gènes pilotes d'un programme de différenciation qu'après avoir été présentes en un nombre suffisant. Il semble que cette concentration cellulaire rende les cellules précurseurs compétentes pour s'engager dans un programme de différenciation. Il est important néanmoins de souligner que des cellules mésodermiques prélevées sur un embryon en fin de gastrulation sont capables d'exprimer des marqueurs musculaires, qu'elles soient transplantées isolément ou en amas,

ce qui montre que cette coopération entre les cellules mésodermiques n'est nécessaire que dans une fenêtre temporelle correspondant au début de la gastrulation [5].

Gurdon a proposé un mécanisme pour expliquer cet effet de communauté. Les cellules mésodermiques de la zone dorso-latérale sécrèteraient un signal, auquel elles répondraient en s'engageant dans la voie de différenciation musculaire. La concentration du signal devrait dépasser une valeur seuil pour activer le programme myogénique; cette concentration ne serait pas atteinte dans l'environnement des cellules isolées.

Pour valider cette hypothèse, Gurdon a recherché si les cellules mésodermiques de la zone dorso-latérale émettent un signal myogénique. Des cellules de la zone marginale ventrale de gastrula précoce, qui contribuent normalement au mésoderme latéral, à l'endoderme, mais pas au mésoderme dont dériveront les muscles, ont été marquées à l'aide d'un colorant vital. Lorsque ces cellules sont réagrégées avec les cellules de la zone dorso-latérale, une proportion importante des cellules mésodermiques marquées par le colorant se met à exprimer le marqueur musculaire. Dans les expériences témoins, au

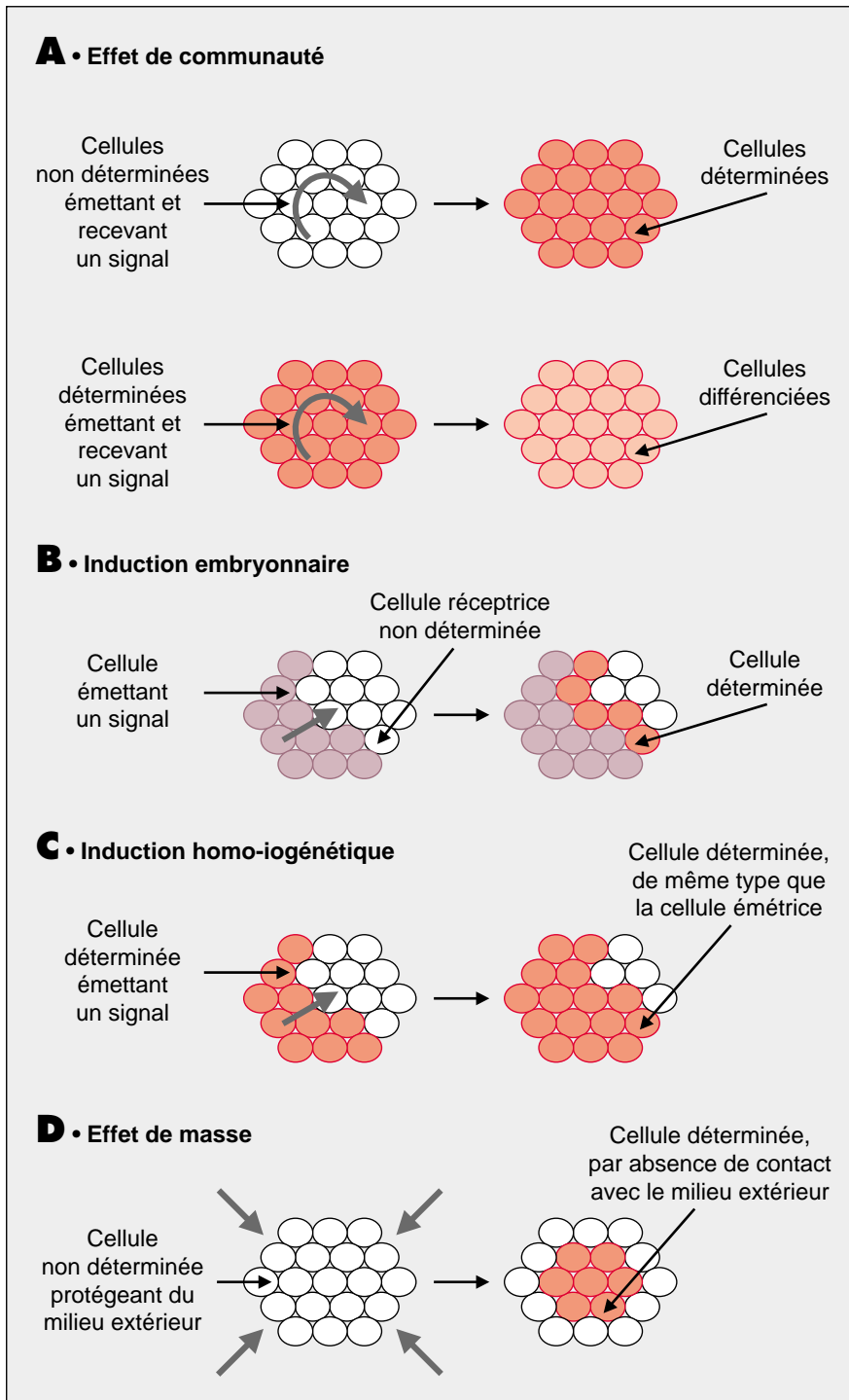


Figure 3. **Interactions ayant lieu pendant la détermination et/ou la différenciation cellulaire au cours de l'embryogenèse, selon les définitions proposées par Gurdon [3].** L'effet de communauté (A) se distingue de l'induction embryonnaire (B) ou de l'induction homo-iogénétique (C) car toutes les cellules intervenant dans un effet de communauté sont identiques. L'effet de communauté se distingue de l'effet de masse (D) car les cellules intervenant dans un effet de communauté doivent nécessairement interagir pour se déterminer ou se différencier, quel que soit l'effet du milieu extérieur.

cours desquelles les agrégats ne contiennent que des cellules de la zone marginale ventrale, aucune différenciation musculaire n'est observée. Gurdon en conclut que les cellules de la zone dorso-latérale d'une gastrula précoce émettent un signal diffusible qui permet l'activation du programme myogénique.

Validation du concept par implantation de cellules dans l'embryon

Cependant, le dispositif « en sandwich » est très éloigné de la situation normale *in vivo*. Gurdon *et al.* ont donc cherché à vérifier les résultats obtenus lors des expériences sandwichs sur des embryons entiers [4]. Des cellules précurseurs de muscle axial de gastrula de xénope ont été isolées et marquées à l'aide d'un colorant vital. Ces cellules ont été dissociées et implantées individuellement dans des gastrula de stade 12. Les gastrula hôtes ont été cultivées jusqu'au stade 28 et analysées. Le devenir des cellules transplantées dépend de leur stade au moment du prélèvement. Plus des trois quarts des cellules transplantées au stade gastrula avancée (stade 13) expriment un marqueur myogénique. Les cellules transplantées au stade gastrula précoce (stade 10,25) ou moyenne (stade 11,5) n'expriment pas de marqueur myogénique. En revanche, si les cellules de stade 11,5 sont transplantées en amas d'environ 300 cellules, elles expriment dans tous les cas le marqueur myogénique. Ainsi, *in vivo*, les précurseurs musculaires des gastrula précoce et moyenne ne se différencient en muscle que s'ils sont entourés de cellules de leur propre type. Autrement formulé, les précurseurs musculaires doivent interagir lors de la gastrulation pour achever leur différenciation, ce qui suggère l'existence d'un effet de communauté pendant la gastrulation.

Des effets de communauté ont été observés chez d'autres espèces

L'existence d'un effet de communauté chez la drosophile a été documenté par Stüttem et Campos-Ortega (figure 4) [6]. L'ectoderme de drosophile

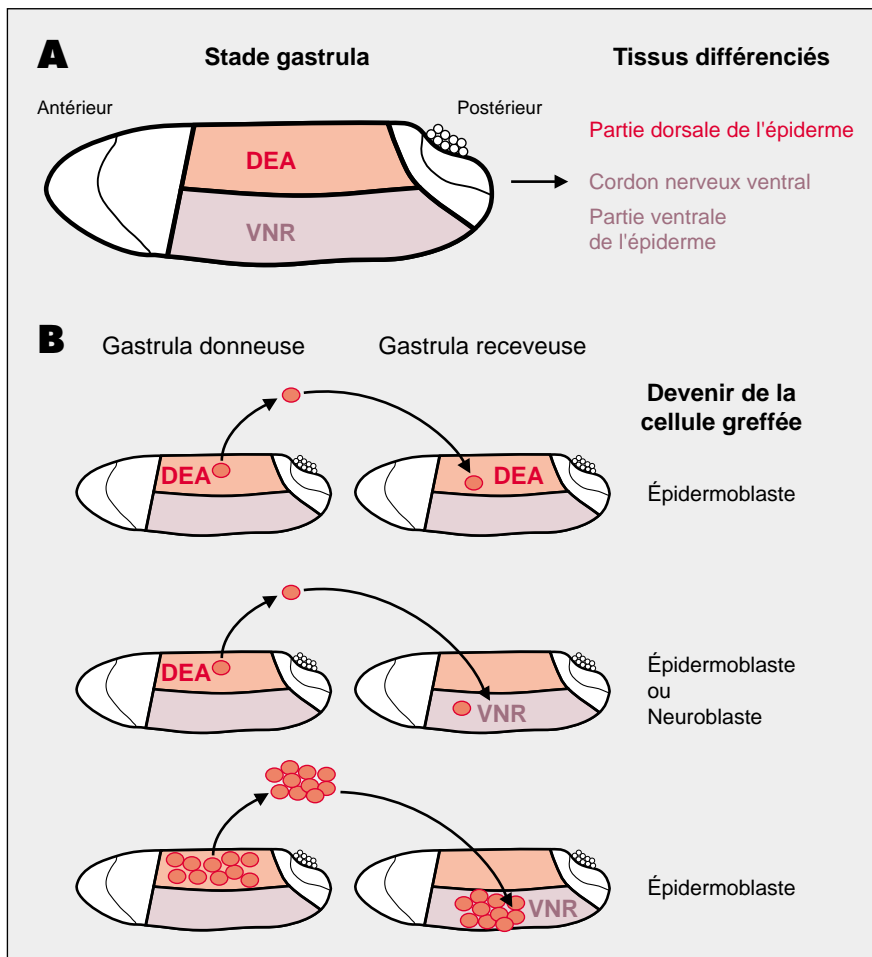


Figure 4. **Mise en évidence d'un effet de communauté chez la drosophile.** **A.** Carte simplifiée des territoires de la drosophile au stade gastrula. **B.** Expériences de transplantation au stade gastrula. Une cellule isolée de DEA transplantée dans la VNR change de destinée dans un tiers des cas. Si les cellules de DEA sont transplantées en groupe d'une dizaine de cellules, elles conservent la destinée de leur territoire d'origine. DEA (dorsal epidermal anlage) : ébauche épidermique dorsale ; VNR (ventral neurogenic region) : région neurogénique ventrale (modifié d'après [6]).

phile est subdivisé en plusieurs régions, chacune à l'origine d'organes larvaires distincts. Ainsi, la région neurogénique ventrale (VNR, *ventral neurogenic region*) donne le cordon nerveux ventral et la partie ventrale de l'épiderme, tandis que l'ébauche épidermique dorsale (DEA, *dorsal epidermal anlage*) est à l'origine de la partie dorsale de l'épiderme. Une cellule de DEA transplantée dans la DEA d'une gastrula hôte de même stade conserve une destinée épidermique dans la majorité des cas et n'adopte jamais une destinée nerveuse. Une cellule de DEA transplantée dans la VNR donne un clone de neuroblastes dans

presque un tiers des cas : un signal émis par la VNR induit la cellule de DEA à changer de destinée. En revanche, dix cellules de DEA transplantées en amas dans la VNR conservent une destinée épidermique dans 90 % des cas. Dans 10 % des cas, les cellules de DEA transplantées adoptent une destinée nerveuse, mais la taille ainsi que la localisation des clones suggèrent qu'ils proviennent d'une cellule de DEA détachée de l'amas transplanté. Ainsi, les amas de cellules de DEA sont soumis à un effet de communauté leur permettant d'échapper au signal neuralisant de la VNR.

Ho a également révélé l'existence

d'un effet de communauté chez le poisson-zèbre [7]. Ainsi, une cellule de la couche enveloppante (EVL, *enveloping layer*) de l'embryon de poisson-zèbre transplantée dans la couche des blastodermes profonds (DCL, *deep cell layer*) adopte la destinée des cellules de son nouvel environnement. En revanche, quatre cellules de l'EVL transplantées ensemble dans la couche des blastodermes profonds conservent la destinée de leur territoire d'origine.

Chez la souris, des effets de communauté ont également été observés dans un modèle cellulaire *in vitro*. Poliard *et al.* ont décrit une lignée cellulaire dérivée d'un tératocarcinome murin, baptisée C1 [8]. Les cellules C1 ont les propriétés des précurseurs mésodermiques. Elles sont capables de proliférer dans un état indifférencié pendant de longues périodes de culture. Cultivées dans des milieux supplémentés, la majorité d'entre elles expriment des marqueurs d'ostéocytes, de chondrocytes ou d'adipocytes selon les inducteurs ajoutés. Les cellules C1 ne répondent aux signaux inducteurs que lorsqu'elles ont établi des contacts : leur différenciation n'a lieu que si elles sont organisées en amas ou en monocouches de cellules confluentes. Des cellules C1 ne se différencient pas, même en présence des signaux inducteurs, lorsqu'elles sont isolées. Il semble donc que les cellules C1 doivent interagir pour répondre aux signaux inducteurs.

Cossu *et al.* ont réalisé des expériences *ex vivo* qui montrent l'existence d'un effet de communauté lors de la myogenèse chez la souris [9]. Ils ont prélevé les somites nouvellement formés sur des embryons de souris au jour 9,5 de la gestation. Les somites sont à l'origine des lignages musculaire, osseux et dermique. Les cellules des somites ont été dissociées puis mises en culture soit isolément, soit après réagrégation en amas. Après 5 jours de culture, les cellules mises en culture isolément n'expriment jamais de marqueur musculaire, contrairement aux amas. Dans des amas témoins, comportant des cellules des somites et d'autres cellules (fibroblastes, cellules myogéniques ou myocytes), il n'est pas observé de différenciation musculaire : les cellules des somites doivent être entourées de cellules de leur propre type pour se différencier. Dans ces

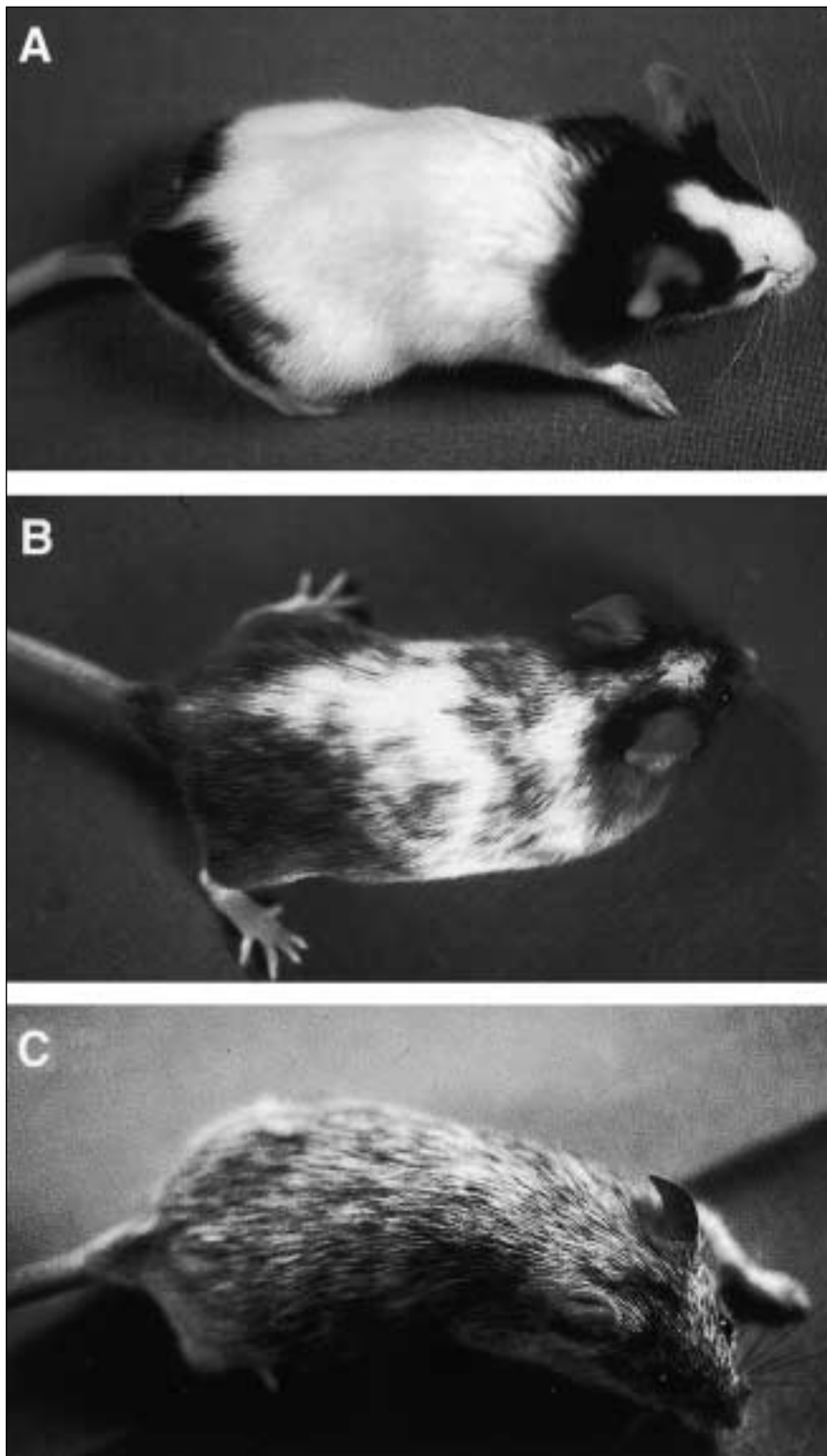


Figure 5. **Phénotype de souris porteuses de mutations affectant la viabilité des mélanoblastes.** **A.** Souris piebald (génotype $Endrb^{\Delta}/Ednrbs^{\Delta}$). **B.** Souris dominant spotting (génotype $Kit^{W^{\Delta}/+}$). **C.** Souris patchwork (génotype pwk/pwk). Chez les souris piebald et dominant spotting, des mélanoblastes meurent très tôt au cours de l'embryogenèse. Aussi, ces souris sont caractérisées par de grandes taches de dépigmentation. En revanche, chez les souris patchwork, la mort des mélanoblastes est tardive, postérieure à la colonisation des follicules pileux. Aussi, les souris patchwork ont des poils blancs distribués de façon homogène sur l'ensemble de leur pelage.

expériences, comme dans les expériences effectuées chez le xénope, la présence des tissus inducteurs (les structures axiales) est essentielle pour une différenciation musculaire des cellules provenant des somites. Cossu *et al.* ont établi que le nombre minimal de cellules des somites nécessaire à la différenciation musculaire *ex vivo* est de 30 à 40.

Effets de communauté lors de la tumorigénèse

D'autres travaux suggèrent l'existence d'effets de communauté non plus lors du développement embryonnaire, mais lors du développement tumoral. Jouanneau *et al.* ont étudié l'effet de l'expression du facteur de croissance FGF-1 (ou aFGF, *acidic fibroblast growth factor*) lors de la progression tumorale [10]. Des cellules tumorales NBT-II, non productrices de FGF-1, ont été transfectées avec le gène codant pour le FGF-1 humain. Les cellules transfectées, baptisées NSF14, ont un pouvoir invasif et des capacités métastatiques accrues par rapport aux cellules non transfectées. Ces cellules NSF14 ont été mélangées avec des cellules parentales NBT-II, puis le mélange a été injecté à des souris athymiques. Les mélanges se comportent essentiellement comme les cellules NSF14, même s'ils ne contiennent qu'un pourcentage infime de cellules NSF14 (0,028 %). Pourtant, les cellules NSF14 n'ont pas d'avantage sélectif sur les cellules NBT-II dans les tumeurs dérivées des mélanges de cellules NSF14 et NBT-II. Ces observations impliquent que les cellules NSF14 et NBT-II interagissent dans la tumeur, les premières conférant une capacité tumorigène accrue aux secondes. Ces mêmes auteurs ont montré que la production de SFL (SFL, *scatter factor like*) par des cellules tumorales conduit à des résultats similaires [11]. Il s'agit là d'un élargissement du concept d'effet de communauté.

La mutation patchwork révélerait l'existence d'un effet de communauté in vivo

Les bases moléculaires des effets de communauté sont à ce jour totale-

ment incomprises. On connaît l'efficacité de l'approche génétique pour disséquer les mécanismes du développement embryonnaire, mais aucune mutation révélant l'existence d'un effet de communauté n'a été décrite à ce jour. Nous pensons que la mutation patchwork, responsable d'une dépigmentation du pelage chez la souris, est un modèle pour étudier les effets de communauté.

De nombreuses mutations de la souris affectent la viabilité des mélanoblastes dérivés de la crête neurale et précurseurs des mélanocytes. C'est notamment le cas des mutations piebald (*Ednrb*⁺) et dominant spotting (*Kit*^W). Chez ces mutants, des mélanoblastes meurent au cours de l'embryogenèse. Avant l'émergence des précurseurs de mélanocytes chez les mutants piebald ou plus tardivement lors de la migration dorso-latérale des mélanoblastes chez les mutants dominant spotting. En accord avec cette étiologie, la peau des souris piebald adultes ne contient pas de mélanocytes et leur pelage est blanc, sauf sur les quelques régions du corps qui ont été colonisées par des mélanocytes descendant des rares mélanoblastes ayant survécu. Dans ces régions colonisées par des mélanoblastes, la pigmentation semble normale (figure 5A). Le pelage des souris dominant spotting est le résultat d'une colonisation par des mélanoblastes en nombre réduit, mais normalement dispersés sur toute la surface du corps. Aussi leur pelage est-il composé dans sa totalité de poils dont les follicules pileux renferment une quantité anormalement faible et variable de mélanocytes. Chez ces mutants, les poils sont blancs, gris ou noirs en fonction du nombre de mélanocytes contenus dans les follicules (figure 5B). Enfin, patchwork (*pwk*) est une mutation récessive spontanée. Les homozygotes sont identifiables dès l'âge de 6 jours par la dépigmentation de leur pelage. Mais, étrangement, ce pelage est composé de poils blancs et de poils noirs juxtaposés, sans poil gris (figure 5C). Le phénotype associé à la mutation patchwork est donc différent des phénotypes associés aux mutations piebald et dominant spotting, son étiologie doit être différente.

Si la population des mélanocytes présents dans un poil donné dérivait

d'un seul mélanoblaste ayant colonisé le follicule pileux en formation – en admettant que le poil est une structure clonale –, une explication pourrait être que patchwork a une pénétrance variable. Dans cette hypothèse, un poil noir serait produit par un follicule pileux dans lequel un mélanoblaste viable aurait donné un clone de mélanocytes, tandis qu'un poil blanc serait produit par un follicule pileux colonisé par un mélanoblaste non viable. Cependant, il est

admis que les mélanocytes présents dans un follicule pileux donné dérivent de plusieurs mélanoblastes et non d'un seul. L'hypothèse de la pénétrance incomplète de la mutation patchwork pour expliquer le phénotype associé est donc réfutée. L'étiologie de la mutation patchwork n'a pu être comprise qu'en faisant appel à l'existence d'un effet de communauté entre les mélanoblastes patchwork [12]. Tout comme piebald et dominant spotting, patch-

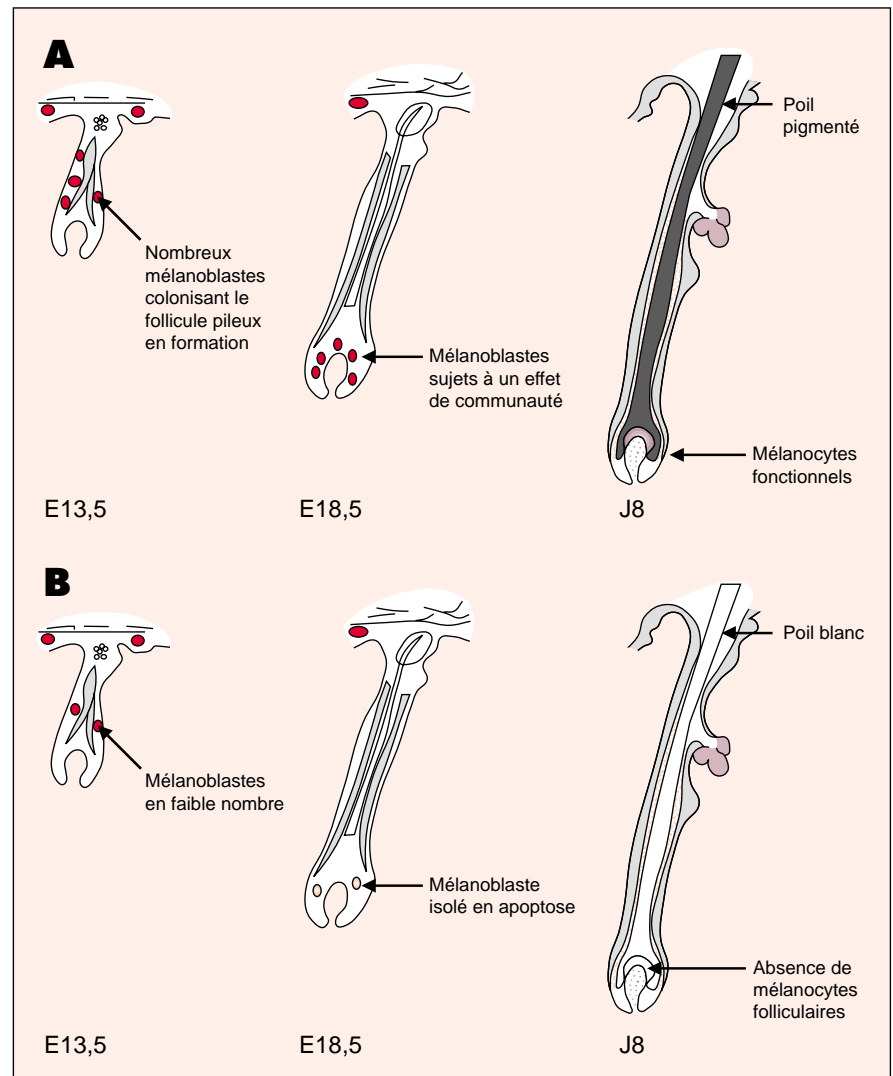


Figure 6. **Le pelage des souris patchwork est composé de poils noirs (A) et de poils blancs (B).** L'explication de ce phénotype est la suivante: quand ils sont au-dessus d'un nombre seuil, les mélanoblastes patchwork survivent grâce à un effet de communauté et se différencient en mélanocytes fonctionnels, qui sont à l'origine de la pigmentation noire du poil (A). En revanche, les mélanoblastes patchwork en faible nombre ne peuvent pas coopérer et meurent par apoptose. Le follicule pileux dépourvu de mélanocytes produit un poil blanc (B). E13,5-E18,5: 13,5^e et 18,5^e jours de vie embryonnaire; J8: 8^e jour de vie postnatale.

work affecte la survie des mélanoblastes. Mais patchwork agit plus tardivement que dominant spotting, en fin de gestation, après la colonisation des follicules pileux par les mélanoblastes. Chez les souris patchwork, la pigmentation des poils nécessite le rassemblement d'un nombre minimal de mélanoblastes dans le follicule pileux, faute de quoi les mélanoblastes meurent et le poil est blanc (figure 6B). En revanche, les mélanocytes peuvent survivre et se différencier dans un poil voisin, s'il contient ce nombre minimal de précurseurs (figure 6A). Un modèle compatible avec ces résultats est que le gène *patchwork* est impliqué dans la sécrétion d'un signal produit par les mélanoblastes et dont la concentration est cruciale pour leur survie et/ou leur différenciation; lorsque la concentration est inférieure à une valeur seuil, les mélanoblastes patchwork ne se différencient pas et meurent. Ainsi les petits groupes de mélanoblastes patchwork meurent, tandis que les groupes plus importants survivent et se différencient du fait d'une concentration en signal dans leur environnement supérieure à la valeur seuil. Si la mort des mélanoblastes patchwork en petit nombre est le résultat du blocage de leur différenciation en mélanocytes, patchwork est alors impliqué dans un effet de communauté *stricto sensu*. En revanche, s'il s'avère que la molécule dont l'expression est contrôlée par *patchwork* n'est qu'un signal de survie cellulaire, *patchwork* illustrera l'importance de la densité cellulaire pour la survie. Cette coopération entre des précurseurs identiques ne traduira pas un effet de communauté tel qu'il est défini par Gurdon, sauf à étendre les frontières de ce concept, actuellement limité au cadre de la détermination/différenciation des groupes de précurseurs d'un même type.

Pourquoi le concept d'effet de communauté est-il peu utilisé ?

En dépit des données expérimentales, le concept d'effet de communauté reste peu utilisé. Plusieurs raisons peuvent être invoquées pour expliquer cette indifférence. Tout d'abord, s'il est facile en théorie de distinguer un effet de communauté

d'une induction homo-iogénétique ou d'un effet de masse (figure 3), l'expérimentateur est confronté dans la pratique à une combinaison de ces différents types d'interactions cellulaires, rendant difficile leur distinction. Gurdon reconnaît qu'il n'est pas possible de démontrer que les cellules impliquées dans un effet de communauté sont toutes identiques [5]. Dans l'hypothèse selon laquelle les cellules ne sont pas identiques, il peut s'agir non pas d'un effet de communauté mais d'une induction homo-iogénétique. De même, la différence entre effets de communauté et de masse est subtile. Par ailleurs, le concept a été utilisé pour rapporter des résultats obtenus dans des situations expérimentales très différentes, ce qui a pu contribuer à l'affaiblir. Enfin, la nature des gènes impliqués dans les effets de communauté est inconnue. Pourtant, il devrait être possible d'identifier des mutations associées à un dysfonctionnement des communications cellulaires entre des cellules d'un même type lors des étapes de détermination/différenciation. L'analyse de telles mutations devrait permettre de découvrir les mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans des effets de communauté et donc de donner plus de robustesse au concept. A notre connaissance, patchwork est la seule mutation suggérant l'existence d'un effet de communauté *in vivo* chez un mammifère. Cette difficulté à identifier les gènes impliqués dans un effet de communauté a probablement une explication triviale. On sait que les effets de communauté sont particulièrement importants au moment de la détermination des lignages, donc à des stades précoces de l'embryogenèse, et qu'un défaut de coopération entre des précurseurs conduit généralement à un blocage de leur détermination/différenciation et, à terme, à la mort des précurseurs ou de leurs descendants. Chez l'embryon, il en résultera l'absence d'un des types cellulaires de l'organisme. Pour cette raison, l'abolition d'un effet de communauté doit généralement être létale pour l'embryon ou le nouveau-né. Il faut donc orienter la recherche des mutations affectant un effet de communauté parmi les mutations responsables d'une létalité embryonnaire ou périnatale, ou parmi les

mutations affectant une cellule cible non indispensable pour l'organisme, telle que le mélanocyte.

L'importance de l'effet de communauté dépasse le cadre de l'embryologie. En effet, l'effet de communauté est associé au mécanisme intime de la différenciation cellulaire au moment de la détermination, de l'apparition d'une compétence à se différencier dans une voie donnée. Il pourrait participer à la compréhension du contrôle génétique et épigénétique de la taille, et peut-être même de la forme, des principaux organes chez l'animal et chez l'homme. L'avenir du concept va dépendre de la généralisation des mécanismes relevant d'une coopération entre précurseurs, et de la puissance évocatrice de ces trois mots pour décrire une situation biologique complexe ■

Remerciements

Les auteurs remercient Nadine Peyriéras et Laurent Tiret pour leurs commentaires. Le travail dans le laboratoire est financé par l'Inra, la DGER, la Fondation de France, la Ligue contre le Cancer et l'ARC. GAH est boursière de l'ARC.

RÉFÉRENCES

1. Gurdon JB. Embryonic induction-molecular prospects. *Development* 1987; 99: 285-306.
2. Gurdon JB. A community effect in animal development. *Nature* 1988; 336: 772-4.
3. Gurdon JB, Lemaire P, Kato K. Community effects and related phenomena in development. *Cell* 1993; 75: 831-4.
4. Kato K, Gurdon JB. Single-cell transplantation determines the time when *Xenopus* muscle precursor cells acquire a capacity for autonomous differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1310-4.
5. Gurdon JB, Tiller E, Roberts J, Kato K. A community effect in muscle development. *Curr Biol* 1993; 3: 1-11.
6. Stuttem I, Campos-Ortega JA. Cell commitment and cell interactions in the ectoderm of *Drosophila melanogaster*. *Development* 1991; 2: 39-46.
7. Ho RK. Cell movements and cell fate during zebrafish gastrulation. *Development* 1992; suppl: 65-73.
8. Poliard A, Nifuji A, Lamblin D, et al. Controlled conversion of an immortalized mesodermal progenitor cell towards osteogenic, chondrogenic, or adipogenic pathways. *J Cell Biol* 1995; 130: 1461-72.

RÉFÉRENCES

9. Cossu G, Kelly R, Di-Donna S, Vivarelli E, Buckingham M. Myoblast differentiation during mammalian somitogenesis is dependent upon a community effect. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 2254-8.

10. Jouanneau J, Moens G, Bourgeois Y, Poupon MF, Thiery JP. A minority of carcinoma cells producing acidic fibroblast growth factor induces a community effect for tumor progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 286-90.

11. Bellusci S, Moens G, Delouvee A, Thiery JP, Jouanneau J. SFL production by carcinoma cells induces the aggressive properties of nonproducing cells *in vivo* via a community effect. *Invasion Metastasis* 1994; 14: 319-28.

12. Aubin-Houzelstein G, Bernex F, Elbaz C, Panthier JJ. Survival of patchwork melanoblasts is dependent upon their number in the hair follicle at the end of embryogenesis. *Dev Biol* 1998; 198: 266-76.

Summary

The community effect, a controversial concept in embryology

The « community effect » has been termed after the British embryologist J.B. Gurdon as a cooperation between cells of identical type that is required for their determination or the completion of differentiation. The introduction of this concept was necessary for Gurdon since it may be of general significance in embryology. Actually, community effects have been found in a variety of systems in *Xenopus*, *Drosophila*, the zebra fish and the mouse. However, this concept is not widely used and the molecular basis for the community effect remains to be understood. The study of a mutation affecting the coat colour of mice has uncovered a community effect among melanoblasts after the colonization of the hair follicle at the end of embryogenesis. The identification of the gene responsible for this phenotype should help understanding the mechanisms responsible for a community effect.

TIRÉS À PART

J.J. Panthier.


Autrans FRANCE

January 27-30 1999

Organising Committee
COMITÉ D'ORGANISATION
RATI FOTEDAR Grenoble, France
JACQUES BAUDIER Grenoble, France
ARLIN FOTEDAR San Diego, USA
JEAN-CLAUDE AMEISEN Paris, France
EVELYNE MAY Fontainebleau, France

Information
RENSEIGNEMENTS
IBS
41, RUE DE LAMOTTE
38027 GRENOBLE CEDEX 1 - FRANCE
E-mail : autrans@ibis.fr
autrans@PMA.fr

TEL +33 4 76 88 96 15
+33 4 76 88 96 47
FAX +33 4 76 88 54 94



CEA COMMISSION INSTITUT DES SCIENCES DU VIVANT
dbms
Département de Biologie moléculaire et Structurale
Institut Français de Recherches
sur le Cancer - IFR 118
ibis
Institut de Biologie Structurale
C.N.R.S. - C.N.E.S.

Sixth DBMS/IBS Workshop

Sixième Rencontre DBMS/IBS de Grenoble

International workshop series

Programmed cell death

La mort cellulaire programmée

- Signalling via death receptors
Signalisation par les récepteurs de mort
- Regulation of Caspase activity
Régulation de l'activité Caspase
- Bcl2 gene family
La famille du gène Bcl2
- Regulation by p53
Régulation par la protéine p53
- Checkpoints and Cancer
Points de contrôle et cancer

Invited speakers • Conférenciers invités

Jean-Claude Ameisen Paris-France • Craig B. Thompson Chicago-USA
Daniel Caput Lausanne-France • Arlin Fotedar San Diego-USA
Xiaodong Wang Dallas-USA • Andrew H. Wyllie Edinburgh-Scotland
Rati Fotedar Grenoble-France • Doug Green La Jolla-USA
Guido Kroemer Villejuif-France • Pierre Golstein Marseille-France
Michael Karin La Jolla-USA • Anthony Wynshaw-Boris Bethesda-USA
Evelyn May Fontainebleau-France • John C. Reed La Jolla-USA
Jacques Baudier Grenoble-France • Shigeaki Nagata Osaka-Japan
Moshe Oren Rehovot-Israel

Déclive de réservation: Novembre, 1^{er} 1998 • Date limite d'inscription à 7 novembre 1998