

tifs précis évolueront au cours de la réalisation, en fonction des découvertes qui seront faites et aussi des futurs progrès des méthodes de séquençage<sup>5</sup>.

Les aspects éthiques ont été pris en compte - l'expérience malheureuse du projet *Human Genome Diversity* [2] qui avorta à la fin des années 1990 en raison d'une prise en compte insuffisante de ces problèmes n'a pas été oubliée. Les échantillons d'ADN proviendront des personnes déjà concernées par le projet HapMap et d'un ensemble additionnel d'individus, tous les donneurs restant anonymes et aucune information médicale n'étant

répertoriée. La seule indication attachée aux échantillons sera celle de l'origine géographique des personnes (comme pour HapMap). Et naturellement - il s'agit bien d'une entreprise menée par les institutions publiques - l'ensemble des résultats sera librement disponibles sur les sites de l'*European Bioinformatics Institute* (EBI) et du *National Center for Biotechnology Information* (NCBI).

Les retombées attendues de ce programme (dont le coût est estimé à une quarantaine de millions de dollars) se situent au niveau de la compréhension des relations génotype/phénotype et de l'étiologie des maladies - notamment de celles, très nombreuses, pour lesquelles l'influence génétique s'exerce à travers les allèles de nombreux gènes et non d'un seul. Elle contribueront à l'avènement éventuel d'une médecine personnalisée

fondée sur la connaissance des variants présents dans l'ADN de chacun de nous - ce « génome personnel » que j'ai déjà eu l'occasion d'évoquer [3, 4]. On ne peut que remarquer, en la regrettant, l'absence de la France dans ce consortium tout comme dans la plupart des travaux de génétique à grande échelle menés en ce moment... ♦

**One, two, three... a thousand genomes?**

## RÉFÉRENCES

1. Montpetit A, Chagnon F. La carte d'haplotype du génome humain : une révolution en génétique des maladies à hérédité complexe. *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 1061-8.
2. Cavalli-Sforza LL. The Human genome diversity project: past, present and future. *Nat Rev Genet* 2005 ; 6 : 333-40.
3. Jordan B. Chroniques génomiques. Les révélations du « génome diploïde » de Craig Venter. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 875-6.
4. Jordan B. Chroniques génomiques. Génome personnel : gadget ou révolution ? *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 91-4.

<sup>5</sup> La technologie continue à évoluer rapidement, et une nouvelle (encore !) génération de machines fondée cette fois sur la lecture de molécules d'ADN isolées traversant des micropores est sur le point d'arriver sur le marché, la première étant très probablement celle proposée par l'entreprise Nord-américaine *Helicos* (à près de 1,5 millions de dollars l'unité)...

## NOUVELLE

### Les gènes *Snail* et les maladies rénales Les leçons de l'organogénèse

Agnès Boutet, M. Angela Nieto

#### Snail déclenche la transition épithélium-mésenchyme (TEM)

Au cours de l'embryogenèse, le remodelage des tissus implique des changements dynamiques de la morphologie des cellules. Le passage de l'état épithélial à l'état mésenchymateux et vice-versa est un processus de plasticité cellulaire particulièrement important dans la formation de nombreux tissus et structures. La transition mésenchyme-épithélium (TME) s'observe au cours de la formation des somites, du développement du rein et des gonades mâles. Sa réciproque, la transition épithélium-mésenchyme (TEM), quant à elle, a lieu lors de la

délamination des cellules des crêtes neurales ou au cours de l'ingression du mésoderme chez les amniotes. Lors de la TEM, les cellules épithéliales perdent leur polarité apico-basale, se désolidarisent de leurs voisines et modifient leurs contacts avec les molécules de la matrice extracellulaire. La perte d'expression de certaines molécules d'adhésion comme la cadhérine E, une cadhérine pan-épithéliale, ainsi que la réorganisation du cytosquelette de l'actine confèrent aux cellules ayant subi la TEM des propriétés migratoires et invasives. Les facteurs de transcription de la superfamille Snail sont impliqués dans le déclenchement du proces-

sus de TEM [1, 2] (Figure 1). Dans cette famille, les gènes *Snail1* et *Snail2* sont issus de la duplication d'un gène *Snail* ancestral comme l'ont montré des analyses phylogénétiques [3].

Outre son rôle majeur dans l'embryogenèse, la TEM est impliquée dans des événements pathologiques comme l'acquisition du caractère de malignité des carcinomes (tumeurs d'origine épithéliale), au cours desquels la perte de la cadhérine E est considérée comme un facteur de pronostic défavorable pour les patients [4]. En 2000, il a été montré que *Snail1* est un répresseur direct de la transcription du gène *cadhérine-E* établissant pour

A. Boutet : Inserm U636,

Faculté des Sciences, Université de Nice  
06108 Nice Cedex 2, France.

[boutet@unice.fr](mailto:boutet@unice.fr)

M.A. Nieto : Instituto de Neurociencias de  
Alicante, CSIC-UMH,

Apartado de correo 18,  
03550 Sant Joan d'Alacant, Espagne.

[anieto@umh.es](mailto:anieto@umh.es)



la première fois un lien entre la TEM induite par Snail1 et la progression tumorale [1, 2].

### Snail contrôle l'expression des cadhérines épithéliales rénales

La cadhérine-16, spécifiquement exprimée dans les cellules épithéliales des tubules rénaux, est une autre cible de Snail1 et Snail2 [5]. Au cours du développement rénal, les cellules épithéliales se différencient à partir du mésoderme selon un processus de TME et cette différenciation s'accompagne de l'extinction de l'expression de Snail1 et Snail2 (Figure 2). Ce patron d'expression est maintenu chez l'adulte indiquant que l'homéostasie de l'épithélium rénal fonctionne sans les produits des gènes Snail. L'expression pathologique de Snail1 a été décrite dans des carcinomes de diverses origines où elle est corrélée à la perte de la cadhérine-E (pour revue, voir [6]). Tout récemment, nous avons montré que des carcinomes sporadiques rénaux ré-expriment Snail2 dans les zones dé-différenciées de la tumeur, et que cela s'accompagne d'une perte d'expression de la cadhérine-16 [7]. Contrairement à ce qui a été rapporté dans nombre de carcinomes humains [6], le gène réactivé n'était pas Snail1 mais Snail2, qui est majoritairement exprimé dans les cellules mésodermes donnant naissance aux cellules épithéliales des tubules rénaux au cours de l'ontogénèse [5]. Le rôle de Snail2 dans la progression des mélanomes [8] est un autre exemple de réactivation, dans les lésions néoplasiques, d'un programme génétique mis en place au cours de l'embryogenèse. Rappelons que Snail2 est un facteur de spécification des mélanocytes et gouverne les propriétés migratoires des crêtes neurales dont ces cellules sont issues.

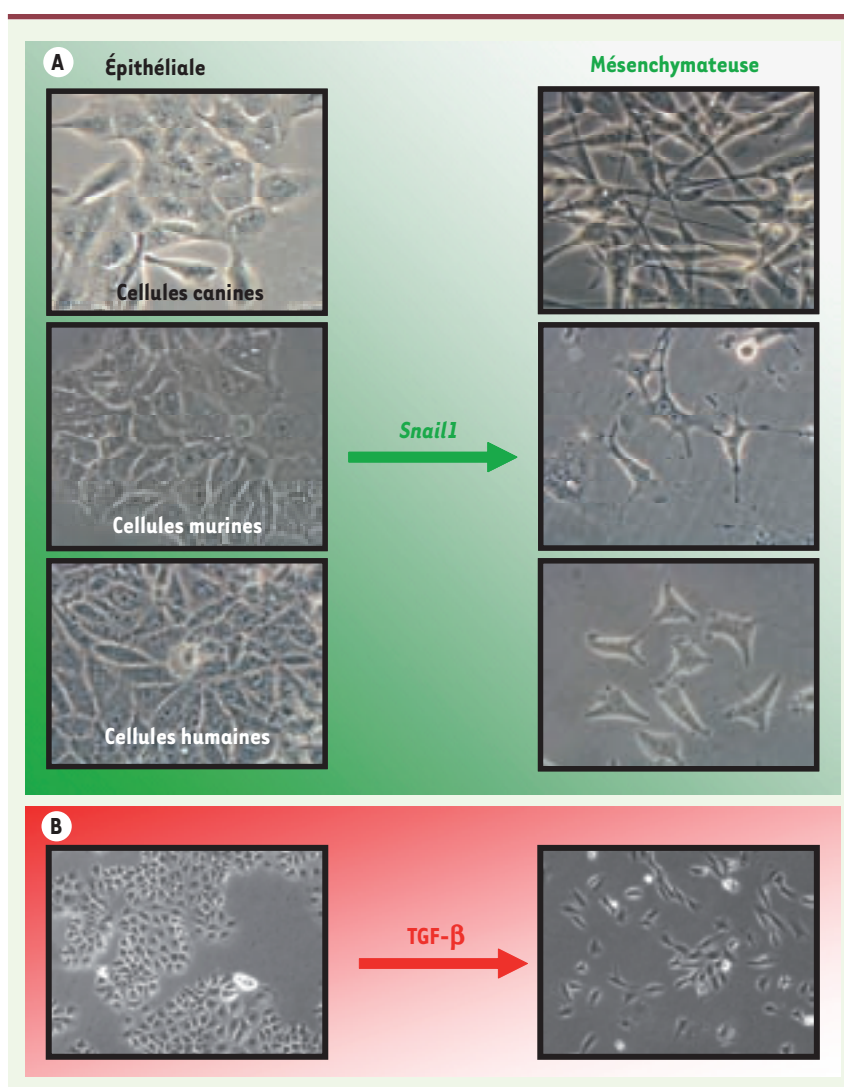
### Interaction TGF- $\beta$ /snail dans la fibrose rénale

Une TEM s'observe également dans des pathologies autres que le can-

cer comme la fibrose. Dans le rein, les lésions fibrotiques apparaissent comme la conséquence de néphropathies chroniques et consistent en une accumulation de myofibroblastes, locaux ou issus des cellules épithéliales rénales ayant subi une TEM. Ces myofibroblastes produisent un excès de matrice extracellulaire conduisant à une modification drastique de l'architecture du parenchyme rénal à l'origine du dysfonctionnement rénal et pouvant évoluer vers l'insuffisance rénale. Jusqu'alors, les stratégies thérapeutiques

visant à prévenir la fibrose rénale ont consisté à inhiber l'activité de cytokines comme le TGF- $\beta$  (*transforming growth factor- $\beta$* ), inducteur de la TEM (Figure 1) et activateur de Snail1. En effet, l'administration de BMP-7 (*bone morphogenetic protein*), un antagoniste naturel de TGF- $\beta$ , à des souris ayant subi une ligature de l'uretère expérimentale<sup>1</sup> atténue la formation

<sup>1</sup> Cette ligature induit une néphropathie de type interstitielle avec envahissement de l'interstitium par des macrophages et des lymphocytes qui joueraient un rôle dans la transition-TEM en sécrétant des cytokines induisant snail.



**Figure 1. Modèles cellulaires d'induction de la transition épithélium-mésenchyme (TEM).**

**A.** Différentes lignées cellulaires épithéliales (canines : MDCK [photos : Sonia Vega] ; murine : NMuMG ; humaine : MCF7) subissent la TEM après transfection avec l'ADNc de Snail1. **B.** Induction de la TEM après 48 heures de traitement avec le TGF- $\beta$  (2 ng/ml).

des lésions fibrotiques [9]. Dans un modèle de souris transgénique, la simple réactivation de *Snail1* est capable de produire des altérations histologiques, moléculaires et biochimiques caractéristiques de la fibrose rénale [5]. De plus, les tissus rénaux humains fibrotiques présentent des niveaux élevés de *Snail1* confirmant l'importance de ce gène dans le processus de fibrose [5] et suggérant que l'expression de *Snail1* pourrait être un marqueur diagnostique et également une cible de thérapie anti-fibrotique. L'angiotensine II (Ang II) est également un facteur fibrosant par son action pro-inflammatoire responsable de la synthèse de TGF- $\beta$  [10, 11] et par son effet vasoconstricteur conduisant à une élévation de la pression capillaire dans les glomérules. En clinique les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ICE), enzyme responsable de la synthèse d'Ang II, sont utilisés pour améliorer la filtration

glomérulaire et prévenir la progression des lésions fibrotiques. L'Ang II semble affecter la perméabilité de la membrane glomérulaire comme l'indique la perte d'expression de néphrine observée dans les podocytes humains traités avec l'Ang II [12]. De manière intéressante, il a récemment été montré que *Snail1* inhibe la transcription de la néphrine [13] suggérant que le mécanisme d'action de l'Ang II pourrait faire intervenir l'induction de *Snail1* dans les podocytes. Reste à savoir si l'expression ciblée de *Snail1* dans les podocytes est capable d'induire des altérations du glomérule comme le fait la re-expression de Pax2 [14], un marqueur précoce de la lignée néphrogénique [15].

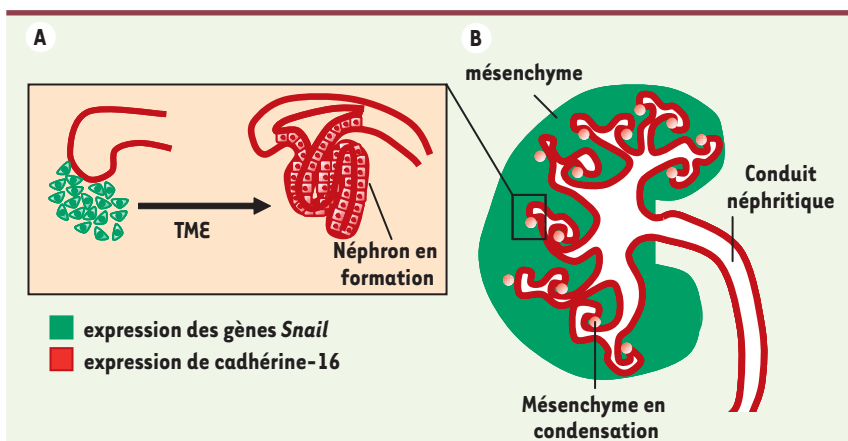
Le rôle de *Snail1* dans l'induction de la fibrose rénale ainsi que la re-expression de *Snail2* dans les carcinomes rénaux indiquent que la réversion du processus de différenciation cellulaire qui a lieu au cours de l'ontogénèse rénale est une

composante du mécanisme de pathogénie.  $\diamond$

### Snail genes and renal diseases: what we learn from organogenesis

#### RÉFÉRENCES

1. Cano A, Perez-Moreno MA, Rodrigo I, et al. The transcription factor snail controls epithelial-mesenchymal transitions by repressing E-cadherin expression. *Nat Cell Biol* 2000 ; 2 : 76-83.
2. Batlle E, Sancho E, Francí C, et al. The transcription factor snail is a repressor of E-cadherin gene expression in epithelial tumour cells. *Nat Cell Biol* 2000 ; 2 : 84-9.
3. Manzanares M, Locascio A, Nieto MA. The increasing complexity of the Snail gene superfamily in metazoan evolution. *Trends Genet* 2001 ; 17 : 178-81.
4. Perl AK, Wilgenbus P, Dahl U, et al. A causal role for E-cadherin in the transition from adenoma to carcinoma. *Nature* 1998 ; 392 : 190-3.
5. Boutet A, De Frutos CA, Maxwell PH, et al. Snail activation disrupts tissue homeostasis and induces fibrosis in the adult kidney. *EMBO J* 2006 ; 25 : 5603-13.
6. Barrallo-Gimeno A, Nieto MA. The Snail genes as inducers of cell movement and survival: implications in development and cancer. *Development* 2005 ; 132 : 3151-61.
7. Boutet A, Esteban MA, Maxwell PH, Nieto MA. Reactivation of Snail genes in renal fibrosis and carcinomas: a process of reversed embryogenesis? *Cell Cycle* 2007 ; 6 : 638-42.
8. Gupta PB, Kuperwasser C, Brunet JP, et al. The melanocyte differentiation program predisposes to metastasis after neoplastic transformation. *Nat Genet* 2005 ; 37 : 1047-54.
9. Zeisberg M, Hanai J, Sugimoto H, et al. BMP-7 counteracts TGF-beta1-induced epithelial-to-mesenchymal transition and reverses chronic renal injury. *Nat Med* 2003 ; 9 : 964-8.
10. Weigert C, Brodbeck K, Klopfer K, et al. Angiotensin II induces human TGF-beta 1 promoter activation: similarity to hyperglycaemia. *Diabetologia* 2002 ; 45 : 890-8.
11. Buléon M, Mehrenberger M, Pécher C, et al. Bradykinine et néphroprotection : pourquoi ? Comment ? Perspectives. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 1141-7.
12. Doublier S, Salvadio G, Lupia E, et al. Nephron expression is reduced in human diabetic nephropathy: evidence for a distinct role for glycated albumin and angiotensin II. *Diabetes* 2003 ; 52 : 1023-30.
13. Matsui I, Ito T, Kurihara H, et al. Snail, a transcriptional regulator, represses nephron expression in glomerular epithelial cells of nephrotic rats. *Lab Invest* 2007 ; 87 : 273-83.
14. Wagner KD, Wagner N, Guo JK, et al. An inducible mouse model for PAX2-dependent glomerular disease: insights into a complex pathogenesis. *Curr Biol* 2006 ; 16 : 793-800.
15. Boucharde M. Les gènes Pax et la spécification cellulaire. *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 535-7.



**Figure 2. Morphogenèse du rein.** A. Au cours de la morphogenèse du rein, le bourgeon urétéral progresse et se ramifie dans le mésenchyme adjacent pour former le système collecteur. L'extrémité des branches induit la condensation et la différenciation du mésenchyme en structures tubulaires, les néphrons, qui constituent les unités de filtration du rein. B. Les gènes *Snail* sont exprimés dans le mésenchyme, mais cette expression disparaît quand les cellules se différencient en cellules épithéliales selon un processus de transition mésenchymo-épithélial (TME). La cadhérine-16, quant à elle, est exprimée dans les cellules épithéliales après la différenciation.