

M/S : médecine sciences



Le développement du système nerveux: de la mouche au poisson, du poisson à l'homme...

The development of the nervous system: from fly to fish, from fish to man...

Alain Ghysen and Christine Dambly-Chaudière

Volume 19, Number 5, mai 2003

Neurosciences

URI: <https://id.erudit.org/iderudit/006627ar>

[See table of contents](#)

Publisher(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (print)
1958-5381 (digital)

[Explore this journal](#)

Cite this article

Ghysen, A. & Dambly-Chaudière, C. (2003). Le développement du système nerveux: de la mouche au poisson, du poisson à l'homme.... *M/S : médecine sciences*, 19(5), 575–581.

Article abstract

The nervous system of vertebrates is more complex and less tractable than that of current model organisms such as the fly and the nematode. Here we present a vertebrate sensory system which is structurally simple, experimentally accessible and genetically suitable: the lateral line of the zebrafish. We review our recent work on the development of this system, with a particular emphasis on the migration events that shape the pattern of sense organs. Some of the factors involved in these migration events turn out to be similar to the factors that direct the formation of metastases in specific types of human cancers, illustrating once again the remarkable conservation of developmental mechanisms and genes throughout the animal kingdom.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2003

This document is protected by copyright law. Use of the services of Érudit (including reproduction) is subject to its terms and conditions, which can be viewed online.

<https://apropos.erudit.org/en/users/policy-on-use/>

Érudit

This article is disseminated and preserved by Érudit.

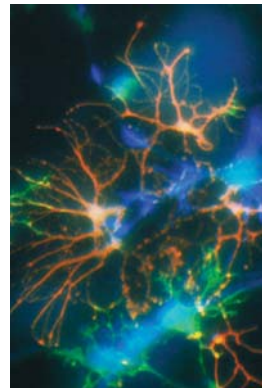
Érudit is a non-profit inter-university consortium of the Université de Montréal, Université Laval, and the Université du Québec à Montréal. Its mission is to promote and disseminate research.

<https://www.erudit.org/en/>

> Le système nerveux des vertébrés est bien plus complexe, et moins facile d'approche, que celui d'organismes modèles comme la mouche et le nématode. Dans cet article, nous présentons un système sensoriel de vertébré de structure simple, accessible à l'expérimentation, et approprié pour une étude génétique: la ligne latérale du poisson zèbre. Notre travail récent sur le développement de ce système a mis en évidence le rôle majeur joué par les migrations cellulaires et nous a permis de montrer que certains des facteurs contrôlant ces migrations sont semblables aux facteurs responsables de la formation de métastases dans certains types de cancers humains. Ce parallélisme illustre une fois de plus la remarquable conservation des mécanismes du développement et des gènes qui les sous-tendent dans tout le règne animal. <

Le développement du système nerveux : de la mouche au poisson, du poisson à l'homme...

Alain Ghysen, Christine Dambly-Chaudière



Laboratoire de Neurogénétique,
Inserm E343, cc103,
Université de Montpellier
II, place E. Bataillon,
34095 Montpellier, France.
aghysen@univ-montp2.fr

identification. En dehors de tout aspect historique, cette question revêt un intérêt pratique évident. En effet, quels que soient les apports de la drosophile à la compréhension générale des processus de développement, on aimerait pouvoir disposer de systèmes vertébrés présentant les mêmes qualités expérimentales et heuristiques et permettant, le cas échéant, d'aborder des aspects du développement humain peu ou pas représentés chez les vers ou les insectes. Quelles sont donc ces qualités ?

Génétique du développement et systèmes modèles

La facilité de l'analyse génétique est certes une qualité majeure des « modèles » traditionnels. Ce critère a cependant perdu de son importance: les progrès des technologies moléculaires sont en effet tels que, virtuellement, n'importe quel animal, hormis peut-être la baleine ou les tortues géantes des Galapagos, peut être soumis à l'analyse génétique. Systèmes d'expression ectopique, dominants négatifs, inactivation génique par ARN interférence ou morpholino-antisens permettent une approche rapide et générale de la fonction de gènes candidats. De plus, certains vertébrés font déjà l'objet de mutagenèses systématiques, dirigées (*knock-out* chez la souris) ou non (chez le poisson zèbre) (→). Par ailleurs, on

*Lentement de l'autre côté
lentement voguent les poissons
croiseurs de la méditation de la faim
(...)*

*de toute leur longue ligne latérale auditive
sans cesse il leur faut écouter
sans cesse les signes atténués qui leur viennent du dehors*

Henri Michaux,

Lecture d'une lithographie de Zao Wou Ki

L'essor remarquable de la génétique du développement dans les dernières décennies du XX^e siècle trouve son origine dans l'exploitation d'un petit nombre d'organismes simples, notamment la drosophile, la levure, le nématode... De ces recherches, on ne retient généralement que les gènes ainsi identifiés, pour la simple raison qu'ils ont permis de détecter leurs homologues chez les vertébrés et, par là même, d'aborder l'étude du programme génétique de leur développement. Or, il est intéressant d'étudier non pas seulement les gènes, mais également les raisons qui ont permis leur

(→) m/s
2002, n° 4,
p. 448

dispose d'un réservoir immense de mutations développementales répertoriées chez l'homme.

Un deuxième aspect essentiel du travail sur les invertébrés est la définition des phénotypes au niveau cellulaire. Pour prendre un exemple devenu célèbre, l'élucidation du programme génétique menant à la segmentation du corps chez la drosophile s'est fondée sur l'analyse de l'épiderme embryonnaire, où chaque trait phénotypique (denticules et autres structures caractéristiques) correspond à la différenciation d'une cellule individuelle. De même, le travail sur le déterminisme du lignage cellulaire, tant chez le nématode que chez la drosophile, dépend de la reproductibilité de ces lignages au niveau cellulaire. Enfin, la compréhension du développement des organes sensoriels ou du système nerveux central a elle aussi découlé de ce que chaque organe, chaque neuroblaste, est individuellement reconnaissable (→).

Le troisième facteur majeur qui a fait de la drosophile l'organisme canonique pour l'étude de la génétique du développement résulte des deux précédents: c'est la capacité d'examiner l'effet d'une mutation donnée dans une seule cellule, ou dans la descendance de cette cellule. Cette capacité nous donne la clé de l'analyse génétique non plus du développement d'un organisme, mais de chaque décision développementale dans chaque cellule de cet organisme. Elle débouche à la fois sur l'analyse de l'autonomie cellulaire des mutations, et sur l'analyse clonale du développement, deux apports essentiels dans l'étude des bases génétiques du développement.

La plupart des systèmes vertébrés qui s'offrent à l'analyse présentent des caractéristiques très différentes des denticules de l'embryon de drosophile ou des soies sensorielles de la mouche adulte: populations cellulaires beaucoup plus abondantes, parmi lesquelles aucune cellule n'est individuellement identifiable; territoires impossibles à définir à la cellule près; prédominance de facteurs agissant apparemment à longue distance...

Certains systèmes permettent cependant de limiter ces inconvénients. Dans cet article, nous présentons l'un d'entre eux, la ligne latérale du poisson zèbre (→). Ce système sensoriel, qui présente des similitudes inattendues avec les soies sensorielles de la drosophile, non seulement sur le plan de la structure et de la fonction, mais aussi sur le plan de la simplicité, de l'accessibilité et de la définition, nous a permis d'aborder des aspects du développement auxquels nous n'avions pas accès chez la drosophile.

La ligne latérale

La ligne latérale est un système mécanosensoriel présent chez les amphibiens et les poissons. Ce système est sensible aux mouvements d'eau dans le milieu environnant, ce qui

permet notamment à l'animal d'éviter les obstacles, de détecter ses proies ou ses prédateurs et de nager en bancs sans visibilité: il s'agit véritablement d'une forme de «toucher à distance» [1]. La ligne latérale a disparu lors du passage à la vie terrestre, à l'exception de sa forme dérivée, l'oreille interne. Cette dernière a d'ailleurs gardé de nombreux points communs avec la ligne latérale, dont la projection rhombencéphalique des neurones auditifs, et le fait que les processus ciliés des cellules sensorielles baignent dans un milieu liquide.

Le système de la ligne latérale est composé d'un ensemble d'organes superficiels, les neuromastes, arrangés en lignes. Beaucoup de poissons (la truite, par exemple) présentent une ligne particulièrement visible qui s'étend latéralement, de la tête à la queue, et a donné son nom à l'ensemble du système. Chaque neuromaste (Figures 1A et 1B) est composé de cellules ciliées entourées de cellules support, et est innervé par deux neurones bipolaires localisés dans un ganglion crânien. Ces neurones établissent leur projection centrale dans le rhombencéphale, d'où l'information sensorielle est transmise vers les centres plus antérieurs du cerveau.

Les neuromastes sont facilement détectables par microscopie en contraste interférentiel (Figure 1B), et plus encore par exposition du poisson à une solution très diluée d'une molécule fluorescente s'accumulant spécifiquement dans les cellules ciliées (Figures 1C et 1D). Leur arrangement sur le corps de l'animal est constant. Par exemple, la ligne latérale postérieure comporte toujours, à la fin de l'embryogenèse du poisson zèbre, cinq neuromastes régulièrement espacés (Figure 1E) suivis de deux ou trois neuromastes terminaux. De même, les différentes branches de la ligne antérieure comportent un nombre constant de neuromastes disposés de manière reproductible sur la tête de l'embryon. Dans ce sens, le système est donc parfaitement défini: toute anomalie dans le nombre ou l'emplacement des neuromastes est facilement détectable.

Formation de la ligne postérieure « primaire »

Chez le poisson zèbre, les neuromastes de la ligne postérieure et leurs neurones sensoriels dérivent d'une seule placode ectodermique située dans la région postototique [2]. Cette placode contient environ cent cellules qui se séparent en deux groupes à 20 Haf (heures après fécondation). Le premier groupe est destiné à former le ganglion et reste stationnaire, tandis que le deuxième groupe forme un primordium qui migre sous l'épiderme pour atteindre l'extrémité de la queue vers 40 Haf, laissant derrière lui cinq groupes d'une vingtaine de cellules qui vont former les cinq premiers neuromastes (Figures 1E et 1F). En arrivant à l'extrémité du corps, le primordium se fragmente en deux ou

(→) m/s
1995, n° 2,
p. 178

(→) m/s
2002, n° 2,
p. 193

trois groupes, qui deviennent les neuromastes terminaux. Nous avons étudié *in vivo* la migration du primordium par cinématographie vidéo en *time-lapse* (c'est-à-dire en prenant une image toutes les 10 secondes, par exemple, ce qui donne un film accélérant 200 fois le processus étudié). Ce

type d'analyse est facilité par la transparence optique propre aux embryons des poissons téléostéens, qui nous permet de détecter facilement les cellules du primordium en optique Nomarski (Figures 1G et 1H). On peut donc observer et suivre individuellement ces cellules pendant leur migra-

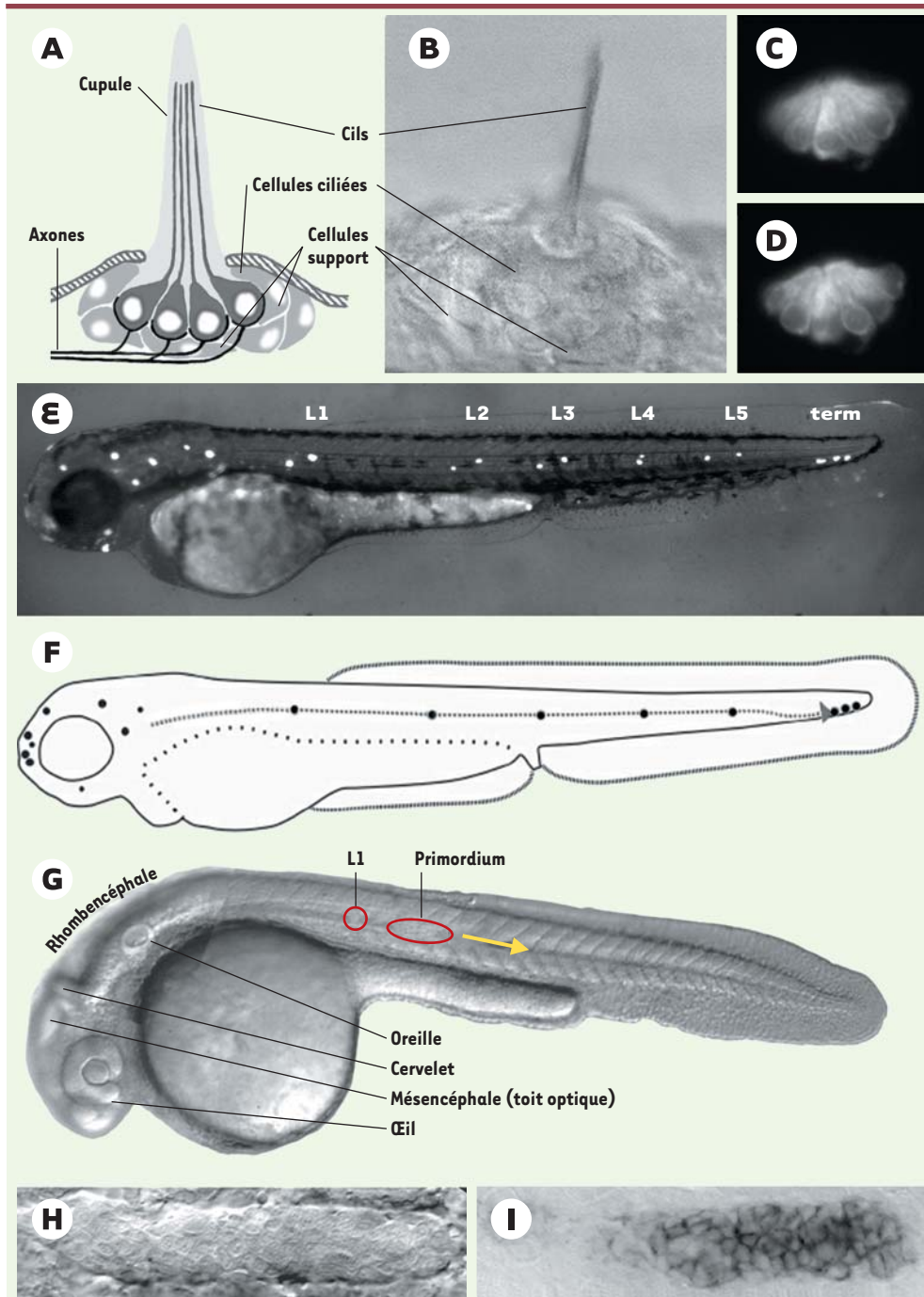


Figure 1. Structure et formation des neuromastes.

A. Schéma d'un neuromaste en vue latérale: on voit les cellules ciliées au centre, les cellules support qui entourent les cellules ciliées et sécrètent la cupule gélatineuse dans laquelle s'étendent les cils sensoriels, et les axones afférents. Les cellules gliales entourant les axones sensoriels et l'axone efférent réglant l'excitabilité de l'organe [10] ne sont pas représentés. **B.** Vue latérale d'un neuromaste en contraste interférentiel (optique Nomarski). **C, D.** Vues latérales, dans deux plans focaux, d'un neuromaste marqué par le fluorochrome 2-Di-4-Asp, qui s'accumule préférentiellement dans les cellules ciliées [11]. **E.** Vue latérale d'un embryon de poisson zèbre de 48 h. Les notations L1 à L5 indiquent les cinq neuromastes de la ligne latérale postérieure, la notation « term » correspond aux neuromastes terminaux. **F.** Schéma d'un embryon de 48 heures montrant le trajet suivi par le primordium de la ligne postérieure. **G.** Embryon de 36 heures vu en Nomarski montrant le primordium en cours de migration et le premier neuromaste, L1 (entourés en rouge). La flèche jaune marque la direction de migration du primordium. **H.** Primordium de la ligne postérieure en cours de migration, vu en Nomarski. Le primordium migre vers la queue de l'embryon (à droite sur la figure). **I.** Primordium de la ligne postérieure après hybridation *in situ* avec une sonde révélant la présence de transcrits du gène *cxcr4b*. Le gène est exprimé à un niveau élevé dans toutes les cellules du primordium, sauf dans celles sur le point d'arrêter leur migration (cellules les plus à gauche sur la figure).

mordium de la ligne postérieure en cours de migration, vu en Nomarski. Le primordium migre vers la queue de l'embryon (à droite sur la figure). **I.** Primordium de la ligne postérieure après hybridation *in situ* avec une sonde révélant la présence de transcrits du gène *cxcr4b*. Le gène est exprimé à un niveau élevé dans toutes les cellules du primordium, sauf dans celles sur le point d'arrêter leur migration (cellules les plus à gauche sur la figure).

tion, dans l'animal vivant. Toutes les cellules du primordium gardent leur position relative durant la migration, et ce sont à chaque fois les cellules « en queue » du primordium qui sont déposées pour former un neuromaste. Le dépôt de ces groupes se produit à intervalles de temps réguliers, plutôt qu'en des positions définies [3]. Nous en avons conclu que ce dépôt reflète un processus de partition intrinsèque au primordium, plutôt qu'une reconnaissance de signaux positionnels. Cette conclusion, atteinte indépendamment par Chitnis [4], a été renforcée lorsque nous avons identifié, en collaboration avec B. et C. Thisse (Strasbourg, France), deux gènes dont l'expression hétérogène au sein du primordium préfigure cette déposition.

Comment sont contrôlés la migration et le dépôt des cellules du primordium ?

L'un des deux gènes exprimés de manière hétérogène dans le primordium en migration, *cxcr4b*, est exprimé de façon réduite dans les cellules qui vont être déposées (Figures 1I et 2A). Ce gène code pour CXCR4, l'homologue du récepteur de chimiokine qui se lie, chez l'homme, au ligand SDF-1 (*stromal derived factor*) (→). L'expression de *cxcr4b* dans le primordium prend tout son intérêt quand l'on se penche sur l'expression de *sdf1a*, le gène de poisson codant pour l'homologue de SDF-1: le gène *sdf1a* est ainsi exprimé par une bande d'une largeur de 2-3 cellules qui définit exactement le chemin que suit le primordium pendant sa migration (Figure 2B).

L'importance du couple *cxcr4b-sdf1a* pour la migration du primordium a été vérifiée en inactivant l'un ou l'autre de ces deux gènes [5]. Il est possible d'inactiver un gène en injectant dans le zygote un ARN antisens, susceptible de s'hybrider avec l'ARN messager de ce gène et d'en empêcher ainsi la traduction. Cette méthode est couramment employée chez le poisson zèbre en utilisant des ARN antisens appelés morpholinos, modifiés pour les rendre insensibles à toute dégradation enzymatique. La migration du primordium et la formation de la ligne latérale sont totalement abolies par l'inactivation de l'un ou l'autre des gènes *cxcr4b* et *sdf1a* (Figures 2C et 2D). Ce résultat, joint au schéma d'expression de *cxcr4b*, suggère que le comportement migratoire dépend directement de l'expression du gène: lorsque le gène est exprimé, les cellules migrent, et s'arrêtent lorsque l'expression s'éteint.

Le deuxième gène, *trop2*, est exprimé de façon presque complémentaire à celle de *cxcr4b*: il est plus fortement exprimé dans les cellules « en queue » de primordium, contrairement à *cxcr4b* qui est plus faiblement exprimé dans ces mêmes cellules. Cette expression forme un anneau qui se renforce encore après déposition des cellules, et distingue les futures cellules ciliées (qui n'expriment pas le gène) au centre du neuromaste et les cellules périphériques

de soutien (qui l'expriment). Ce gène est l'homologue du gène humain codant pour TROP-2, une glycoprotéine de surface normalement exprimée au stade de trophoblaste [6]. Le produit de ce gène avait été identifié comme étant surexprimé dans la plupart des carcinomes humains, et plus spécifiquement en cas d'adénocarcinomes ou de tumeurs pancréatiques. Ce gène est préférentiellement exprimé aux stades précoces de la progression tumorale, et le fait qu'il code pour un *tumor-associated calcium signal transducer* le rend d'autant plus intéressant que l'on sait le rôle du calcium dans les comportements migratoires des cellules.

Nous avons commencé une étude détaillée de ce gène et de ses éléments régulateurs, en collaboration avec les Drs Allende (*Universidad de Chile*, Santiago, Chili) et Renucci (Institut de génétique humaine, Montpellier, France). Nos résultats préliminaires suggèrent que l'inactivation de ce gène entraîne l'absence de neuromastes sans affecter la migration du primordium: le gène serait donc impliqué dans

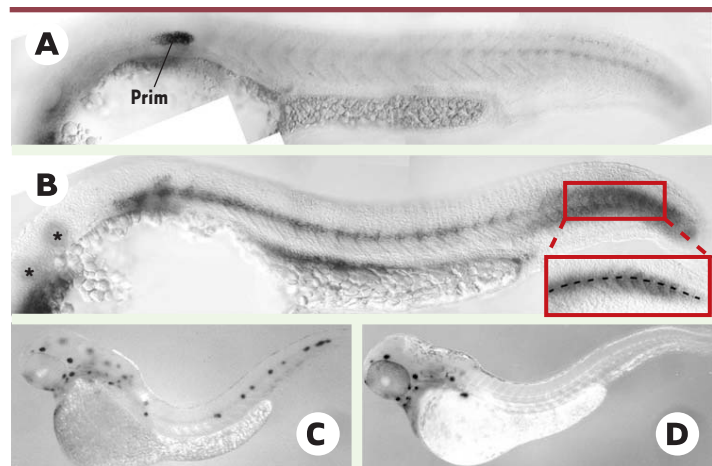


Figure 2. Contrôle de la migration du primordium de la ligne latérale. **A.** Expression du gène *cxcr4b* dans un embryon de 28 heures: seules les cellules du primordium (prim) en migration expriment le gène. **B.** Expression du gène *sdf1a* dans un embryon de 28 heures: le gène est exprimé spécifiquement dans une bande de 3-4 cellules de large qui préfigure exactement le chemin que suivra le primordium. Il est également exprimé dans certaines régions du rhombencéphale (*), une partie du système nerveux central où les migrations cellulaires jouent un rôle important. Encadré rouge: quelques heures plus tard, et avant que le primordium n'ait atteint ce niveau, l'expression de *sdf1a* dans la queue est restreinte à une bande plus ventrale qu'à 28 heures, ce qui correspond au trajet du primordium (voir Figure 1F). **C.** Disposition normale des neuromastes de la ligne postérieure visualisés par hybridation *in situ* avec une sonde qui marque les cellules de support. On reconnaît l'arrangement illustré sur la Figure 1E. **D.** Disposition de neuromastes dans un embryon issu d'un œuf injecté avec un morpholino anti-*sdf1a*: la ligne postérieure est réduite à un seul (ou parfois deux) gros neuromastes situés à l'endroit où le primordium aurait dû commencer sa migration. D'autres expériences ont confirmé que la migration du primordium est abolie dans ces conditions [5]. La ligne antérieure, dont la formation ne dépend pas du couple *cxcr4b-sdf1a*, n'est pas altérée.

le ralentissement puis l'arrêt de la migration nécessaires à la déposition des futurs neuromastes.

Croissance post-embryonnaire de la ligne postérieure

Alors que la ligne formée à la fin de l'embryogenèse comporte sept à huit neuromastes, le corps et la queue de l'adulte comprennent des centaines de neuromastes arrangés en quatre lignes antéro-postérieures. Comment arrive-t-on à ce système complexe à partir de la ligne « primaire » établie à la fin de l'embryogenèse ? Il faut nécessairement qu'il y ait formation de nombreux neuromastes additionnels (« secondaires ») lors de la croissance de l'animal, et l'on supposait que cette formation pourrait se faire par « bourgeonnement » à partir des neuromastes de la ligne primaire.

Nos observations nous ont cependant suggéré que cette augmentation se fait non pas par bourgeonnement, mais par répétition du processus primaire, avec formation de nouveaux primordiums qui migrent à leur tour et déposent de nouveaux neuromastes. Nous avons effectivement observé l'existence d'un deuxième primordium migrant selon le même chemin que le premier, mais plusieurs jours plus tard [7]. Ce deuxième primordium se divise en deux pour produire une série de neuromastes s'intercalant entre les neuromastes primaires, le long de la branche latérale, et une autre série de neuromastes formant la branche dorsale. Enfin, nous avons mis en évidence [8] le fait que des neuromastes différenciés restent capables de migrer à travers l'épiderme, selon un axe dorso-ventral (Figures 3A à 3D). C'est ainsi que les premières lignes de neuromastes latéraux se retrouvent en position ventrale et que les neuromastes

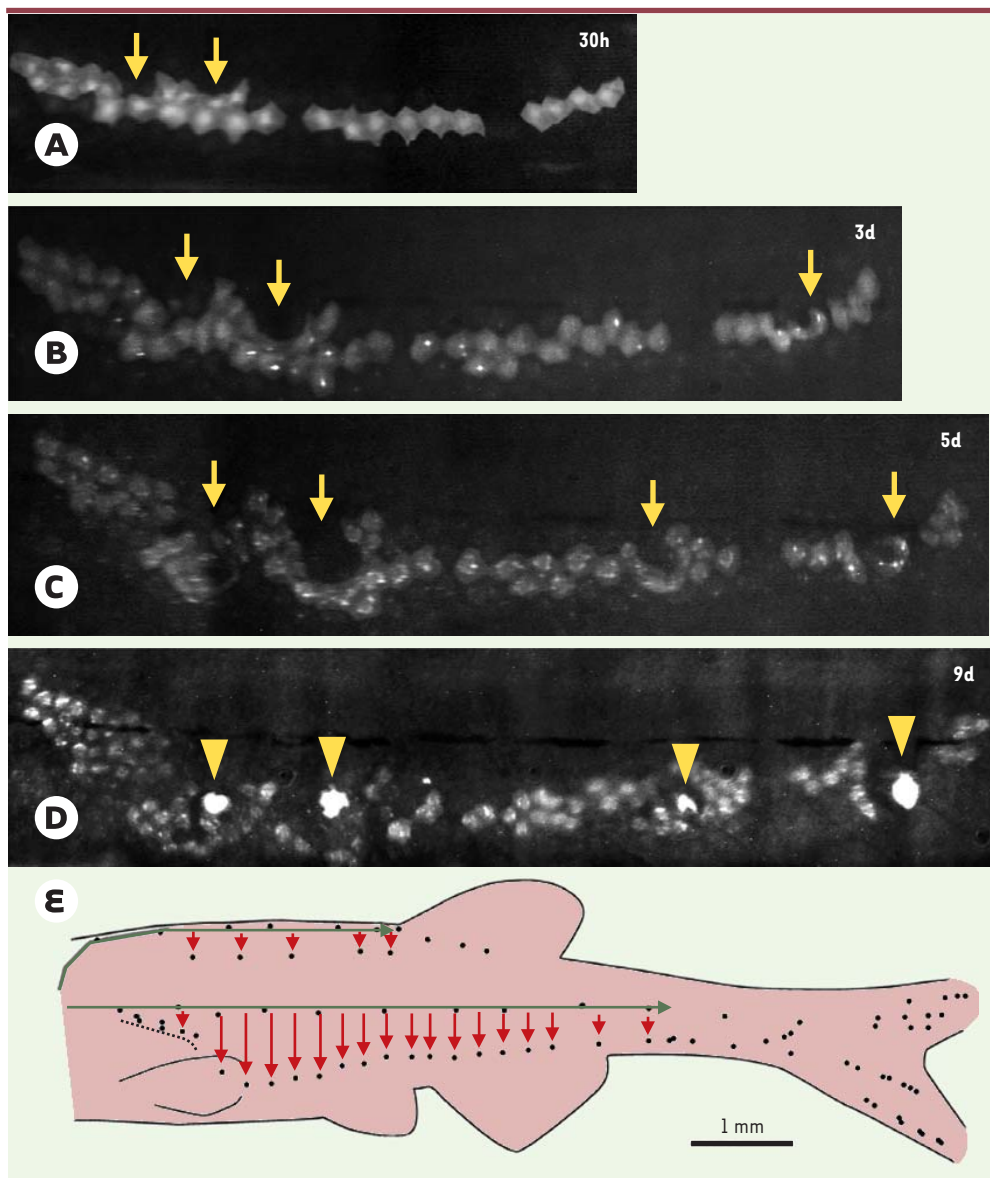


Figure 3. Migration dorso-ventrale des neuromastes. A-D. Embryon dans lequel un clone de cellules ectodermiques est marqué par l'injection d'un fluorochrome dans une cellule du zygote au stade blastula. La forme générale du clone reste constante de 30 heures à 9 jours de développement malgré les divisions des cellules du clone, à l'exception d'indentations qui le creusent progressivement (flèches jaunes). La visualisation des neuromastes à 9 jours (D, pointes de flèche jaunes) montre que chacune de ces indentations est due à la migration dorso-ventrale d'un neuromaste qui se fraie littéralement un chemin à travers l'ectoderme. **E.** Schéma illustrant la combinaison des migrations antéro-postérieures des différents primordiums se succédant pour compléter progressivement les différentes branches de la ligne postérieure, et des migrations dorso-ventrales des neuromastes différenciés à l'origine de l'arrangement final présent chez l'adulte.

(→) m/s
1997, n° 2,
p. 264

dorsaux se retrouvent en position dorso-latérale (Figure 3E). De nouvelles lignes latérales et dorsales sont alors installées, et l'on arrive ainsi aux quatre lignes présentes chez l'adulte (Figure 4A). C'est alors - quand toutes les lignes sont installées - qu'on assiste à la dernière phase: l'amplification de chaque neuromaste par bourgeonnement et migration très limitée, ce qui transforme chaque organe en un « turet » de 10 à 20 neuromastes [7].

Le déploiement de l'ensemble de la ligne postérieure dépend donc de façon cruciale d'événements de migration cellulaire, ce qui pourrait permettre d'aborder le contrôle de ces migrations dans le cadre d'un système simple, défini et reproductible - qualités dont notre travail sur la drosophile nous a appris l'importance. Un aspect intéressant de ce mécanisme de formation, très différent de tout ce qui a pu être observé chez la drosophile (où les migrations cellulaires ne semblent jouer aucun rôle), est l'utilisation de deux mécanismes moléculaires différents pour les migrations selon l'axe antéro-postérieur et selon l'axe dorso-ventral (mécanismes schématisés sur la Figure 3E). Cela permet naturellement une régulation indépendante des deux systèmes, qui entraîne elle-même une grande souplesse et explique sans doute en partie l'extraordinaire variété des arrangements de neuromastes que l'on trouve chez différentes espèces de poisson.

Nous avons pu observer - dans un petit nombre d'espèces montrant chez l'adulte des arrangements de neuromastes extrêmement différents (Figures 4B et 4C) - que la ligne embryonnaire est virtuellement identique à celle du poisson zèbre (visible sur la Figure 1E), et que les deux types de migrations, antéro-postérieure pour le primordium et dorso-ventrale pour les neuromastes, y sont observées. Il semble donc que les différences massives entre systèmes adultes proviennent simplement de variations dans le contrôle et la combinaison de ces deux types de migrations, sans que d'autres mécanismes soient nécessairement impliqués.

Recherche fondamentale et médecine

Lorsque nous avons entamé l'étude de la ligne latérale en 1996, nous pensions que ce travail pourrait nous apporter des éléments de réflexion utiles sur un des aspects les moins compris, et les plus désastreux, des cancers: la formation de métastases. Notre hypothèse était que les qualités expérimentales de la ligne latérale, jointes à la possibilité de mener une analyse génétique chez le poisson zèbre, nous donneraient accès plus rapidement que tout autre système aux mécanismes contrôlant le comportement migratoire de ces cellules. Cet espoir a été validé au-delà de toute espérance, puisque nous avons pu montrer que la migration du primordium de la ligne latérale repose sur la même interaction récepteur-ligand (CXCR4 - SDF1) qui détermine la migration de cellules tumorales et la formation de méta-

stases [9] dans plusieurs types tumoraux (neuroblastomes, tumeurs du sein, tumeurs de l'ovaire).

La recherche de molécules interférant avec le récepteur CXCR4 présente un double intérêt. D'une part, la mortalité due aux cancers (notamment dans le cas du cancer du sein) n'est généralement pas liée à la tumeur primaire, mais à ses métastases. D'autre part, le récepteur CXCR4 joue un rôle important dans la biologie des lymphocytes, et a été impliqué dans l'étiologie de différentes maladies auto-immunes. Il a également été identifié comme un co-facteur majeur de fixation du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (→), et comme un élément important dans la définition du niveau de susceptibilité au Sida au sein de différentes populations à risque. Bien que ces aspects ne soient pas directement liés au rôle de *cxcr4b* dans le développement de la ligne latérale, ils renforcent l'intérêt général de ce système. ♦

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier Nicolas Cubédo pour son aide précieuse tout au long de ce travail, et l'ARC (Association pour la Recherche sur le Cancer) pour son soutien sans faille à un projet risqué.

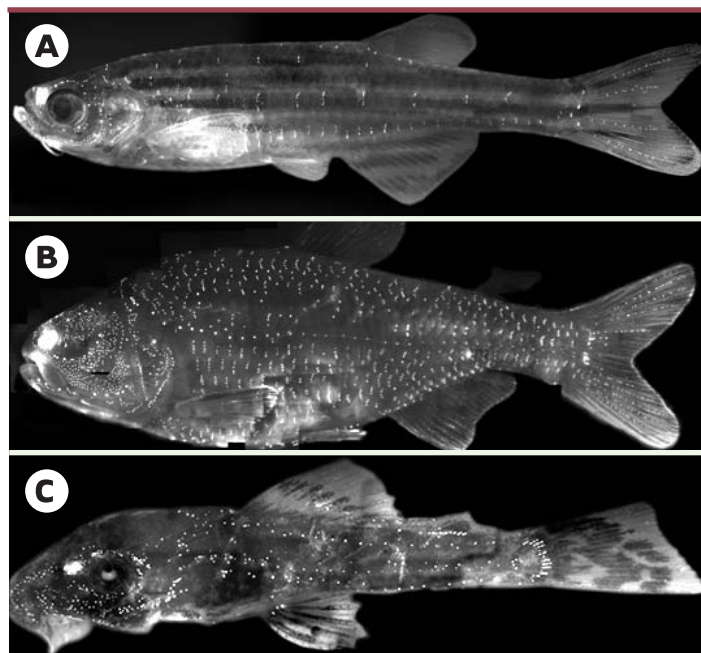


Figure 4. Lignes latérales chez l'adulte. A. Chez le poisson zèbre *Danio rerio*. B. Chez le poisson cavernicole aveugle *Astyanax*. C. Chez le poisson-chat *Ancistrus*. Bien que les schémas de lignes latérales adultes soient extrêmement différents, les arrangements présents à la fin de l'embryogenèse sont pratiquement identiques. Dans les trois cas, le passage du système simple illustré sur la Figure 1E aux systèmes adultes se fait par la combinaison des deux mécanismes présentés sur la Figure 3E: ajout de nouveaux neuromastes par de nouveaux primordiums migrant selon un axe antéro-postérieur et déplacement des neuromastes différenciés par migration selon un axe dorso-ventral.

SUMMARY

The development of the nervous system: from fly to fish, from fish to man...

The nervous system of vertebrates is more complex and less tractable than that of current model organisms such as the fly and the nematode. Here we present a vertebrate sensory system which is structurally simple, experimentally accessible and genetically suitable: the lateral line of the zebrafish. We review our recent work on the development of this system, with a particular emphasis on the migration events that shape the pattern of sense organs. Some of the factors involved in these migration events turn out to be similar to the factors that direct the formation of metastases in specific types of human cancers, illustrating once again the remarkable conservation of developmental mechanisms and genes throughout the animal kingdom. ♦

RÉFÉRENCES

1. Dijkgraaf S. The mechanosensory lateral line: neurobiology and evolution. In: Coombs S, Munz H, Gorner P, eds. *Neurobiology and evolution of the lateral line*

system. New York: Springer Verlag, 1989 : 7-14

2. Metcalfe WK. Sensory neuron growth cones comigrate with posterior lateral line primordial cells in zebrafish. *J Comp Neurol* 1985; 238: 218-24

3. Gompel N, Cubedo N, Thisse C, et al. Pattern formation in the lateral line of zebrafish. *Mech Dev* 2001; 105: 69-77

4. Itoh M, Chitnis AB. Expression of proneural and neurogenic genes in the zebrafish lateral line primordium correlates with selection of hair cell fate in neuromasts. *Mech Dev* 2001; 102: 263-6

5. David N, Sapède D, Saint-Étienne L, et al. Molecular basis of cell migration in the fish lateral line: role of the chemokine receptor CXCR4 and of its ligand, SDF1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 16297-302

6. El Sewedy T, Fornaro M, Alberti S. Cloning of the murine *TROP2* gene: conservation of a PIP2-binding sequence in the cytoplasmic domain of TROP-2. *Int J Cancer* 1998; 75: 324-30.

7. Sapède D, Gompel N, Dambly-Chaudière C, Ghysen A. Cell migration in the

postembryonic development of the fish lateral line. *Development* 2002; 129: 605-15.

8. Ledent V. Postembryonic development of the posterior lateral line in zebrafish. *Development* 2002; 129: 597-604

9. Muller A, Homey B, Soto H, et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature* 2001; 410: 50-6

10. Bricaud O, Chaar V, Dambly-Chaudière C, Ghysen A. Early efferent innervation of the zebrafish lateral line. *J Comp Neurol* 2001; 434: 253-61.

11. Collazo A, Fraser S, Mabee P. A dual embryonic origin for vertebrate mechanoreceptors. *Science* 1994; 264: 426-30

TIRÉS À PART

A. Ghysen

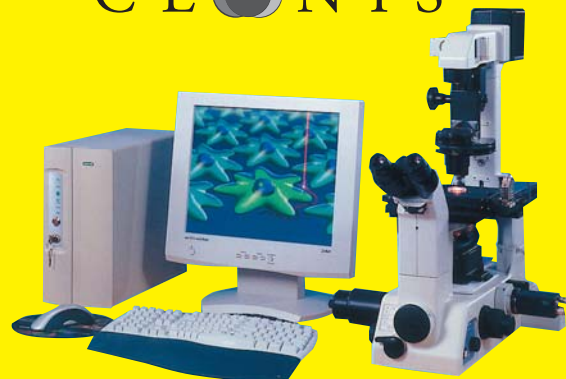


Helios **Gene Gun**



Biollistics

C L O N I S™



Microdissection

BIO-RAD

Bio-Rad 3, Boulevard Raymond Poincaré • 92430 Marnes-la-Coquette
Tél : 01 47 95 69 65 • Fax : 01 47 95 61 21 • www.bio-rad.com/genetransfer/

gene transfer
■ ■ ■ ■

