

lité, et il est fort probable qu'elle ouvre la porte à une plus large compréhension de la morphogenèse d'autres organes. Un effort conjoint doit être effectué pour déterminer à la fois les propriétés biophysiques qui contrôlent la morphogenèse et la signalisation moléculaire qui régit ces propriétés au niveau cellulaire. ♦

Gut looping morphogenesis

CONFLITS D'INTÉRÊTS

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

REMERCIEMENTS

L'auteur remercie Jérôme Flakowski, Anne-Ruxandra Carvunis, Daphne Warlamis, Romain Koszul, Guillaume Adelmant, Monique Savin et Michel Savin pour leurs commentaires sur ce manuscrit.

RÉFÉRENCES

1. Stainier DYR. No organ left behind: tales of gut development and evolution. *Science* 2005 ; 307 : 1902-4.
2. Savin T, Kurpios NA, Shyer AE, et al. On the growth and form of the gut. *Nature* 2011 ; 476 : 57-62.
3. Davis NM, Kurpios NA, Sun X, et al. The chirality of gut rotation derives from left-right asymmetric changes

in the architecture of the dorsal mesentery. *Dev Cell* 2008 ; 15 : 134-45.

4. Kurpios NA, Ibañez M, Davis NM, et al. The direction of gut looping is established by changes in the extracellular matrix and in cell:cell adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 8499-506.
5. Liang H, Mahadevan L. The shape of a long leaf. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 22049-54.
6. Liang H, Mahadevan L. Growth, geometry and mechanics of the blooming lily. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011 ; 108 : 5516-21.
7. Schreiber AM, Cai L, Brown DD. Remodeling of the intestine during metamorphosis of *Xenopus laevis*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 3720-5.
8. Thompson DW. *On growth and form*. Cambridge : Cambridge University Press, 1917 : 794 p.

NOUVELLE

In cauda venenum ou de l'importance de (la) TET(2)

Thomas Mercher, Cyril Quivoron, Lucile Couronné, William Vainchenker, Christian Bastard, Olivier A. Bernard

T. Mercher, C. Quivoron, L. Couronné, O. Bernard : Inserm U985, Villejuif, France ; Université Paris-Sud, Orsay, France ; Institut Gustave Roussy, Villejuif, France. W. Vainchenker : Inserm U1009, Villejuif, France ; Université Paris-Sud, Orsay, France ; Institut Gustave Roussy, Villejuif, France. C. Bastard : Inserm U918, Université de Rouen, Centre Henri Becquerel, Rouen, France. thomas.mercher@inserm.fr olivier.bernard@inserm.fr

► Le gène *ten-eleven-translocation (TET) 2* fait partie d'une famille de trois gènes codant pour des oxygénases dépendantes du Fe²⁺ et du 2-oxoglutarate. Les trois protéines, TET1, TET2 et TET3, sont capables d'oxyder les cytosines méthylées (5mC) en hydroxyméthylcytosines (5hmC) ainsi qu'en 5-formylcytosines (5fC) et 5-carboxylcytosines (5caC) [1-4] (Figure 1). Ces cytosines modifiées peuvent à leur tour être modifiées par des glycosylases ou par des désaminases. Le système de réparation par excision de base, *base excision repair (BER)*, intervient ensuite pour réintroduire une cytosine non méthylée [5]. L'oxydation des méthylcytosines par les facteurs TET semble donc constituer une étape vers leur déméthylation active. De plus, les 5hmC pourraient posséder une fonction propre [6], et TET1 elle-même pourrait réguler la transcription indépendamment des 5hmC [7].

Des mutations acquises du gène *TET2* ont d'abord été décrites dans les hémopathies malignes humaines de type myéloïde [8]. Elles sont observées dans tous

ces sous-types d'hémopathies, avec une fréquence variable atteignant 50 % dans les échantillons de LMMC (leucémies myélomonocytaires chroniques). Ces mutations sont principalement des insertions ou des délétions de petite taille, entraînant des sauts de phase, et des mutations ponctuelles non-sens créant des codons stop. Des mutations faux-sens qui touchent des acides aminés conservés dans l'évolution ont également été décrites (Figure 2). Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que *TET2* est un gène de type suppresseur de tumeurs et que les mutations observées dans les hémopathies conduisent à une perte de fonction de la protéine. La présence de deux mutations, indiquant l'atteinte des deux copies du gène *TET2*, n'est détectée que chez une partie des patients, suggérant un effet d'une inactivation hétérozygote (haplo-insuffisance).

Pour étudier la fonction de Tet2, quatre groupes ont généré des lignées de souris invalidées pour *Tet2* chez lesquelles le gène peut être éteint de façon condi-

tionnelle [9-12]. Les souris porteuses de mutations homozygotes de *Tet2* transmises de façon germinale sont viables et leur phénotype est semblable à celles qui présentent une inactivation somatique du gène. L'invalidation de *Tet2* entraîne une baisse du niveau global de 5hmC dans les cellules hématopoïétiques. Toutes les publications décrivent un phénotype similaire d'amplification des populations hématopoïétiques immatures (cellules souches et progéniteurs multipotents) ainsi que des anomalies de différenciation des lignées myéloïdes, mais aussi lymphoïdes B et T. Ces anomalies sont intrinsèques puisqu'elles sont observées chez des souris sauvages syngéniques greffées avec de la moelle osseuse de souris invalidées pour *Tet2*, et que des anomalies de différenciation des progéniteurs sont observées également dans des tests *in vitro*. De plus, les cellules invalidées pour *Tet2* présentent un avantage compétitif par rapport aux cellules sauvages dans des expériences de greffe de moelle, aussi bien à partir de moelle totale que de cellules

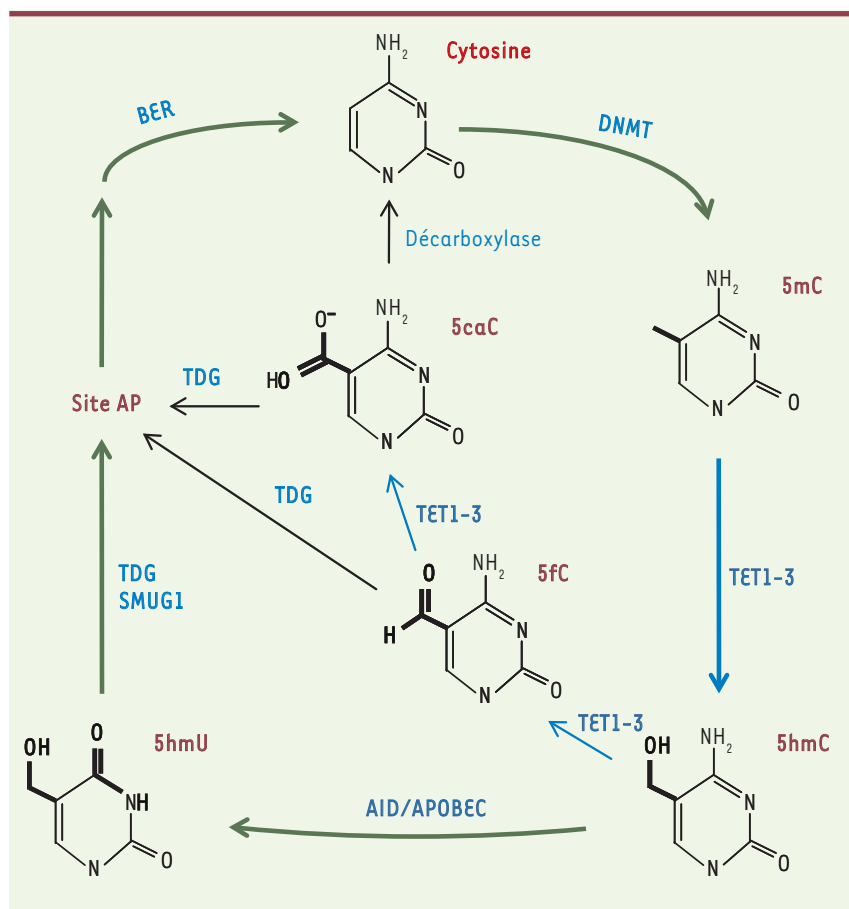


Figure 1. Mécanisme proposé de déméthylation active. La 5-hydroxyméthylcytosine (5hmC) est produite à partir de 5-méthylcytosine (5mC) par les oxygénases de la famille TET. Les 5hmC peuvent ensuite être déaminées par les enzymes de la famille AID/APOBEC (*activation-induced deaminase*), générant des 5-hydroxyméthyluracil (5hmU), qui sont ensuite excisées par la *thymine-DNA glycosylase* (TDG) ou d'autres ADN glycosylases, telles que SMUG1 (*single-strand selective monofunctional uracil DNA glycosylase*). Le système de base excision repair (BER) réintroduit une cytosine non méthylée qui pourra à son tour être méthylée par les ADN méthylases de la famille DNMT. Alternativement, la réaction d'oxydation par les enzymes TET peut se poursuivre générant des 5-formylcytosines (5fC) et des 5-carboxylcytosines (5caC) qui sont alors directement reconnues par la TDG. Les 5caC pourraient être converties en cytosines par une décarboxylase restant à identifier.

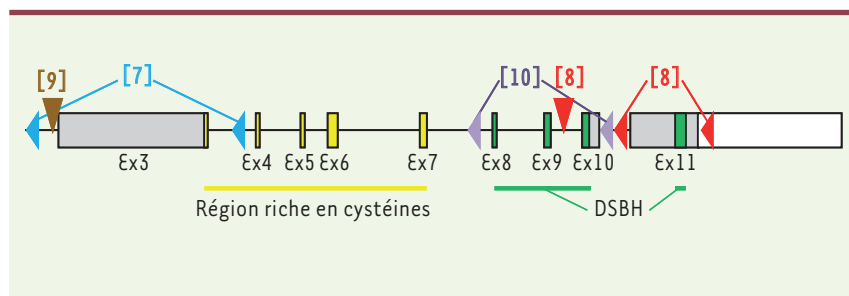


Figure 2. Représentation de la structure du gène Tet2. Les régions ciblées dans les différents modèles d'inactivation chez la souris sont indiquées. Les têtes de flèches horizontales indiquent les sites LoxP. Les flèches verticales indiquent les sites d'insertion des cassettes *gene trap*. La protéine TET2 comprend deux domaines conservés dans l'évolution : une région riche en cystéines en jaune et le domaine catalytique DSBH (*double strand β helix*) en vert.

médullaires immatures (isolées sur leur phénotype LSK : *lineage⁻Sca1⁺cKit⁺*). Dans la plupart des modèles, l'inactivation de *Tet2* entraîne, chez une fraction des souris, le développement de maladies malignes ressemblant à une leucémie myélomonocytaire chronique humaine (monocytose persistante, splénomégalie, moins de 20 % de blastes dans le sang ou la moelle osseuse, dysplasie de plusieurs lignées myéloïdes). La latence du développement de

ces tumeurs suggère que d'autres événements oncogéniques coopérant avec l'anomalie initiale sont nécessaires au développement tumoral. Des anomalies équivalentes sont observées chez les souris hétérozygotes pour l'allèle *Tet2* invalidé et chez des souris portant un allèle hypomorphe du gène. L'observation d'anomalies de la différenciation lymphoïde chez les souris déficientes pour *Tet2* [10] ainsi que la présence de lymphomes concomitants

des pathologies myéloïdes chez les premiers patients chez lesquels nous avons analysés le gène *TET2* [13] nous ont poussés à analyser la séquence de *TET2* dans les proliférations lymphoïdes matures humaines. Nous avons pu observer des mutations de la séquence codante de *TET2* dans 2 % des lymphomes de type B et 12 % des lymphomes de type T. La fréquence des anomalies de *TET2* s'élève à 30 % dans les lymphomes angio-immunoblastiques de type T.

Les types d'anomalies de *TET2* observées dans les lymphomes T sont semblables à ceux qui sont observés dans les hémopathies myéloïdes. De plus, chez certains patients, les mutations observées dans les cellules lymphomateuses ont également été identifiées dans des cellules hématopoïétiques immatures, exprimant l'antigène CD34 et capables de se différencier vers les lignées myéloïdes. Ces données indiquent que les anomalies de *TET2* peuvent survenir dans une cellule à potentialité lymphoïde et myéloïde, voire une cellule souche hématopoïétique, et entraîner le développement aussi bien d'hémopathies myéloïdes que lymphoïdes.

Le gène *TET2* est donc bien un gène de type suppresseur de tumeur. Des variations, même faibles, de l'activité ou de l'expression de *TET2* confèrent aux cellules hématopoïétiques un avantage compétitif vis-à-vis des cellules sauvages. Elles provoquent des anomalies de l'hématopoïèse mais n'entraînent pas directement la transformation cellulaire. Le développement d'hémopathies malignes myéloïdes ou lymphoïdes résulterait plutôt de la

survenue d'autres mutations. Ces deux types de pathologies pourraient donc se développer à partir d'une même atteinte du compartiment des cellules souches hématopoïétiques. ♦

In cauda venenum or the importance of TET(2)

REMERCIEMENTS

Le travail effectué dans les équipes des auteurs a été financé par l'Inserm, l'Institut national du cancer (INCa), la Ligue nationale contre le cancer (LNCC), l'Association pour la recherche contre le cancer (ARC), la Fondation Gustave Roussy.

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Tahiliani M, Koh KP, Shen Y, et al. Conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL partner TET1. *Science* 2009 ; 324 : 930-5.
2. Gu TP, Guo F, Yang H, et al. The role of Tet3 DNA dioxygenase in epigenetic reprogramming by oocytes. *Nature* 2011 ; 477 : 606-10.
3. Dawlaty MM, Ganz K, Powell BE, et al. Tet1 is dispensable for maintaining pluripotency and its loss is compatible with embryonic and postnatal development. *Cell Stem Cell* 2011 ; 9 : 166-75.

4. Nabel CS, Kohli RM. Molecular biology. Demystifying DNA demethylation. *Science* 2011 ; 333 : 1229-30.
5. Guo JU, Su Y, Zhong C, et al. Emerging roles of TET proteins and 5-hydroxymethylcytosines in active DNA demethylation and beyond. *Cell Cycle* 2011 ; 10 : 2662-8.
6. Valinluck V, Sowers LC. Endogenous cytosine damage products alter the site selectivity of human DNA maintenance methyltransferase DNMT1. *Cancer Res* 2007 ; 67 : 946-50.
7. Münzel M, Globisch D, Carell T. 5-Hydroxymethylcytosine, the sixth base of the genome. *Angew Chem Int Ed Engl* 2011 ; 50 : 6460-8.
8. Bernard OA, Delhommeau F, Fontenay M, Vainchenker W. Mutations du gène *TET2* dans les hémopathies myéloïdes humaines. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 785-8.
9. Moran-Crusio K, Reavie L, Shih A, et al. Tet2 loss leads to increased hematopoietic stem cell self-renewal and myeloid transformation. *Cancer Cell* 2011 ; 20 : 11-24.
10. Quivoron C, Couronne L, Della Valle V, et al. TET2 inactivation results in pleiotropic hematopoietic abnormalities in mouse and is a recurrent event during human lymphomagenesis. *Cancer Cell* 2011 ; 20 : 25-38.
11. Li Z, Cai X, Cai C, et al. Deletion of Tet2 in mice leads to dysregulated hematopoietic stem cells and subsequent development of myeloid malignancies. *Blood* 2011 ; 118 : 4509-18.
12. Ko M, Bandukwala HS, An J, et al. Ten-eleven-translocation 2 (TET2) negatively regulates homeostasis and differentiation of hematopoietic stem cells in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011 ; 108 : 14566-71.
13. Viguie F, Aboura A, Bouscary D, et al. Common 4q24 deletion in four cases of hematopoietic malignancy: early stem cell involvement? *Leukemia* 2005 ; 19 : 1411-5.

NOUVELLE

VEGF, un facteur responsable de la formation des vaisseaux sanguins au service de la connectique neuronale

Pierre J. Fabre, Frédéric Charron

Laboratoire de biologie moléculaire du développement neuronal, Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM) et Département de médecine, Université de Montréal, 110, avenue des Pins Ouest, Montréal, Québec, H2W 1R7 Canada.
frederic.charron@ircm.qc.ca

► Lors du développement des circuits nerveux et du système vasculaire, l'embryon devient une véritable carte qui indique les positions et les chemins à suivre pour permettre la croissance orientée des axones et des vaisseaux sanguins.

Les neurones se connectent entre eux en suivant de façon très précise les voies délimitées par des molécules attractives et répulsives, qui guident les axones un peu comme les panneaux de signalisation nous guident sur les routes. La découverte des principes généraux sous-

jacents au câblage du système nerveux en développement a fourni les bases génétiques et moléculaires permettant de comprendre comment un ensemble relativement restreint de signaux de guidage suffit à l'assemblage de réseaux nerveux très complexes.