

Le contrôle de qualité chez Sperm & Co

Bien qu'il semble que la qualité du sperme ait baissé au cours des dernières décennies (*m/s n° 4, vol. 11, p. 621*), beaucoup de secteurs de production industrielle pourraient envier l'excellent rendement de la spermatogenèse : 200 millions de spermatozoïdes par jour, ce qui équivaut à 1500 spermatozoïdes par battement de cœur (sans considération aucune de ce pour quoi il bat, ce cœur!). Du coup, comme les nombreuses formes anormales systématiquement présentes dans les spermogrammes d'hommes normaux pouvait le laisser suspecter, l'idée germa que la quantité se faisait peut-être au détriment de la qualité.

Il n'en est rien. La spermatogenèse est un processus strictement coordonné et surveillé [1]. Deux publications viennent en effet d'apporter la preuve que des contrôles de qualité s'exercent à différents stades de la spermatogenèse et que l'apoptose guette maintes cellules germinales avant qu'elles ne parviennent au stade de spermatozoïde dans la lumière des tubes séminifères.

La première étude démontre que certains remaniements des chromosomes sexuels, entraînant une absence d'échanges dans la région pseudo-autosomique, provoquent un blocage en métaphase de première division méiotique suivie d'une fragmentation apoptotique de l'ADN [2]. Mais, contrairement aux mécanismes observés chez la levure ou dans des cellules irradiées chez les mammifères (thymocytes, cellules épithéliales de l'intestin, et même spermatogonies), le contrôle de la formation du complexe synaptonémal* ne passe pas par p53; connue pour être un régulateur majeur en

cas de lésions de l'ADN, en particulier dans les cassures double-brin non réparées (*m/s n° 5, vol. 10, p. 600*), elle est pourtant fortement exprimée pendant la méiose au stade pachytène [3].

L'existence de ce contrôle, indépendant donc de p53, est corroborée par l'étude de la spermatogenèse chez les souris déficientes en *Atm* (gène muté dans l'ataxie télangiectasie) (*m/s n° 8, vol. 11, p. 1189*) et en *Trp53* : alors que chez les souris *Atm*^{-/-}, l'apoptose survient au stade zygotène, chez les doubles mutants *Atm*/*Trp53*^{-/-}, la spermatogenèse se poursuit jusqu'au stade pachytène, où elle est bloquée par un autre contrôle, indépendant de p53 [4].

La seconde étude porte sur la lignée de souris *ROSA41*. Du point de vue phénotypique, aucune différence n'existe à la naissance entre les souris mâles normales et les mutants homozygotes *ROSA41*. Mais à 20 mois, ces dernières voient leurs testicules et leurs vésicules séminales s'atrophier. Or, une équipe américaine vient de démontrer que l'intégration du provirus *ROSA β-gal* s'est faite au sein du gène *Bclw*, un membre de la famille de *Bcl2* dont on connaît les fonctions anti-apoptotiques [5]. Chez les mâles homozygotes *ROSA41*, aucun transcrit de *Bclw* n'est détecté dans les tissus où on le trouve habituellement : cerveau, glandes salivaires et testicules. Les troubles survenant après la naissance peuvent donc être attribués à la perte de ce gène. Le mécanisme de la dégénérescence du tractus génital subséquent commence à être compris. Grâce à l'étude histologique du testicule chez les hétérozygotes *ROSA41*, on peut voir que les cellules dans lesquelles *Bclw* est exprimé sont les spermatides en voie d'élongation et les cellules de Sertoli. La comparaison entre l'histologie tes-

ticulaire des mâles normaux et des homozygotes *ROSA41* montre clairement, chez ces derniers, d'abord une dégénérescence des cellules germinales, puis une désorganisation de l'épithélium séminifère; une vacuolisation cytoplasmique intense, témoin de leur dégénérescence apparaît dans les spermatides en voie d'élongation et l'épididyme est définitivement dépourvu de spermatozoïdes. Donc, ou bien *Bclw* est directement nécessaire aux derniers stades de différenciation des spermatides, ou bien, puisque les cellules de Sertoli contrôlent la spermatogenèse [1], l'absence de *Bclw* affecte ce contrôle en entraînant le déséquilibre d'autres facteurs apoptotiques produits par la cellule de Sertoli comme *Bak* (pour *Bcl2* homologous antagonist/killer) [6] ou d'autres membres de la famille *Bcl2*. Il convient d'ailleurs de rappeler que la voie *Bcl2* intervient à l'état normal dès le début du processus spermatogénétique dans l'équilibre entre cellules de Sertoli et cellules germinales, en particulier sous l'action de *Bax* (figure 1). Par la suite, vers l'âge de 8 mois, les cellules de Sertoli disparaissent et les cellules de Leydig se raréfient chez les homozygotes *ROSA41*. Si *Bclw* est nécessaire à la survie des cellules de Sertoli, pourquoi réussissent-elles à persister pendant plus de six mois en l'absence de *Bclw*? Est-ce grâce à la production de récepteurs des facteurs anti-apoptotiques comme IGF-I et NGF, produits par les cellules germinales, ou est-ce le contact avec la matrice extracellulaire qui, on l'a observé *in vitro*, bloque effectivement l'apoptose? Quant à la diminution associée des cellules de Leydig, qu'elle soit la conséquence de la disparition des signaux paracrines contrôlés par les cellules de Sertoli semble l'explica-

* Région d'appariement des chromosomes au cours de la première division méiotique.

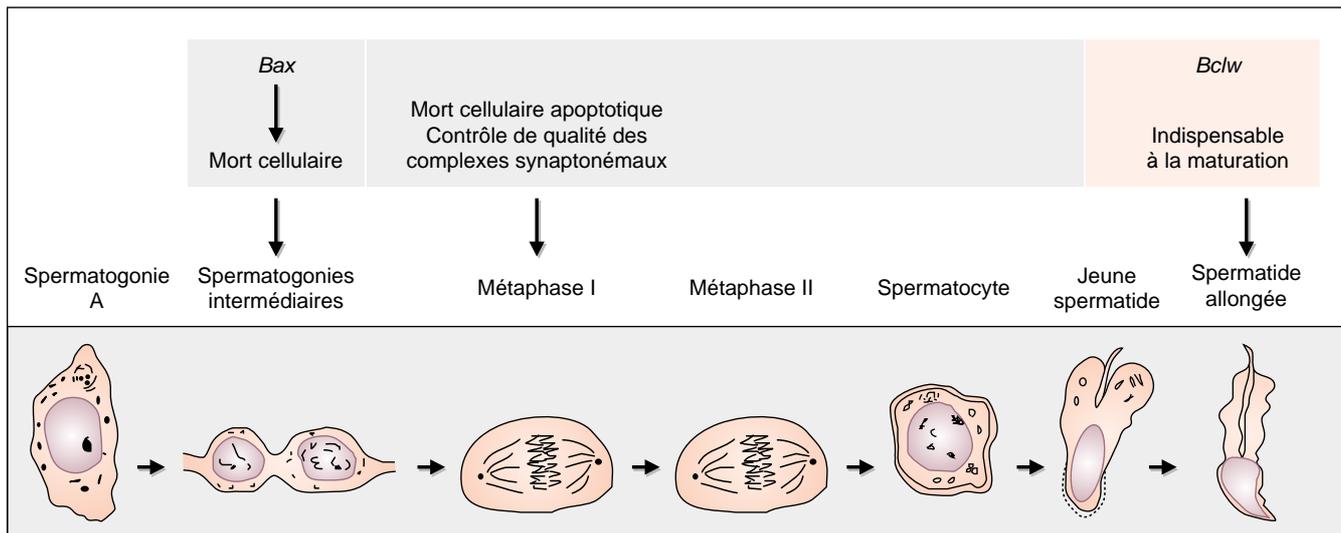


Figure 1. **Contrôle de qualité au cours de la spermatogenèse.** (1) Bax intervient sur les spermatogonies en voie de différenciation pendant la spermatogenèse normale. (2) Un contrôle (qui n'est pas sous la dépendance de p53) induit l'apoptose à la métaphase I en cas d'anomalie de formation des complexes synaptonémaux. (3) Dès l'instauration de la spermatogenèse chez le jeune souriceau, la perte de Bclw provoque un blocage de la maturation des spermatides et, plus tard, une dégénérescence du tractus génital. (D'après [8].)

tion la plus probable. Quoiqu'il en soit, chez les souris *ROSA41*, les conséquences de la perte de *Bclw* semblent limitées au testicule. Peut-être d'autres membres de la famille *Bcl2* compensent-ils la perte de fonction de ce gène dans les autres tissus. Enfin, bien que les cellules de Sertoli soient avant tout des cellules nourricières font disparaître les spermatides frappées par les contrôles de qualité (dont nous ne connaissons peut-être pas encore toutes les

arcanes) de cette précieuse fabrication en série [8].

S.G.

1. Jegou B, Pineau C, Dupaix A. La cellule de Sertoli, actualisation du concept de cellule nourricière. *Med Sci* 1995; 11: 519-27.
2. Odoriso T, Rodriguez TA, Evans EP, Clarke AR, Burgoyne PS. The meiotic checkpoint monitoring synapsis eliminates spermatocytes via p53-independent apoptosis. *Nat Genet* 1998; 18: 257-61.
3. Schwarz D, Goldfinger N, Rotter V. Expression of the p53 protein in spermatogenesis is confined to the tetraploid pachytene primary spermatocytes *Oncogene* 1993; 8: 1487-94.

4. Xu Y, Ashley T, Brainerd EE, Bronson RT, Meyn MS, Baltimore D. Targeted disruption of ATM leads to growth retardation, chromosomal fragmentation during meiosis, immune defects, and thymic lymphoma. *Genes Dev* 1996; 10: 2411-22.
5. Ross AJ, Waymire KG, Moss JE, Parlow AF, Skinner MK, et al. Testicular degeneration in Bclw-deficient mice. *Nat Genet* 1998; 18: 251-6.
6. Farrow SN, White JHM, Martinou I, Raven T, Pun KT, Grinham CJ, Martinou JC, Brown R. Cloning of a *bcl2* homologue by interaction with adenovirus E1B 19K. *Nature* 1995; 374: 731-3.
7. Pelletier RM. Le rôle des jonctions intercellulaires dans le fonctionnement de la barrière hémato-testiculaire. *Med Sci* 1995; 11: 605-7.
8. Braun RE. Every sperm is sacred – or is it? *Nat Genet* 199; 18: 202-4.



INSTITUT COCHIN DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE

XV^e Journée Jean-Claude Dreyfus de Génétique et de Pathologie Moléculaires

GÉNOMIQUE FONCTIONNELLE

Vendredi 18 septembre 1998

Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine Cochin Port-Royal
24, rue du Faubourg-Saint-Jacques – 75014 PARIS, France

Renseignements auprès du secrétariat d'Axel KAHN – Tél.-fax : 01 44 41 24 41