

## La cellule de Sertoli : actualisation du concept de cellule nourricière

Bernard Jégou  
Charles Pineau  
Alain Dupaix

L'extrême intrication anatomique des cellules germinales et des cellules de Sertoli est le reflet de leur communication permanente. La barrière créée par les jonctions serrées à la base des cellules de Sertoli a pour conséquence une polarisation de ces cellules : à la base sont sécrétés les produits dirigeant les mitoses de la phase proliférative des cellules germinales, au sommet des cellules sont sécrétés les produits nécessaires à la méiose. En outre, la cellule de Sertoli intègre les messages reçus des compartiments extratubulaires (FSH, testostérone) et périvitulaire (P-Mod-S) et des cellules germinales elles-mêmes. En effet, ces dernières affectent profondément la morphologie et les fonctions de la cellule de Sertoli, vraisemblablement par l'intermédiaire de molécules membranaires, de la sécrétion de facteurs solubles, du relargage de matériel tels les corps résiduels. La mise à jour de ces moyens de communication est nécessaire si l'on veut pouvoir stimuler la spermatogenèse, protéger contre les effets de la thérapie anticancéreuse et mettre au point la contraception masculine.

### ADRESSES

B. Jégou : directeur de recherche à l'Inserm, directeur du groupe d'étude de la reproduction chez le mâle (GERM), directeur de l'U. 435 de l'Inserm. C. Pineau : chargé de recherche à l'Inserm, GERM-Inserm U. 435. A. Dupaix : chargé de recherche à l'Inserm, GERM-Inserm U. 435. Université de Rennes I, campus de Beaulieu, avenue du Général-Leclerc, 35042 Rennes, France.

C'est en 1865 que Sertoli décrit, pour la première fois, les cellules qui portent aujourd'hui son nom. Dès 1871, ce même chercheur italien reconnut la fonction nourricière et sécrétoire de ces cellules [1], fonction dont on connaît aujourd'hui le rôle central dans le contrôle du processus spermatogénétique.

### **La spermatogenèse est un processus strictement coordonné dans le temps et dans l'espace**

Le processus de différenciation cellulaire qui, à partir des cellules germi-

nales souches, aboutit à la formation des spermatozoïdes, est intitulé spermatogenèse. Ce processus peut être divisé en trois phases : (1) une phase d'autorenouvellement et de division mitotique rapide des spermatogonies, ou phase proliférative ; (2) la phase méiotique qui concerne les spermatocytes ; (3) la spermiogenèse, qui correspond à la métamorphose des spermatides issues de la méiose, en spermatozoïdes (figure 1). La durée de la spermatogenèse est d'environ 35 jours chez la souris, 53 jours chez le rat et 74 jours chez l'homme [4].

Chez les mammifères, la spermatogenèse se déroule dans les tubules sé-

### TIRÉS À PART

B. Jégou.

m/s n°4, vol. 11, avril 95

## RÉFÉRENCES

1. Sertoli E. Osservazioni sulla struttura dei canalicoli seminiferi del testicolo. *Gazz Med Ital Lombardia* 1871 ; 31 : 413-5.
2. Dym M, Fawcett DW. Further observations on the numbers of spermatogonia, spermatocytes, and spermatids connected by intercellular bridges in the mammalian testis. *Biol Reprod* 1971 ; 4 : 195-215.
3. Huckins C. Duration of spermatogenesis in pre- and postpubertal Wistar rat. *Anat Rec* 1965 ; 151 : 364 (abstr).
4. Clermont Y. Kinetics of spermatogenesis in mammals : seminiferous epithelium cycle and spermatogonial renewal. *Physiol Rev* 1972 ; 52 : 198-235.
5. Fawcett DW. Ultrastructure and function of the Sertoli cell. In : Hamilton DW, Greep RO, eds. *Handbook of physiology, endocrinology*, Vol. V, section 7. Baltimore: William and Wilkins, 1975: 21-55.
6. Leblond CP, Clermont Y. Definition of the stages of the cycle of the seminiferous epithelium in the rat. *Ann NY Acad Sci* 1952 ; 55 : 548-73.
7. Parvinen M. Cyclic function of Sertoli cell. In : Russell LD, Griswold MD, eds. *The Sertoli cell*. Clearwater, FL, USA : Cache River Press, 1993 : 332-47.
8. Regaud C. Étude de la structure des tubes séminifères et sur la spermatogenèse chez les mammifères. *Arch Anat Microsc Morphol* 1901 ; 4 : 101-56 et 231-380.
9. Jégou B. The Sertoli-germ cell communication network in mammals. *Int Rev Cytol* 1993 ; 147 : 25-96.
10. Ren HP, Russell LD. Clonal development of interconnected germ cells in the rat and its relationship to the segmental and subsegmental organization of spermatogenesis. *Am J Anat* 1991 ; 192 : 121-8.
11. Ploën L, Setchell BP. Blood-testis barriers revisited. An homage to Lennart Nicander. *Int J Androl* 1992 ; 15 : 1-4.
12. Loir M, Le Gac F. Insulin like growth factors 1 and 2 binding and action on DNA synthesis in rainbow trout spermatogonia and spermatocytes. *Biol Reprod* 1995 (sous presse).
13. Palmero S, Benhamed M, Morera AM, Trucchi P, Fugassa E. Identification of nuclear tri-iodothyronine receptors in Sertoli cells from immature piglet testes. *J Mol Endocrinol* 1992 ; 9 : 55-9.
14. Palmero S, Prati M, De Marco P, Trucchi P, Fugassa E. Thyroidal regulation of nuclear tri-iodothyronine receptors in the developing rat testis. *J Endocrinol* 1993 ; 136 : 277-82.
15. Hess RA, Cooke PS, Bunick D, Kirby JD. Adult testicular enlargement induced by neonatal hypothyroidism is accompanied by increased Sertoli and germ cell numbers. *Endocrinology* 1993 ; 132 : 2607-13.

minifères qui sont composés de trois catégories cellulaires : les cellules de Sertoli qui s'étendent de la lame basale à la lumière des tubules ; les différentes générations de cellules germinales enchâssées dans ou entre les cellules de Sertoli ; les cellules péritubulaires de type myoïde, qui bordent les tubules et sont séparées des cellules de Sertoli par une matrice extracellulaire (figure 2). Les cellules germinales, en permanent renouvellement, et les cellules de Sertoli qui cessent de se diviser au cours du développement pubertaire, forment l'épithélium séminifère. La complexité anatomique de cet épithélium est tout à fait unique [5]. En effet, à chaque point du tubule séminifère, de sa base à sa lumière, plusieurs générations de cellules germinales se divisent et se différencient

simultanément, tout en maintenant des contacts anatomiques et fonctionnels étroits avec les cellules de Sertoli. L'évolution de la spermatogenèse est strictement coordonnée, tant dans le sens transversal des tubules, qui correspond au sens unique de la différenciation germinale (les cellules souches sont situées à la base alors que les spermatozoïdes aboutissent à la lumière), que dans le sens longitudinal de ces tubules. Dans le sens transversal, cette coordination se traduit par l'existence d'un certain nombre d'associations de cellules germinales de composition constante. Chaque type d'association définit un stade du cycle de l'épithélium séminifère (figure 3). En un point donné du tubule, la succession chronologique d'une série complète d'associations, jusqu'à la réapparition de la

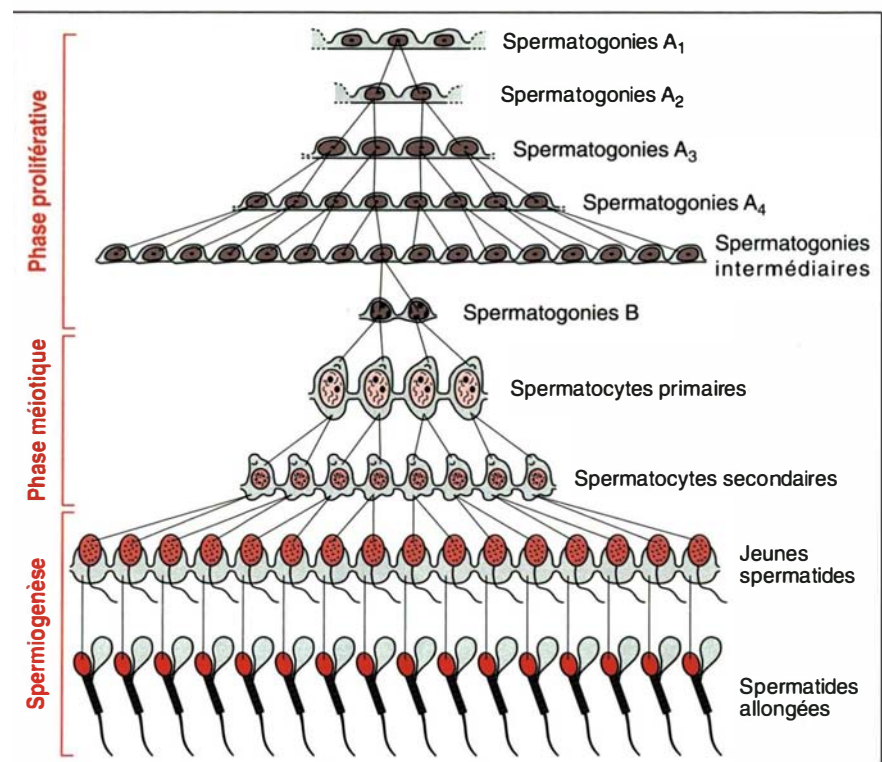


Figure 1. Représentation schématique de la spermatogenèse chez le rat illustrant les phases proliférative et méiotique et la spermionèse (adapté de [2]). Des ponts cytoplasmiques connectent chaque génération de cellules germinales. Les stades d'autorenouvellement et de réplication des spermatogonies souches (stem) ne sont pas représentés. Si, comme l'a observé Huckins [3], 16 spermatogonies A<sub>1</sub> étaient interconnectées en un même clone, et si le rendement spermatogénétique était de 100 %, les divisions mitotiques et méiotiques successives devraient conduire à la formation d'un clone de 4 096 spermatozoïdes qui, elles-mêmes, se métamorphoseraient en autant de spermatozoïdes.

première, constitue un cycle de l'épithélium séminifère. La durée du cycle correspond à l'intervalle de temps qui sépare deux salves d'entrée des spermatogonies dans la spermatogenèse, au même endroit du tubule (environ neuf jours chez la souris, treize jours chez le rat et seize jours chez l'homme). Dans le sens longitudinal, le processus spermatogénétique semble également coordonné, dans la mesure où les associations cellulaires se succèdent dans un ordre correspondant à l'ordre numérique des stades du cycle. Cette succession correspond à l'onde spermatogénétique [8]. Cette onde est, soit linéaire, chez la très grande majorité des mammifères, soit hélicoïdale, chez l'homme et le babouin, soit à la fois segmentaire et hélicoïdale chez un autre primate, *Macaca fascicularis* [9].

L'extrême intrication anatomique entre cellules germinales et cellules de Sertoli est le reflet le plus évident de leur totale interdépendance structurale et fonctionnelle. Du fonctionnement correct du réseau de communication que ces cellules établissent entre elles, dépend la fabrication continue de près de 100 et de 200 millions de spermatozoïdes par jour, respectivement chez le rat et l'homme adulte.

### La cellule de Sertoli et la coordination du processus spermatogénétique

Du fait de leur situation topologique (figure 2), les cellules de Sertoli sont les seules cellules qui peuvent communiquer directement avec toutes les autres catégories de cellules constituant le tubule séminifère. Dans chaque segment de tubule, les cellules germinales sont simultanément en contact avec les mêmes cellules de Sertoli. Ces dernières doivent non seulement fournir à chaque type germinatif particulier l'assistance dont il a besoin, mais aussi assurer le support structural et biochimique nécessaire à la synchronisation de l'activité de l'ensemble des cellules germinales composant chaque stade du cycle de l'épithélium. La façon dont la cellule de Sertoli pourrait interférer avec le programme de différenciation propre des cellules germinales n'est pas

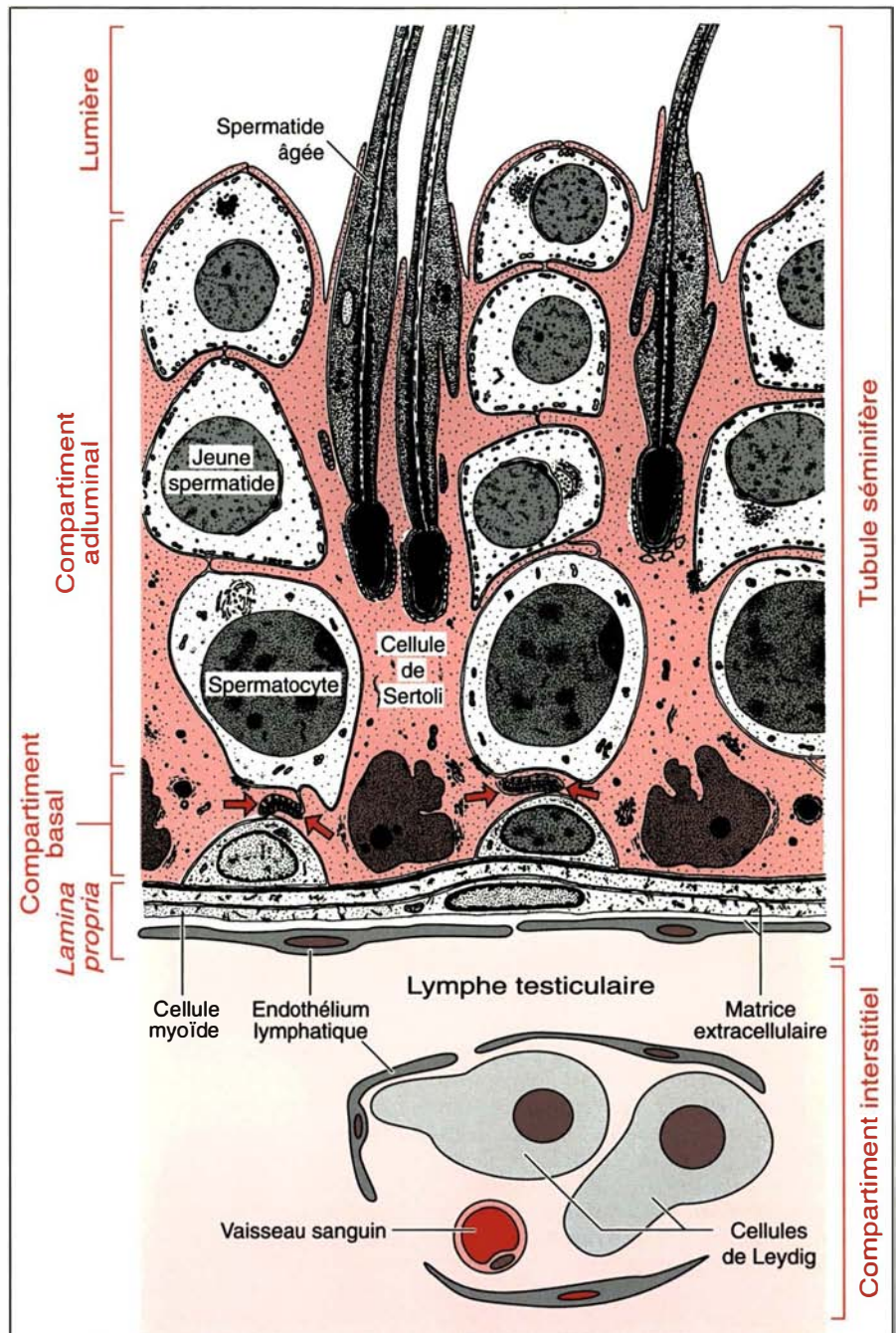


Figure 2. Représentation schématique d'une portion de tubule séminifère et des relations entre le compartiment interstitiel contenant les cellules de Leydig productrices de testostérone et les vaisseaux sanguins et lymphatiques. La coupe du tubule fait apparaître l'extraordinaire intrication des différents types cellulaires qui le compose et la position « pivot » de la cellule de Sertoli. Les flèches, situées à l'intérieur du tubule, indiquent la situation des jonctions serrées intersertoliennes qui délimitent le compartiment basal, dans lequel se situent les spermatogonies et les jeunes spermatocytes primaires non représentés sur ce schéma, et le compartiment adluminal contenant les spermatozoïdes plus âgés et les spermatozoïdes. Les tailles relatives des différents types cellulaires ne sont pas respectées dans ce schéma. (D'après L.D. Russel [24].)

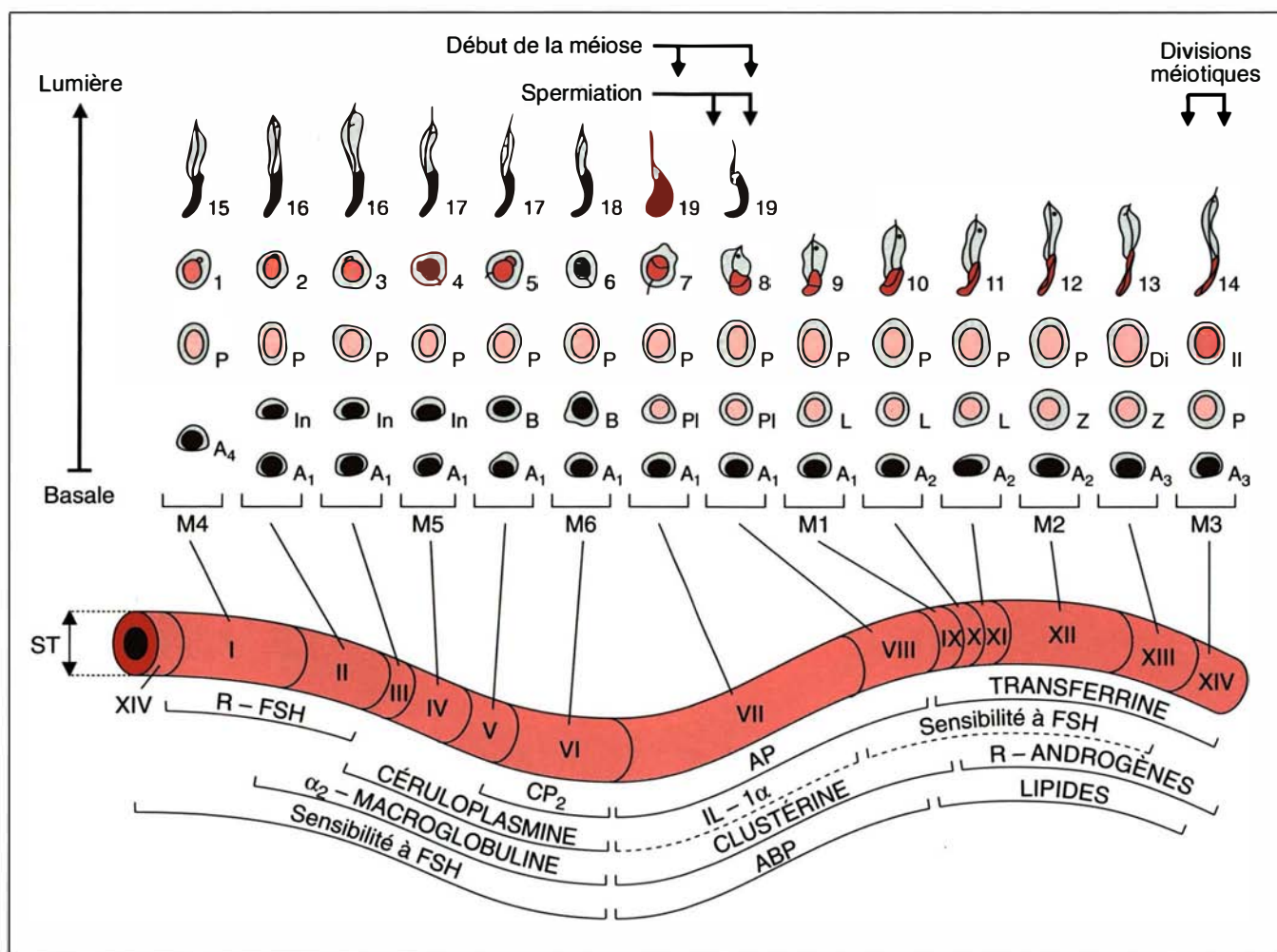


Figure 3. **Représentation schématique des 14 stades du cycle de l'épithélium chez le rat sur la base du développement de l'acrosome des spermatozoïdes** [6]. A1-A4, spermatogonies de type A ; In, spermatogonie intermédiaire ; B, spermatogonie de type B ; Pl, spermatocytes préleptotène ; L, Z, P, Di : spermatocytes leptotène, zygotène, pachytène et diplotène ; II, spermatocyte secondaire ; 1-19, différents stades de la spermiogenèse ; 1-8, jeunes spermatozoïdes ou spermatozoïdes « ronds » ; 9-19, spermatozoïdes « âgés » en cours d'allongement et allongés. Les stades précis où se produisent le début de la méiose, la spermiation et les divisions méiotiques sont indiqués à la partie supérieure du schéma : le début de la méiose (entrée en prophase des spermatocytes I préleptotène) a lieu aux stades VII et VIII, les mitoses méiotiques au début et à la fin du stade XIV. La spermiation se produit au stade VIII. La différenciation germinale s'effectue uniquement dans le sens transversal des tubules, c'est-à-dire de la partie basale à la lumière du tubule. M1-6 : mitoses spermatogoniales successives ; ST : section transversale du tubule. Les associations germinales (stades) sont distribuées le long du tubule dans un ordre chronologique, c'est l'onde spermatogénétique. La taille de chaque segment représenté le long du tubule est proportionnelle à la durée de chaque stade du cycle. La technique de Parvinen [7] a permis de démontrer que l'activité sertolienne variait fortement en fonction des stades du cycle de l'épithélium. R-FSH : récepteur de FSH ; CP2 : cyclic protein 2, procathepsine L ; AP : activateur du plasminogène ; IL1 $\alpha$  : interleukine-1 $\alpha$  ; R-androgènes : récepteurs des androgènes ; ABP : androgen-binding protein. Les traits pleins des différents modules correspondent aux maxima, les pointillés, aux minima.

connue, pas plus que n'est connue, avec précision, la façon dont les cellules de Sertoli pourraient coordonner l'activité des cellules germinales dans le sens longitudinal des tubules. Il est maintenant clair que les ponts intercytoplasmiques, connectant chaque cellule germinale d'une génération donnée aux autres cellules ger-

minales de la même génération (*figure 1*), jouent un rôle important dans le maintien de l'onde spermatogénétique [10]. Le fait que les cellules de Sertoli forment une couche longitudinale continue, grâce à leur interconnexion par des jonctions lacunaires (*gap junctions*), suggère que cette onde peut être également ré-

glée, *via* l'échange de signaux, entre les cellules de Sertoli [9].

### Le microenvironnement germinale

#### La barrière sertolienne

Les barrières hémato-testiculaires sont constituées par l'endothélium

des vaisseaux sanguins et lymphatiques, les cellules myoïdes péricubulaires, et la barrière sertolienne [11]. Les jonctions serrées intersertoliennes (*tight junctions*) constituent le support anatomique de cette barrière sertolienne qui divise l'épithélium séminifère en deux compartiments : le compartiment basal contenant les spermatogonies et les jeunes spermatocytes primaires, et le compartiment adluminal contenant les spermatoctes plus âgés et les spermatides (*figure 2*) (voir l'article de Pelletier dans ce numéro). En permettant un tri très sélectif des substances et des ions qui pénètrent en profondeur dans l'épithélium séminifère, cette barrière sertolienne permet, chez tous les mammifères, un déroulement normal de la méiose et de la spermiogénèse. En effet, les différentes fonctions qu'on lui attribue sont l'établissement et le maintien de la polarité sertolienne et de la cytoarchitecture séminifère, ainsi que la formation du microenvironnement requis pour les divisions et la différenciation germinale méiotique et postméiotique. Bien que fréquemment évoqué, son éventuel rôle en tant que barrière immunitaire protectrice des cellules germinales est très spéculatif.

### Les produits sertoliens

Les cellules de Sertoli produisent le fluide des tubules séminifères, des protéines, des peptides et des stéroïdes, tous probablement indispensables aux cellules germinales [9]. Dans cet ensemble, le rôle joué par le fluide tubulaire est essentiel, car il permet le transport de tous les produits cellulaires solubles, de la partie basale des tubules, vers la partie adluminal. En outre, il joue probablement un rôle dans la libération des spermatozoïdes et assure leur transport dans la tête de l'épididyme. Parmi la centaine de protéines que la cellule de Sertoli est supposée produire et qui sont nécessaires au contrôle de la prolifération, de la différenciation et du métabolisme des cellules germinales, on distingue : des protéines de liaison et de transport, des protéases, des composants de la matrice extracellulaire, des métabolites énergétiques et divers éléments des complexes jonctionnels et membranaires des cellules de Sertoli.

La liste des principales protéines sertoliennes, pour lesquelles une cible germinale a été identifiée, est présentée dans le *Tableau 1*, p. 524. Il faut noter, toutefois, que l'identification de nombreux produits sertoliens a été réalisée dans des cultures cellulaires et que leur implication précise dans la physiologie testiculaire reste encore à démontrer. Il est important de remarquer que la polarisation de l'épithélium séminifère permet une sécrétion bidirectionnelle des produits sertoliens. Les agents destinés aux cellules germinales préméiotiques, aux cellules myoïdes péricubulaires et aux cellules de Leydig, sont probablement dirigés préférentiellement vers la base des tubules, alors que ceux contrôlant l'activité germinale méiotique et postméiotique et/ou destinés à accompagner les spermatozoïdes dans l'épididyme sont sécrétés vers le compartiment apical.

### Le contrôle de l'activité des cellules de Sertoli

#### Le contrôle humoral

Le fait que la régulation hormonale de la spermatogenèse et la régulation des cellules de Sertoli soient identiques permet de penser que l'essentiel des effets positifs de l'hormone folliculo-stimulante (FSH), produite par l'hypophyse, et de la testostérone, produite par les cellules de Leydig, sur la spermatogenèse seraient relayés par les cellules de Sertoli. Au contraire des cellules germinales, ces dernières possèdent les récepteurs spécifiques de ces hormones [9]. Au cours du développement testiculaire, les cellules de Sertoli deviennent relativement plus réfractaires à l'action de la FSH. A noter la découverte récente du récepteur de la tri-iodothyronine, une hormone thyroïdienne, au niveau des cellules de Sertoli [13, 14] ; cette hormone joue, de concert avec FSH, chez plusieurs espèces de rongeurs, dont le rat, un rôle important dans la différenciation de ces cellules [15], et donc dans le démarrage de la méiose. Les études les plus récentes chez le mammifère adulte établissent de façon univoque les rôles majeurs de la testostérone et de FSH dans le contrôle qualitatif et quantitatif du processus spermatogénétique [16].

#### Le contrôle paracrine

Le premier facteur paracrine identifié, réglant l'activité sertolienne, est la testostérone. En outre, il est maintenant bien établi que les cellules germinales et les cellules péricubulaires contrôlent de façon décisive le fonctionnement des cellules de Sertoli. Le contrôle des cellules péricubulaires s'exerce *via* une protéine intitulée P-Mod-S et la production de plusieurs constituants essentiels de la matrice extracellulaire.

La mise en évidence de la régulation des cellules de Sertoli par les cellules germinales doit beaucoup à la mise au point par un chercheur finlandais, Martti Parvinen, de la technique de transillumination de tubules séminifères fraîchement isolés, associée à celle de microdissection à différents stades du cycle [7]. Grâce à cette méthode ainsi qu'aux techniques d'immunohistochimie et d'hybridation *in situ*, il est possible de démontrer que de nombreux aspects du fonctionnement des cellules de Sertoli sont sous le contrôle étroit des différentes générations de cellules germinales qui leur sont associées (*figure 3*, p. 522).

D'autres approches, réalisées *in vivo*, consistant à dégarnir sélectivement l'épithélium séminifère (irradiation, application de chaleur, administration de produits toxiques), ont également permis de démontrer, de façon toujours indirecte, que différents types germinaux spécifiques réglaient le fonctionnement de la cellule de Sertoli. Parmi ceux-ci, les spermatozoïdes âgés jouent un rôle stimulateur décisif sur le contrôle des productions d'ABP, d'inhibine, de fluide tubulaire, de transferrine et sur le nombre des récepteurs de la FSH. De plus, les spermatozoïdes âgés régulent négativement la production des testines et la sensibilité des cellules de Sertoli à la FSH [9].

Parallèlement à ces expériences réalisées *in vivo*, le développement de techniques *in vitro*, souvent complexes à réaliser (*figure 4*), a permis de lever une partie du voile sur le contrôle germinale de la fonction sertolienne. Il est apparu que la régulation paracrine germinale était fonction : (1) de la nature des cellules germinales testées, les spermatoctes pachytènes étant, par exemple, plus actifs que les jeunes spermatoctes pour régler la production d'ABP ;

Tableau I  
LES PRINCIPAUX FACTEURS SERTOLIENS

Facteurs	Rôle supposé au niveau germinale
<b>Facteurs impliqués dans la prolifération, la différenciation et le métabolisme germinale</b>	
Activine	Stimule la prolifération des spermatogonies
Inhibine	Inhibe la prolifération des spermatogonies
<i>Transforming growth factors</i> (TGF- $\beta$ ) et <i>insulin growth factor-1</i> (IGF-1)	Pourraient intervenir dans les divisions et la différenciation germinale car leurs récepteurs ont été identifiés au niveau des cellules germinales. L'IGF-1 stimule la réplication de l'ADN des spermatogonies de truite [12]
Interleukine 1 $\alpha$ (IL1 $\alpha$ ) et interleukine 6 (IL6)	L'IL 1 $\alpha$ stimule, alors que l'IL 6 inhibe, la réplication de l'ADN méiotique et mitotique
Facteur Steel	Au cours du développement, ce facteur interviendrait dans le guidage des cellules germinales primordiales vers les crêtes génitales et dans la prolifération germinale
3 $\alpha$ -hydroxy-4-pregnen-20-one (3HP)	Stéroïde stimulant le développement des spermatocytes primaires
<b>Protéines de liaison et de transport</b>	
Transferrine et céruloplasmine	Respectivement, transport du fer et du cuivre
<i>Androgen-binding protein</i> (ABP)	Transport des androgènes
<i>Retinol-binding protein</i> (RBP)	Transporte le rétinol aux cellules méiotiques et post-méiotiques qui le transforment en acide rétinoïque
<i>Sulfated glycoprotein 1</i> (SGPI/prosaposine)	Transport de précurseurs de lipides et d'acides gras spécifiques
<i>Sulfated glycoprotein 2</i> (SGP2/clustérine)	Transport des lipides
$\alpha$ 2-macroglobuline	Transport de facteurs impliqués dans les divisions germinales
$\gamma$ -glutamyl transpeptidase ( $\gamma$ GTP)	Transport du glutathion
<b>Protéases et inhibiteurs des protéases</b>	
Activateurs du plasminogène (AP)	A certains stades du cycle de l'épithélium, les AP dégradent les jonctions inter-sertoliennes et les jonctions entre les cellules de Sertoli et les cellules germinales
<i>Cyclic protein 2</i> (CP2)/procathepsine L	Intervient probablement dans la libération des spermatozoïdes
Cystatine C	Inhibiteur de la cathepsine L
Collagénase de type IV et autres métalloprotéinases	Impliqués dans le remodelage permanent de l'épithélium séminifère
<b>Composants de la matrice extracellulaire (MEC)</b>	
Collagène I et IV, laminine et protéoglycanes	La MEC est indispensable à la polarisation des cellules de Sertoli, au stockage et à l'action de divers facteurs, dont les facteurs de croissance
<b>Métabolites énergétiques</b>	
Lactate et pyruvate	Indispensables aux cellules germinales qui ne peuvent pas métaboliser le glucose
<b>Agents antioxydants</b>	
Glutathion	Pourrait être transféré aux cellules germinales
<b>Constituants des complexes jonctionnels</b>	
Testines	Protéines des complexes jonctionnels
<b>Autres composants membranaires</b>	
$\gamma$ GTP	Voir ci-dessus
<i>Liver-regulating protein</i> (LRP)	Présent à la fois sur les cellules de Sertoli et les spermatocytes primaires et règle leur interaction

Toutes les références relatives à ce tableau sont indiquées dans deux revues bibliographiques précédentes [9, 19], sauf la référence [12] concernant les effets de l'IGF-1 sur les spermatogonies de truite.

(2) du stade de développement des cellules de Sertoli considérées, les cellules de Sertoli interagissant mieux avec les spermatozoïdes lorsqu'elles ont été prélevées chez des animaux pubères ; (3) du paramètre sertolien considéré ; (4) et de la présence ou de l'absence de la FSH dans les milieux de culture. Ces expériences *in vitro* ont également permis de démontrer que les effets des cellules germinales étaient relayés, soit par des molécules solubles présentes dans des milieux conditionnés par les spermatozoïdes pachytène et les spermatozoïdes ronds et dont la purification est en cours [18] ; soit par une molécule présente au niveau des membranes plasmiques des cellules de Sertoli, des spermatozoïdes et des jeunes spermatozoïdes, appelée LRP (Tableau 1) ; soit, enfin, par la phagocytose de matériel germinale par les cellules de Sertoli (corps résiduels par exemple). Ce dernier type de contrôle est très original. Les corps résiduels correspondent aux fragments cytoplasmiques qui se détachent des spermatozoïdes âgés au moment de la spermiation (stade VIII, chez le rat) et sont ensuite phagocytés par les cellules de Sertoli (stade VIII-IX chez le rat). Leur phagocytose induit probablement des changements fonctionnels des cellules de Sertoli. Ces changements pourraient influencer sur les processus de division et de différenciation des spermatogonies et des spermatozoïdes primaires. C'est ainsi que la phagocytose des corps résiduels active, *in vitro*, la production d'IL1 $\alpha$  sertolienne [20] ; celle-ci stimule la réplication de l'ADN de certaines spermatogonies et des spermatozoïdes préleptotène [21] et, par un mécanisme autocrine, active la production d'IL6, *via* la voie de l'acide arachidonique et, plus particulièrement, les lipoxigénases [22]. L'IL6 est alors capable, contrairement à l'IL1 $\alpha$ , d'inhiber la réplication de l'ADN spermatogonial et méiotique [23]. Un schéma récapitulatif de cette cascade de régulations est présenté sur la figure 5.

## Conclusion

Dans le testicule, la cellule de Sertoli occupe une position unique, au carrefour de tous les systèmes de régula-

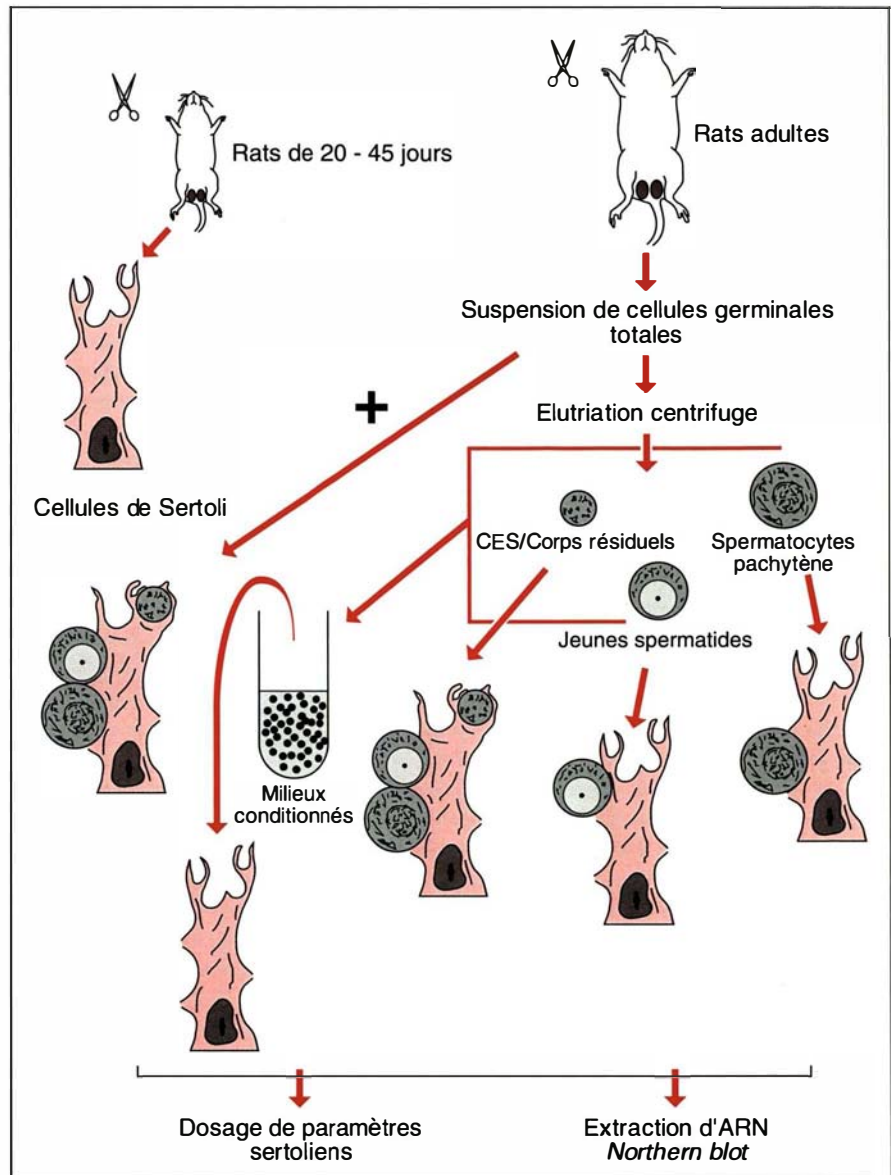


Figure 4. **Représentation schématique des protocoles d'étude *in vitro* des interactions cellules de Sertoli-cellules germinales.** Les cellules de Sertoli sont préparées par dissociation mécanique et enzymatique à partir de testicules de rats de 20 ou 45 jours, puis cultivées en monocouches (jour 0 de culture). Une suspension de cellules germinales totales est obtenue par dissociation mécanique et digestion trypsique de testicules de rats adultes. Cette suspension de cellules germinales peut être utilisée, soit directement en coculture avec les cellules de Sertoli (jour 3 de culture), soit permettre la préparation de suspensions cellulaires enrichies à 70-80 % en spermatozoïdes pachytène, jeunes spermatozoïdes et cytoplastes des spermatozoïdes allongés (corps résiduels/CES) par élutriation centrifuge. L'effet de ces populations enrichies de cellules est testé, soit directement en coculture avec les cellules de Sertoli (jour 3 de culture), soit par l'intermédiaire de leurs milieux conditionnés (jour 4 de culture). En fin d'incubation (jour 5 de culture), les milieux de culture sont recueillis et les ARN totaux sont extraits. Ces échantillons permettront la mesure de différents paramètres sertoliens et de leurs messagers, sous les différentes conditions expérimentales étudiées (pour exemple, voir [17]).

## RÉFÉRENCES

16. Sharpe RM. Regulation of spermatogenesis. In : Knobil E, Neill JD, eds. *The physiology of reproduction*, 2nd ed. New York : Raven Press, 1994 : 1363-434.

17. Pineau C, Sharpe RM, Saunders PTK, Gérard N, Jégou B. Regulation of Sertoli cell inhibin production and of inhibin  $\alpha$ -subunit mRNA levels by specific germ cell types. *Mol Cell Endocrinol* 1990 ; 72 : 13-22.

18. Pineau C, Syed V, Bardin CW, Jégou B, Cheng CY. Germ cell-conditioned medium contains multiple factors that modulate the secretion of testins, clusterin, and transferrin by Sertoli cells. *J Androl* 1993 ; 14 : 87-98.

19. Jégou B, Sharpe RM. Paracrine mechanisms in testicular control. In : de Kretser DM, ed. *The molecular biology of the male reproductive system*. New York : Academic Press, 1993 : 271-310.

20. Gérard N, Syed V, Jégou B. Lipopolysaccharide, latex beads and residual bodies are potent activators of Sertoli cell interleukin- $\alpha$  production. *Biochem Biophys Res Commun* 1992 ; 185 : 154-61.

21. Parvinen M, Söder O, Mali P, Frøysa B, Ritzén EM. *In vitro* stimulation of stage-specific deoxyribonucleic acid synthesis in rat seminiferous tubule segments by interleukin-1. *Endocrinology* 1991 ; 129 : 1614-20.

22. Syed V, Stéphan JP, Gérard N, Legrand A, Parvinen M, Bardin CW, Jégou B. Residual bodies activate Sertoli cell IL-1 $\alpha$  release which triggers IL-6 production by an autocrine mechanism, through the lipoxigenase pathway. 1995 (soumis).

23. Hakovirta H, Syed V, Jégou B, Parvinen M. Interleukin-6 as an inhibitor of meiotic DNA synthesis in the rat seminiferous epithelium. *Proceedings of the 8th European workshop on molecular and cellular endocrinology of the testis*. De Panne, Belgium, March 27-31, 1994 : 96 (abstr.).

24. Russell LD. Normal testicular structure and methods for evaluation under experimental and disruptive conditions. In : *Reproductive developmental toxicity of metals*. New York : Plenum Press, 1983 : 227-52.

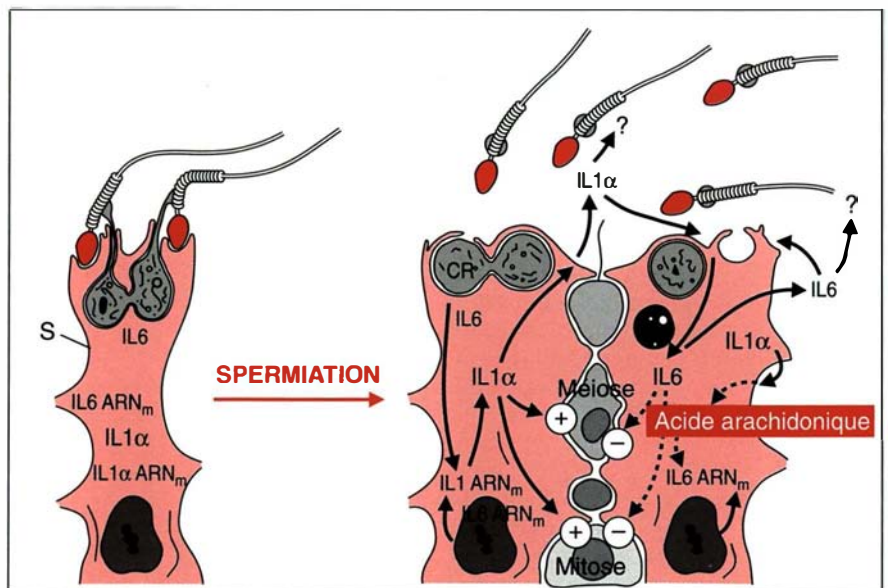


Figure 5. **Hypothèse concernant le rôle des corps résiduels (CR) dans la synchronisation du processus spermatogénétique.** Immédiatement après la spermiation, la phagocytose des corps résiduels par les cellules de Sertoli (S) induit la production d'IL1 $\alpha$  qui, par un mécanisme autocrine faisant intervenir la voie du métabolisme de l'acide arachidonique, induit à son tour la sécrétion d'IL6. L'IL1 $\alpha$  stimule (+) la réplication de l'ADN des spermatogonies (mitoses) et surtout celle de l'ADN des spermatocytes préleptotène (méiose), tandis que l'IL6 inhibe (-) cette réplication. Le rôle éventuel de ces cytokines sur les spermatozoïdes est inconnu (?).

tion humoraux et paracrines. Cette position lui permet de jouer un véritable rôle de « chef d'orchestre » de la spermatogénèse dans la mesure où elle reçoit, intègre et émet tous les signaux requis pour en assurer la coordination et donc le déroulement normal. Alors que la régulation humorale de cette cellule est relativement bien connue, sa régulation paracrine reste obscure, malgré les efforts consacrés par des générations de morphologistes et de biologistes. Cela s'explique par le fait que la composition cellulaire du testicule est très hétérogène et que les cellules composant l'épithélium séminifère forment un réseau anatomique et fonctionnel extrêmement intriqué et coordonné, et donc difficile d'accès à l'expérimentateur. L'efficacité de ce réseau de communication est telle que tout dysfonctionnement de l'un des types cellu-

laire le constituant se répercute inévitablement, en cascade, sur les autres types cellulaires. Cela, et le fait que le stock des spermatogonies souches est réduit, explique la très grande vulnérabilité de la fonction testiculaire aux différents facteurs naturels et artificiels de l'environnement et les importantes limites actuelles du traitement des dysfonctionnements de la spermatogénèse. Mieux comprendre la fonctionnelle de la cellule de Sertoli est essentiel pour mieux appréhender la physiologie testiculaire. De nouvelles avancées dans ce domaine sont aussi indispensables pour mieux comprendre l'étiologie des stérilités masculines et assurer le contrôle de la spermatogénèse dans tous ses aspects : induction et stimulation (maladies), protection (par exemple vis-à-vis des agents anticancéreux) et contraception ■



## Summary

### The Sertoli cell: update on the concept of nursing cell

The seminiferous epithelium is certainly one of the most complex tissues. Within this epithelium, the unique strategic position the Sertoli cell allows it to receive, integrate, and emit all the signals required for the spermatogenic process to or from the extratubular compartment (e.g., FSH, testosterone), the peritubular cells (e.g., P-Mod-S), and germ cells themselves. At all stages of sexual maturation, Sertoli cells and germ cells have developed a formidable set of communication devices involved in attachment, displacement, cell shaping, and cell-cell transfer of molecules and cellular materials. The location of Sertoli cells allows them to coordinate germ cell activity in both the transversal and the longitudinal axes of the seminiferous tubule. The Sertoli cell barrier and Sertoli cell products creates the physical and chemical

microenvironments required for the completion of each of the different steps of spermatogenesis. In addition to the production of the tubular fluid, the Sertoli cell secretes several molecules directly or indirectly implicated in germ cell control : proteins, peptides and steroid(s) involved in germ cell proliferation, differentiation and metabolism, transport/binding proteins, proteases, extracellular matrix components, energy metabolites, antiproteases, and various membrane components. Sertoli cell polarization results from the existence of Sertoli cell-Sertoli cell occluding junctions. The products required for the mitotic phase of spermatogenesis may principally be secreted basally, whereas those required for meiotic division, spermiogenesis, and sperm cells may preferentially be secreted apically. Changes in the

composition of the germ cell complement and in germ cell size and shape, as well as germ cell divisions and migration, profoundly affect Sertoli cell morphology and function. Plasma membrane molecules, germ cell soluble factors, and transfer of germ cell materials (e.g., residual bodies shed by late spermatids at the time of spermiation), are most probably the agents and mechanisms involved in germ cell regulation of Sertoli cell function. Progress is crucially needed for understanding the function and regulation of the Sertoli cell, given that the etiology of male infertility is still so poorly understood and that there is a great social demand for mastering all facets of spermatogenesis : induction and stimulation (pathologies), protection (e.g., against anticancer therapy), and contraception.