



Paris le 26 février 2007,

## Information presse

### Une clef de la fertilité masculine

Jusqu'à présent, seules des mutations du récepteur de l'hormone LH<sup>1</sup> permettaient d'expliquer une puberté précoce chez les garçons. Une équipe de l'Institut de génétique et biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC, CNRS / Inserm / Université de Strasbourg 1), en collaboration avec des chercheurs de l'Université de Dallas et de l'Université de Louvain, vient d'identifier un régulateur clef de la fertilité masculine : la protéine SHP<sup>2</sup>. Son implication majeure dans le contrôle de la synthèse de la testostérone et dans la différenciation des cellules germinales au sein des testicules de souris a ainsi été mise en évidence. Ces travaux publiés, dans la revue *Genes & Development*, suggèrent que les voies de signalisation contrôlées par SHP méritent d'être explorées chez les hommes présentant des troubles de la fertilité.

La puberté résulte de modifications endocriniennes programmées dès la différenciation sexuelle chez l'embryon et le fœtus. Elle se caractérise par des modifications anatomiques : maturation des caractères sexuels primaires (pénis, scrotum, testicules) et apparition des caractères sexuels secondaires (pilosité, mue de la voix, croissance...). Ces changements dépendent du fonctionnement du cerveau et notamment d'une glande neuroendocrinienne, l'hypophyse, qui sécrète deux hormones : la FSH<sup>3</sup> et la LH. Ces deux hormones agissent sur les testicules et provoquent la production de sperme ainsi que la sécrétion de la testostérone. Cette hormone est notamment responsable du développement des caractères sexuels secondaires chez les garçons. A l'heure actuelle, les mutations du récepteur de la LH sont les seules causes connues de puberté précoce chez les garçons, démontrant l'importance de cette voie de signalisation dans le contrôle du système endocrinien.

A l'Institut de génétique et biologie moléculaire et cellulaire, un nouvel acteur impliqué dans la maturation sexuelle chez les souris mâles, la protéine SHP, a été identifiée. Pour l'équipe de Johan Auwerx, il s'agissait de mieux comprendre le déclenchement de la synthèse de testostérone au niveau testiculaire, en étudiant le rôle de cette protéine.

Deux modèles de souris ont été considérés : le premier possédait cette protéine alors que le second n'en avait pas. Le résultat a été étonnant : les souris dépourvues de SHP sont capables de se reproduire environ une semaine plus tôt que les souris témoins. Une différence notable étant donnée qu'en règle générale les souris mâles sont sexuellement matures dès 7 à 8 semaines. De plus, les souris sans SHP, indépendamment d'une activité

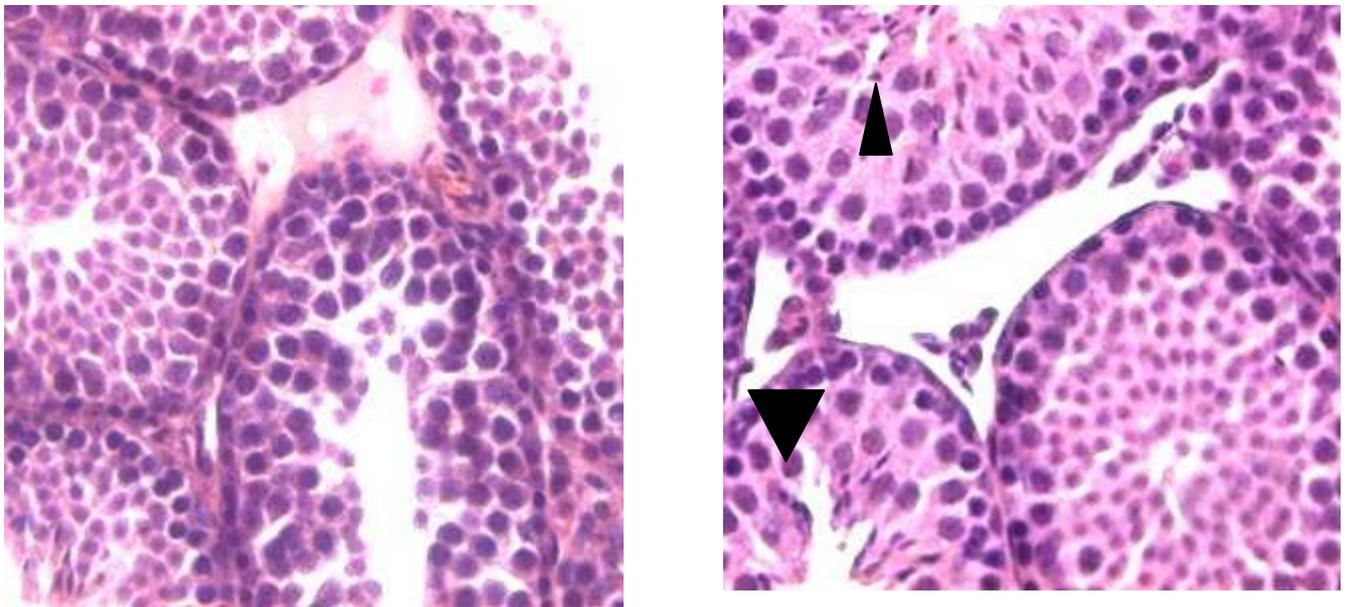
<sup>1</sup>La LH, hormone lutéinisante, stimule la sécrétion de testostérone par les cellules des testicules.

<sup>2</sup>SHP (small heterodimer partner) appartient à la famille des récepteurs nucléaires dont l'activité est modulable par des ligands agonistes ou antagonistes.

<sup>3</sup>La FSH, hormone folliculostimulante, entraîne la maturation des spermatozoïdes chez l'homme.

accrue de l'hypophyse, produisent davantage de testostérone précocement, entraînant une maturation prématurée des caractères sexuels primaires. En parallèle, la protéine SHP contrôle le *timing* de la différenciation des cellules germinales<sup>4</sup> en inhibant le métabolisme des acides rétinoïques<sup>5</sup> (voir figure).

Des études complémentaires sont indispensables pour comprendre l'ensemble des mécanismes impliqués dans la maturation sexuelle chez les garçons. Toutefois, ces résultats définissent d'ores et déjà un nouvel acteur impliqué dans le contrôle de la fertilité masculine. Aussi, des mutations de la protéine SHP pourrait être recherchées afin de mieux comprendre certaines pubertés précoces aux causes encore inconnues. Il faut également souligner que SHP, de par sa famille d'appartenance, est une cible thérapeutique potentielle grâce au développement de nouveaux ligands synthétiques. Ces travaux ouvrent donc de nouvelles perspectives de recherche en vue d'améliorer la production des spermatozoïdes chez les hommes présentant des troubles de fertilité.



Deux micrographies de testicule de 28 jours. Les souris possédant la protéine SHP ne montrent pas de cellules germinales différenciées (image de gauche), alors que les souris dépourvues de la protéine SHP montrent déjà des cellules germinales différenciées indiquées par les têtes de flèches, reconnaissables par leur aspect fusiforme et qui donneront naissance aux spermatozoïdes (image de droite). © David Volle / CNRS 2007 (cette image est disponible auprès de la photothèque du CNRS, 01 45 07 57 90, [phototheque@cnrs-bellevue.fr](mailto:phototheque@cnrs-bellevue.fr))

## Référence

**"The small heterodimer partner is a gonadal gatekeeper of sexual maturation in male mice."** David H. Volle<sup>1</sup>, Rajesha Duggavathi<sup>1</sup>, Benjamin C. Magnier<sup>1</sup>, Sander M. Houten<sup>1</sup>, Carolyn L. Cummins<sup>2</sup>, Jean-Marc A. Lobaccaro<sup>3</sup>, Guido Verhoeven<sup>4</sup>, Kristina Schoonjans<sup>1</sup> & Johan Auwerx<sup>1,5,6,7</sup>.

<sup>4</sup>Les cellules germinales regroupent les spermatozoïdes chez l'homme et les ovules chez la femme, produits respectivement par les testicules et les ovaires.

<sup>5</sup>Les rétinoïdes ou acides rétinoïques, substances dérivées de la vitamine A, interviennent dans toute une série d'événements pour l'édification d'un organe, pour la formation de la peau, du système nerveux et des cellules du sang. Au niveau testiculaire, ces molécules jouent un rôle important puisque des carences en vitamine A causent des troubles de la fertilité. Récemment, elles ont été identifiées comme des acteurs clés pour l'entrée en différenciation des cellules germinales.

*Genes & Development* (février 2007)

<sup>1</sup> Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), CNRS / INSERM / ULP, 67404 Illkirch, France;

<sup>2</sup> Department of Pharmacology and Howard Hughes Medical Institute, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas 75390-9050;

<sup>3</sup> Laboratoire de Physiologie Comparée et Endocrinologie Moléculaire, UMR CNRS 6547, 63177 Aubière, France;

<sup>4</sup> Laboratory for Experimental Medicine and Endocrinology, Katholieke Universiteit Leuven, B-3000 Leuven, Belgium;

<sup>5</sup> Institut Clinique de la Souris (ICS), 67404 Illkirch, France;

<sup>6</sup> Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée, 67000 Strasbourg, France.

**Contacts**

Contact chercheur

David Volle

T 03 88 65 34 18

[dvolle@igbmc.u-strasbg.fr](mailto:dvolle@igbmc.u-strasbg.fr)

**Contacts presse**

CNRS

Priscilla Dacher

T 01 44 96 46 06

[priscilla.dacher@cnrs-dir.fr](mailto:priscilla.dacher@cnrs-dir.fr)

Inserm

Priscille Rivière

T 01 44 23 60 97

[Presse@tolbiac.inserm.fr](mailto:Presse@tolbiac.inserm.fr)