

Sexe et croissance cellulaire, une étonnante association ?

La crête génitale, à l'origine des futures gonades mâles et femelles, se différencie à partir du mésonephros au 11^e jour de développement chez la souris. Trois événements cellulaires spécifiques du sexe mâle vont déclencher la différenciation du testicule (figure 1A) : la prolifération de l'épithélium coelomique bordant la face externe de la crête génitale, entre 11,3 et 12 jours de développement, la migration des cellules du mésonephros vers la gonade (11,3-16,5 jours) et la formation des cordons à l'intérieur du testicule. La prolifération de l'épithélium donne naissance aux cellules de Sertoli ainsi qu'à une partie des cellules interstitielles. Les cellules endothéliales vasculaires et les cellules péritubulaires (myoïdes) proviennent des cellules du mésonephros qui ont migré vers le testicule. La différenciation des cordons testiculaires commence dans l'embryon mâle de 12 jours par un regroupement des cellules de Sertoli et des cellules germinales primordiales qui aboutit à l'encerclement des cellules germinales. Les cordons ainsi formés isolent les cellules germinales mâles des cellules interstitielles et empêchent leur entrée en méiose [1]. Dès 13,5 jours de vie fœtale, le testicule a un volume double de celui de l'ovaire et présente une structure différenciée en cordons. Au contraire, dans l'ovaire, les cellules germinales ne sont pas enfermées par les cellules de soutien et entament dès 13,5 jours les premières divisions méiotiques [2]. Cette précocité du sexe mâle en matière de différenciation gonadique ainsi que la croissance plus rapide et plus importante des testicules par rapport aux ovaires sont des constantes observées chez la plupart des vertébrés. Elles sont à l'origine de très nombreuses théories sur le déterminisme des sexes. Cependant aucun mécanisme moléculaire

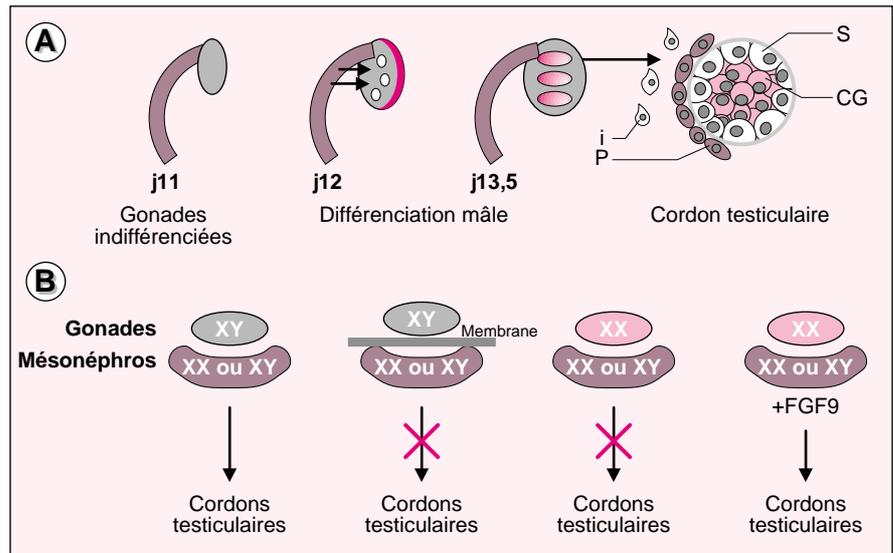


Figure 1. Différenciation de la gonade mâle: rôle du FGF9. **A.** Chez la souris, à 11 jours de gestation, les gonades mâles et femelles sont encore indifférenciées. Entre 11,5 et 13,5 jours, la différenciation testiculaire va s'effectuer par la réalisation de trois événements: (1) la prolifération de l'épithélium coelomique (rouge); (2) la migration de cellules du mésonephros (bistre) dans le testicule (flèches); et (3) l'organisation de cordons testiculaires. Le détail d'un cordon testiculaire à 13,5 jours montre les cellules de Sertoli (S) surmontant les cellules germinales (CG) à l'intérieur des cordons. La lame basale (ligne grise) et les cellules péritubulaires myoïdes (P) entourent le cordon. Parmi les cellules interstitielles (i), se trouvent les cellules de Leydig sécrétant les hormones mâles (androgènes). **B.** Culture organotypique de crêtes urogénitales après dissociation et ré-association des gonades issues d'animaux sauvages et des mésonephros (bistre) provenant de lignées transgéniques pour le gène β -galactosidase ROSA 86. La gonade XY induit la migration des cellules du mésonephros qui se traduit par un marquage bistre dessinant les cordons à l'intérieur de la gonade. Le blocage du facteur diffusible produit par la gonade mâle est réalisé par une membrane de 0,1 μ m d'épaisseur, et a pour conséquence l'absence de migration des cellules du mésonephros et de formation des cordons testiculaires. Dans la gonade femelle, il n'y a pas de migration. Lorsqu'on ajoute du facteur FGF9 à la culture, les cellules mésonephrotiques envahissent la gonade XX et forment des cordons.

pouvant rendre compte de cette différence n'était encore connu. Dans les années 90, il a été montré que le facteur génétique responsable du déclenchement de la différenciation testiculaire chez la plupart des mâles de mammifères était le gène *SRY* localisé sur le chromosome Y

([3] et *m/s* 1998, n° 8-9, p. 977). *Sry* est exprimé dans le testicule de souris entre 10,5 et 12,5 jours de développement. La délétion de ce gène entraîne l'apparition d'un phénotype femelle chez des individus XY tandis que l'addition d'un transgène contenant *Sry* produit des mâles XX [4].

Récemment, il a été démontré que l'expression du gène Sry est essentielle pour augmenter la prolifération cellulaire dans la crête génitale mâle et induire la migration des cellules du mésonephros vers le testicule [5, 6]. Malgré son identification il y a maintenant plus de 10 ans, les cibles du facteur Sry n'ont toujours pas été identifiées. Un des candidats potentiel est le facteur de transcription SOX9 exprimé très précocement dans les cellules de Sertoli et durant toute la vie, qui participe à l'activation transcriptionnelle de l'hormone anti-Müllérienne chez le mâle. D'élégantes expériences de dissociation/ré-association de crêtes urogénitales ont montré en combinant des mésonephros de souris ROSA26, transgéniques pour le gène β -galactosidase, et des gonades XX ou XY de souris sauvages que les cellules du mésonephros quel que soit leur sexe génétique migrent vers la gonade XY (qui consécutivement différencie des cordons) et non dans la gonade XX [7, 8] (figure 1B). Il existe donc dans la gonade mâle, un facteur diffusible capable d'induire spécifiquement cette migration. L'inactivation du gène *fibroblast growth factor 9* (*Fgf9*) chez la souris montre que le FGF9 semble être ce facteur responsable des premiers événements cellulaires de la différenciation testiculaire [9]. Dans les gonades mâles des souris *Fgf9*^{-/-}, la prolifération cellulaire sous l'épithélium cœlomique est réduite et le nombre de cellules de Sertoli et de cellules interstitielles présentes à 12,5 jours est beaucoup plus faible que dans les gonades contrôles XY. Cette observation, associée au fait

que le *Fgf9* soit exprimé entre 11,5 et 12,5 jours spécifiquement dans la gonade mâle suggère que ce facteur intervient directement sur la prolifération du mésenchyme. En outre, l'ajout de FGF9 recombinant dans les cultures de crêtes urogénitales provoque la migration des cellules du mésonephros dans des gonades XX de 11,5 jours (figure 1B). Ceci suggère que le FGF9 puisse agir par chimiotactisme sur les cellules du mésonephros. Quand cette migration du mésonephros est artificiellement induite dans des gonades femelles, celles-ci développent alors des cordons testiculaires et on observe une augmentation de l'expression de Sox9. Inversement, si l'on empêche physiquement cette migration vers des gonades XY la formation des cordons testiculaires est inhibée (figure 1B). C'est donc probablement cette absence de prolifération de l'épithélium cœlomique et de migration des cellules du mésonephros qui est la cause de l'inversion sexuelle observée chez les souris XY *Fgf9*^{-/-}. Il en ressort que le FGF9 contrôle plusieurs événements cellulaires dépendant de Sry, dont la multiplication et la migration, qui sont responsables de l'augmentation de taille de la gonade mâle par rapport à la gonade femelle. Ce facteur de croissance pourrait donc être un des gènes cibles de Sry chez la plupart des mammifères et le remplacer dans les organismes dans lesquels celui-ci n'est pas retrouvé. En effet, contrairement à Sry, *Fgf9* est extrêmement conservé au cours de l'évolution. Ainsi, la voie de signalisation associée aux FGF et à leurs récepteurs pour-

rait participer au déterminisme du sexe en induisant la différenciation mâle. L'avenir nous dira très certainement si cette voie est responsable de certains phénotypes d'inversion sexuelle de type femmes XY observés dans l'espèce humaine et dont l'étiologie génétique reste inconnue.

1. Magre S, Jost A. Sertoli cells and testicular differentiation in the rat fetus. *J Electron Microscop Tech* 1991; 19: 172-88.
2. McLaren A, Southee D. Entry of mouse embryonic germ cells into meiosis. *Dev Biol* 1997; 187: 107-13.
3. Koopman P. Sry and Sox9:mammalian testis-determining genes. *Cell Mol Life Sci* 1999; 55: 839-56.
4. Koopman P, Gubbay J, Vivian N, Goodfellow P, Lovell-Badge R. Male development of chromosomally female mice transgenic for Sry. *Nature* 1991; 351: 117-21.
5. Capel B, Albrecht KH, Washburn LL, Eicher EM. Migration of mesonephric cells into the mammalian gonad depends on Sry. *Mech Dev* 1999; 84: 127-31.
6. Schmahl J, Eicher EM, Washburn LL, Capel B. Sry induced cell proliferation in the mouse gonad. *Development* 2000; 127: 65-73.
7. Tilman C, Capel B. Mesonephric cell migration induces testis cord formation and Sertoli cell differentiation in the mammalian gonad. *Development* 1999; 126: 2883-90.
8. Martineau J, Nordqvist K, Tilmann C, Lovell-Badge R, Capel B. Male-specific cell migration into the developing gonad. *Curr Biol* 1997; 7: 958-68.
9. Colvin JS, Green RP, Schmal J, Capel B, Ornitz DM. Male-to-female sex reversal in mice lacking fibroblast growth factor 9. *Cell* 2001; 104: 875-89.

Corinne Cotinot

Unité de biologie du développement et biotechnologies, Inra-Bâtiment biotechnologies, 78352 Jouy-en-Josas, France.