

**TRANSFERT TESTICULAIRE DE CELLULES SOUCHES DE LA LIGNÉE MALE CHEZ LA SOURIS : VERS UN NOUVEAU TYPE DE THÉRAPIE GÉNÉRIQUE GERMINALE ?**

Ralph L., Brinster, de Philadelphie (PA, USA), l'un des pères de la transgénèse, décrit maintenant dans deux articles des Proceedings of The National Academy of Sciences of USA (novembre 1994) le transfert testiculaire de cellules souches germinales mâles. La couche basale des tubes séminifères du testicule contient des cellules diploïdes potentiellement omnipotentes, dénommées spermatogonies de type A. Ce sont là de véritables cellules souches capables d'autorenouvellement. De telles cellules peuvent être isolées de testicules de souris mâles impubères et injectées dans les testicules de receveurs stériles, soit des mutants w/w, soit des animaux traités par un antiméiotique stérilisant, le misulban. Les souris w/w sont déficientes en récepteur c-Kit, cible du facteur de croissance SCF (stem cell factor, encore appelé Steel factor, m/s n° 10, vol. 6, p. 1016). Une spermatogénèse complète peut être ainsi rétablie chez les receveurs stériles [1], aboutissant à la fécondation de femelles par des spermatozoïdes du donneur [2]. Ces résultats laissent entrevoir des possibilités nombreuses, expérimentales et appliquées. Expérimentalement, il pourrait être possible d'étudier la spermatogénèse par transfert de cellules souches de la lignée germinale mâle préalablement modifiées par inactivation ou par transfert de gènes. Naturellement, de telles expériences nécessiteront le développement d'un bon système de culture de ces cellules, permettant de les multiplier sans leur faire perdre leur omnipotence. Si une recombinaison homologue pouvait facilement être pratiquée sur de telles cellules, cela permettrait un transfert direct de la mutation dans la lignée germinale, sans passer par la phase des chimères obtenues par les méthodes classiques de recombinaison homologue dans les cellules ES [3]. En agriculture, il pourrait être intéressant de repeupler les testicules de mâles de moindre valeur par des spermatogonies de reproducteurs génétiquement privilégiés. De même, le transfert de spermatogonies transgéniques dans les testicules de reproducteurs pourrait permettre l'obtention rapide d'une abondante descendance d'animaux transgéniques. Enfin, on ne peut

pas ne pas penser à une utilisation en thérapie génique germinale chez l'homme. D'ailleurs, R.L. Brinster y pensait en rédigeant les revendications de sa demande de brevet déposée il y a quelques mois devant l'Office Européen des Brevets, puisqu'il l'indiquait en fait spécifiquement. L'idée serait de prélever des spermatogonies d'un géniteur transmettant un gène délétère et de modifier ces cellules, au mieux par recombinaison homologue réparatrice, avant de les réinjecter dans les testicules stérilisés entre temps par un procédé quelconque. Cela est encore de la science-fiction puisqu'il n'est pas sûr que l'on puisse aisément cultiver ces cellules et les obtenir en un bon état fonctionnel à partir d'un donneur adulte, ce qui serait une situation vraisemblable dans une perspective de thérapie génique germinale. Néanmoins, il ne fait aucun doute que là réside bien une des stratégies que désire mettre en œuvre l'équipe de Brinster [4]. Un autre programme, moins dérangeant et peut-être de réalisation moins lointaine, serait de prélever des spermatogonies à des malades devant subir des traitements stérilisants (chimiothérapie, radiothérapie) et à leur retransplanter après la fin du traitement. Nous n'avons probablement pas épuisé toutes les possibilités d'une technique peut-être appelée à s'inscrire au cœur des méthodes de l'embryologie moderne... et à poser bien des questions éthiques.

A.K.

[1. Brinster RL, Zimmermann JW. Spermatogenesis following male germ-cell transplantation. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 11298-302.]

[2. Brinster RL, Avarbock MR. Germline transmission of donor haplotype following spermatogonial transplantation. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 11303-7.]

[3. Babinet C. Les cellules souches embryonnaires de souris : une voie privilégiée de transformation génétique à l'échelle de l'animal. médecine/sciences 1992; 8: 268-75.]

[4. Dym M. Spermatogonial stem cells of the testis. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 11287-9.]