HAL open science

Les effets des polluants sur les cellules souches germinales humaines

Pierre Fouchet

To cite this version:

Pierre Fouchet. Les effets des polluants sur les cellules souches germinales humaines. Les cahiers de la Recherche : Santé, Environnement, Travail, 2018, Cancer et environnement, 12, pp.27-28. anses-01926945

HAL Id: anses-01926945

https://anses.hal.science/anses-01926945v1

Submitted on 19 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Les effets des polluants sur les cellules souches germinales humaines

Évaluation du risque génotoxique dans les cellules souches germinales mâles humaines

Pierre FOUCHET, CEA, IRCM/LRTS, Fontenay-aux-Roses

Jean-Philippe Wolf, CECOS, Service de biologie de la reproduction, Hôpital Cochin, Paris

Étude de faisabilité en cours depuis 2016 – Financement : 50.000 € (Itmo Cancer) – Contact : pierre.fouchet@cea.fr

Mots-clés : homme, reproduction, génome, exposition, polluant, produit chimique, cancer, testicule, homéostasie, hérédité, contamination, génotoxicité, cellule souche, lignée germinale, cellule germinale, spermatozoïde, mutation, spermatogenèse, perturbateur endocrinien

De nombreuses études décrivent sur les modèles animaux, des effets transgénérationnels, après une exposition chronique des parents à certains polluants présents dans l'environnement. Il ne s'agit donc plus de prendre uniquement en compte les effets de ces polluants sur sa propre santé, mais aussi sur celle de ses enfants, voire sur les générations suivantes.

Ces effets transgénérationnels ont déjà été observés pour des substances chimiques (ex. méthoxychlore, bisphénol A, dioxine), même si certaines données restent controversées, et les mécanismes responsables de ces effets sont encore mal définis. Des lésions (épi)génétiques peuvent en effet être générées après exposition de la lignée germinale, puis être transmises à travers les générations. Leur accumulation dans les cellules germinales des parents pourrait conduire à une prédisposition des descendants à des maladies d'origine multifactorielle (ex. maladies pédiatriques, prédisposition au cancer). La fumée de cigarette, par exemple, est considérée comme un agent mutagène des cellules germinales[78] et des altérations transgénérationnelles du génome humain ont été décrites après exposition du père. Des liens de causalité entre le tabagisme du père et les cancers chez l'enfant ont ainsi été soulignés par le CIRC en 2009.

Les cellules souches germinales

La spermatogenèse est le processus de différenciation continu chez l'adulte mâle, qui aboutit à la production des spermatozoïdes. Ce processus se développe à partir d'un nombre restreint de cellules : les celules souches germinales (CSGs). Ces cellules sont responsables de l'homéostasie des tissus en renouvellement continu, mais aussi de la regénération après lésion tissulaire. Elles se multiplient, soit pour s'autorenouveler et maintenir leur stock, soit pour entrer en différenciation et aboutir à la production de spermatozoïdes.

Les CSGs sont très sensibles aux agents génotoxiques. Les effets secondaires des traitements par chimiothérapie et radiothérapie chez les patients adultes ou les enfants atteints de cancer illustrent par exemple, cette sensibilité. Un des effets secondaires les plus importants des traitements est l'atteinte du stock de CSGs, entraînant de graves problèmes d'infertilité après guérison.

Un certain nombre d'études dans le modèle murin souligne la possibilité d'une mutation accrue des CSGs, suite à une exposition des pères à des polluants environnementaux et la transmission des mutations aux descendants. Mais, les effets sur le lignage germinal semblent variables en fonction des composés, voire contradictoires selon les tests, les modèles utilisés. Certains travaux soulignent également la difficulté d'évaluer le risque sur la reproduction humaine à partir des données expérimentales sur l'animal, et par conséquent l'élaboration de normes afin de prévenir ce risque. Ainsi, des études récentes sur l'effet des phtalates sur le testicule fœtal montrent des discordances

[78] Agent inducteur de dommages ADN et de mutations dans le lignage germinal.

importantes en fonction des espèces étudiées (ex. rat, souris, homme).

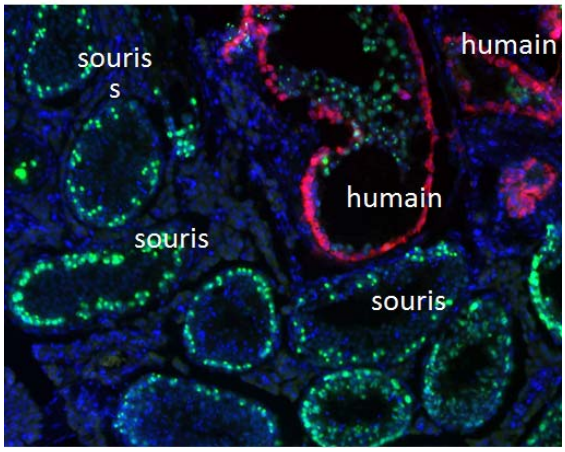

Illustration 9 : Greffon humain 6 mois après xénogreffe de la biopsie testiculaire dans un testicule de souris immunodéficiente présentant des tubules avec une différenciation jusqu'au stade méiotique[79] (Auteurs : Bruno Lassalle – Pierre Fouchet)

Le projet de recherche : GERMRISKTOX

L'absence de test génétique *in vitro* sur la lignée germinale humaine et le manque de preuves épidémiologiques claires ne permettent pas de conclure sur le risque héréditaire de certains toxiques chez l'homme. Afin d'apporter des solutions pour l'évaluation du risque toxicologique et mutagène sur la lignée germinale mâle du testicule humain, le développement de nouvelles technologies en reproduction humain est donc nécessaire.

L'objectif principal de cette étude de faisabilité est de développer un modèle expérimental permettant l'étude du risque toxicologique et génétique *in vitro* et *in vivo* des CSGs mâles humaines chez l'adulte.

Méthodologie

Ce projet a pour ambition :

1. D'élaborer un système *in vitro* de culture des CSGs humaines afin de les amplifier et de pouvoir tester leur intégrité génétique et fonctionnelle en présence d'agents toxiques ;
2. De créer un modèle *in vivo* de contamination par la xénogreffe de tissus testiculaire humain adulte dans des testicules de souris immunodéficientes ;

Premiers résultats

Ce projet a contribué à la caractérisation des CSGs humaines chez l'adulte, qui est une étape préalable indispensable à la mise en œuvre de tests toxicologiques sur les CSGs. La combinaison de quatre marqueurs cellulaires nous a permis de définir le phénotype d'une population de spermatogonies immatures enrichie en CSGs. Différents protocoles de culture ont été testés, notamment sur un support de gélatine, permettant de maintenir les CSGs, purifiées selon les critères précédement définis, à court terme sur une période de 2 à 3 semaines. Cependant, ces protocoles de culture ne permettent pas l'amplification des CSGs. L'analyse transcriptomique de la population enrichie en CSGs a permis de définir des voies de signalisation cellulaires préférentiellement exprimées dans cette population. Ces données devraient nous aider à définir des protocoles de culture plus efficaces. Concernant le modèle de xénotransplantation de fragments testiculaires humains dans le testicule de souris immunodéficientes, les greffons humains présentent une bonne conservation de leur structure 3 mois à 6 mois après greffe, même si une dégénéresence du tissu est observée au centre du greffon.

Nous poursuivons ces études afin d'améliorer la qualité des greffons notamment par l'injection d'hormones humaines à la souris receveuse.

[79] Bleu: noyau, rouge: marqueur MAGE4 des spermatogonies humaines, vert : marquage γH2AX des ces cellules méiotiques.