



HAL
open science

Implication de la signalisation de l'acide rétinoïque (ATRA) et de DMRT1 dans le devenir des cellules germinales mâles et femelles chez le lapin

Iris Barka, Emilie Dujardin, Aurélie Dewaele, Marjolaine André, Béatrice Mandon-Pepin, Maëlle Pannetier, Geneviève Jolivet, Eric Pailhoux

► To cite this version:

Iris Barka, Emilie Dujardin, Aurélie Dewaele, Marjolaine André, Béatrice Mandon-Pepin, et al.. Implication de la signalisation de l'acide rétinoïque (ATRA) et de DMRT1 dans le devenir des cellules germinales mâles et femelles chez le lapin. JOURNEES REPROSCIENCES 2023, May 2023, PARIS, France. hal-04129764

HAL Id: hal-04129764

<https://hal.science/hal-04129764>

Submitted on 15 Jun 2023

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.

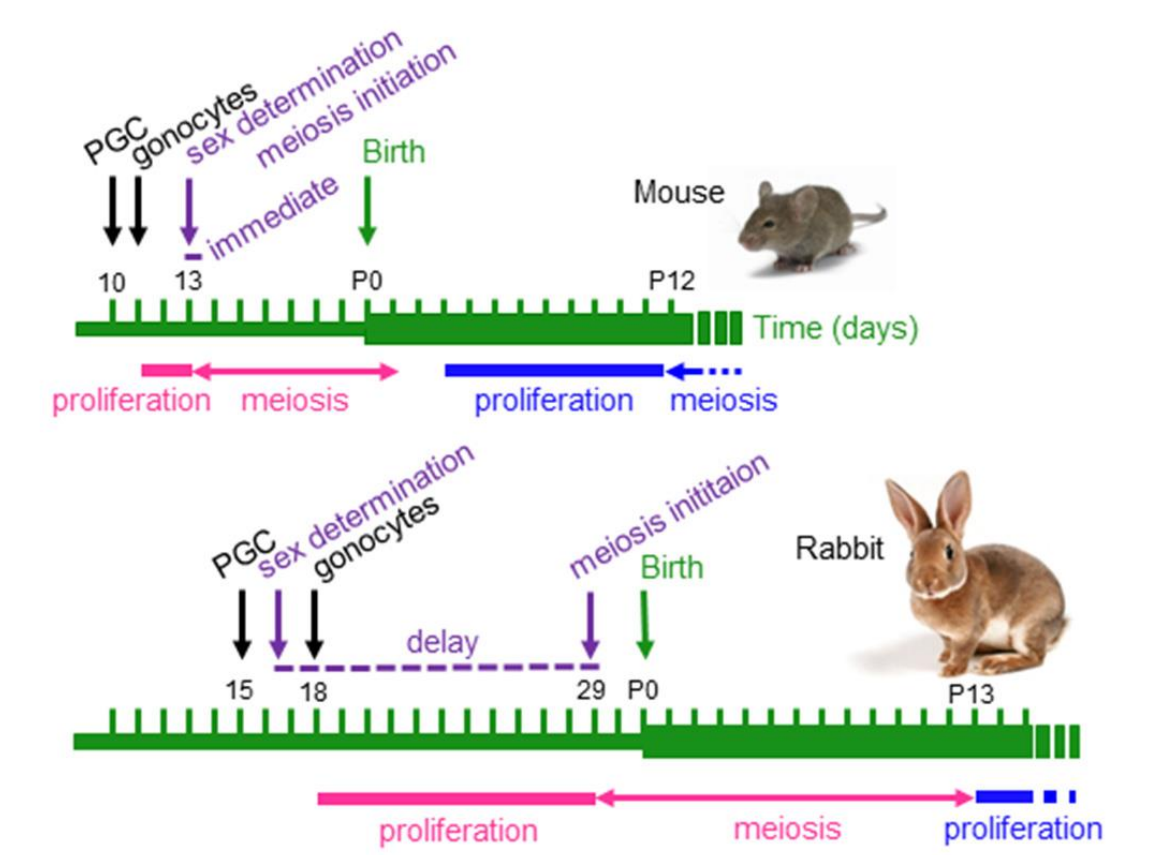
Implication de la signalisation de l'acide rétinoïque (ATRA) et de *DMRT1* dans le devenir des cellules germinales mâles et femelles chez le lapin

Iris Barka^{1,2*}, Emilie Dujardin^{1,2*}, Aurélie Dewaele^{1,2}, Marjolaine André^{1,2}, Béatrice Mandon-Pépin^{1,2}, Maëlle Pannetier^{1,2}, Geneviève Jolivet^{1,2} & Eric Pailhoux^{1,2}

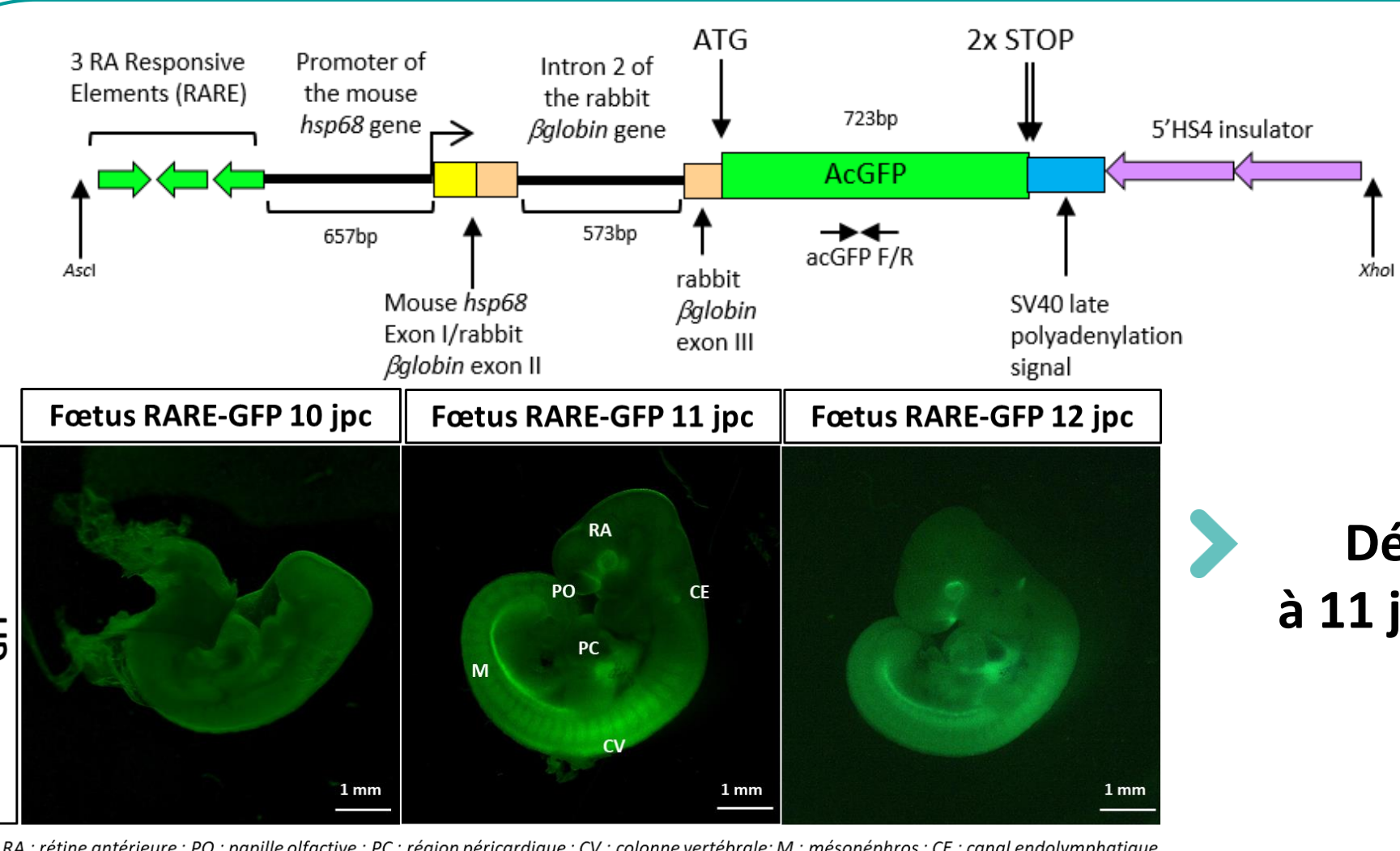


Introduction

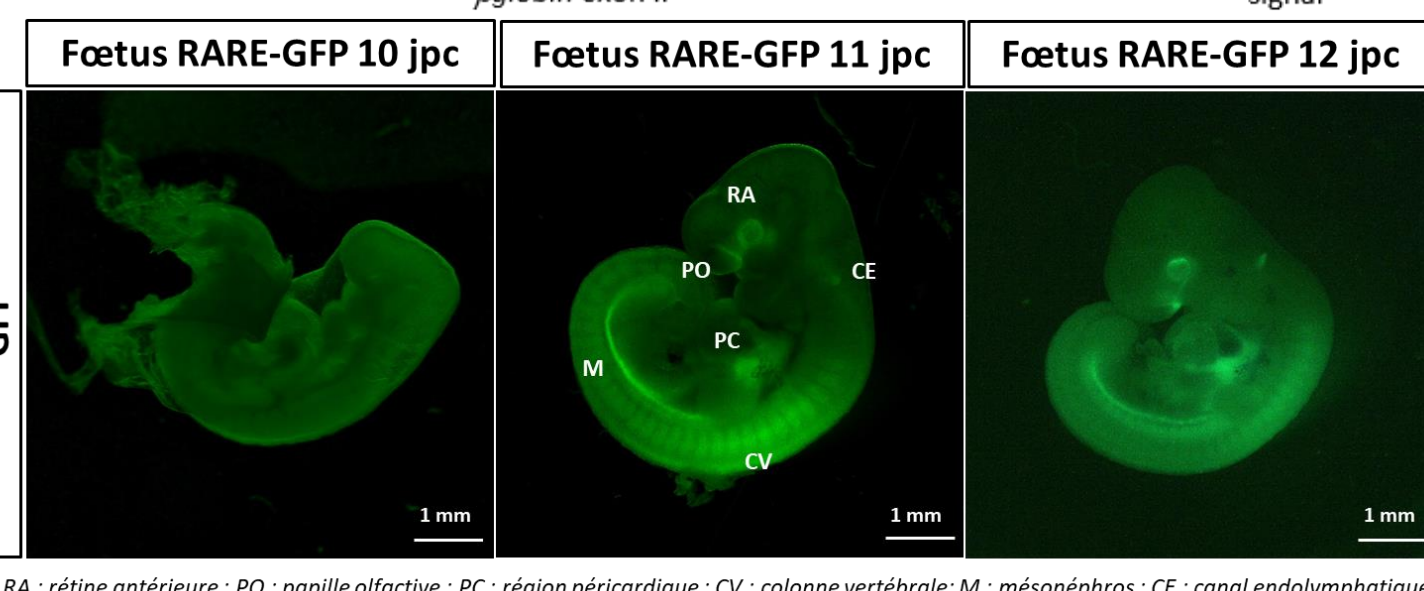
L'acide rétinoïque (ATRA), un métabolite de la vitamine A, joue un rôle important dans la différenciation cellulaire depuis les premiers stades du développement de l'embryon vertébré jusqu'à l'âge adulte. Dans les cellules germinales, l'action de l'acide rétinoïque est controversée. Il a été proposé que l'acide rétinoïque joue un rôle clé dans la méiose, en agissant en tant que « meiosis inducing substance » (MIS) dans les gonades mâles et femelles. Ce concept a été remis en question après que des études ont montré que les cellules germinales chez la femelle initient et progressent en méiose, même lorsque la voie de signalisation de l'ATRA est perturbée. Chez les mâles, l'acide rétinoïque joue un rôle essentiel dans la différenciation précoce des spermatogonies. En effet, il a été décrit que l'absence des enzymes de synthèse de l'ATRA empêche la différenciation des spermatogonies de type B. Chez la souris, le délai entre le moment de la détermination du sexe et le moment de l'initiation de la méiose chez la femelle est très court (moins d'un jour), faisant de la souris une espèce à méiose "immédiate". Chez le lapin, le délai entre la détermination du sexe et la méiose des cellules germinales est d'environ 10 jours, ce qui fait du lapin une espèce présentant une méiose "retardée", comme chez l'homme. La majorité des études précédentes ayant été réalisées sur le modèle murin, notre laboratoire a généré un modèle de lapin transgénique exprimant un gène transcriptionnel recombinant sensible à l'ATRA, y compris le gène rapporteur de la protéine fluorescente verte (GFP) : **modèle de lapin RARE-GFP**. Ce modèle nous permet de suivre la signalisation de l'ATRA à différents stades de développement et de mieux comprendre son rôle dans les cellules germinales des deux sexes.



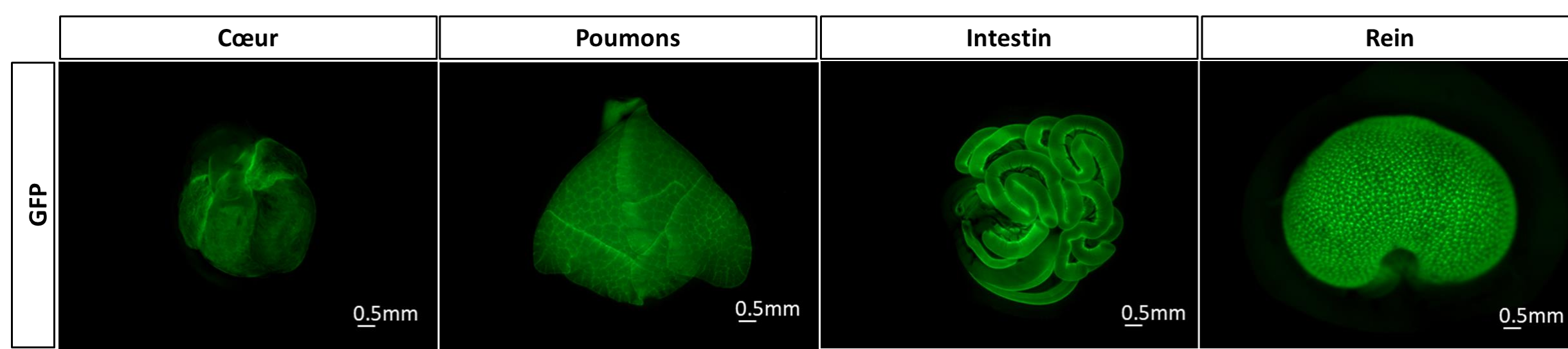
Description du modèle de lapin RARE-GFP



Modèle de lapin transgénique RARE-GFP : Une construction génétique a été conçue pour suivre la signalisation de l'acide rétinoïque dans les cellules germinales du lapin. Les éléments de réponse à l'ATRA ont été placés en amont du gène rapporteur GFP, dont l'expression est pilotée par le promoteur du gène *Hsp68*. Ainsi, lorsque les cellules répondent à la voie de signalisation de l'ATRA, elles expriment la protéine fluorescente verte.

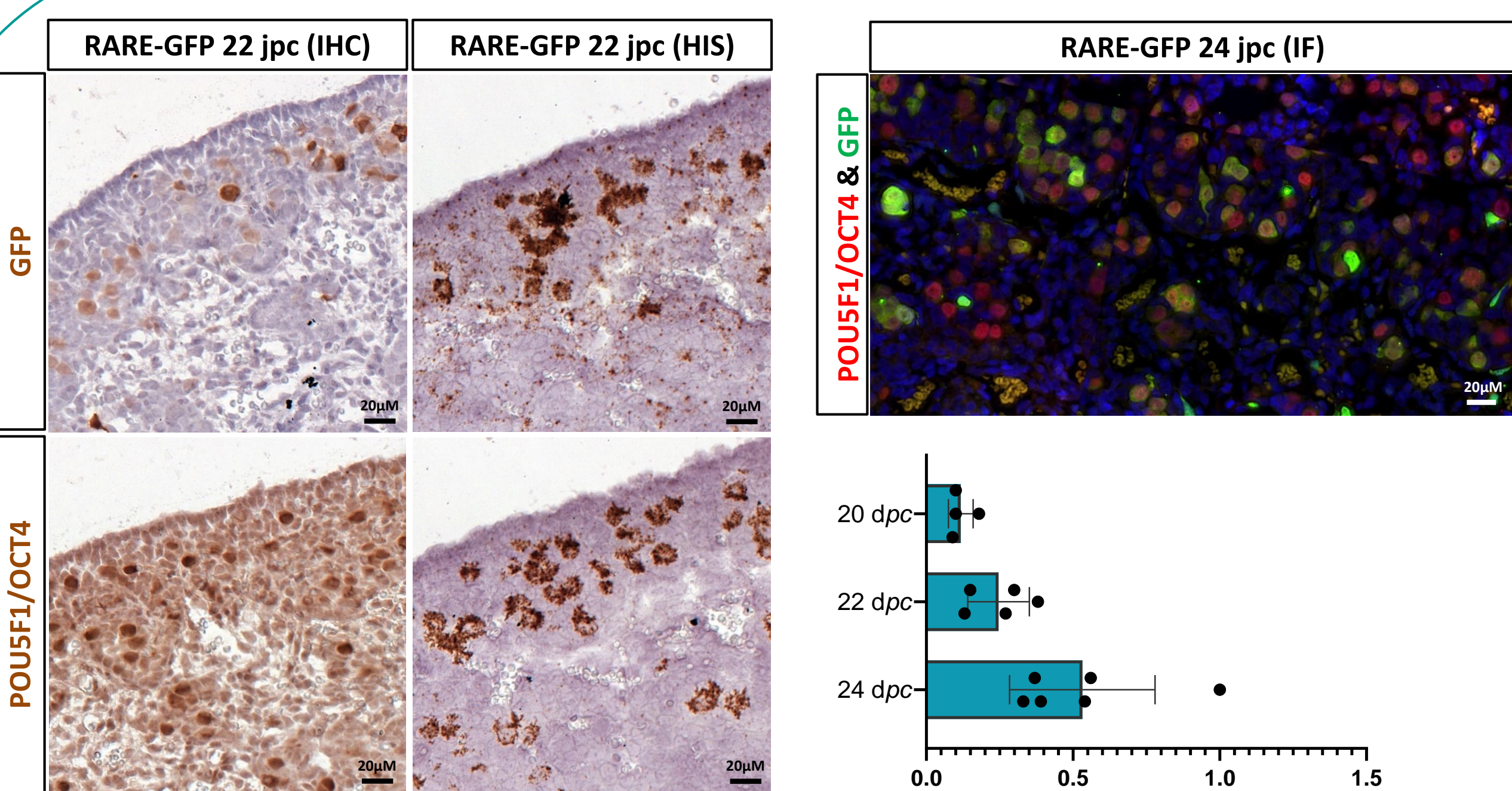


Détection de la GFP à 11 jpc chez les fœtus de lapin



Expression de la GFP dans divers organes à 22 jpc

Signalisation de l'ATRA dans les cellules germinales femelles

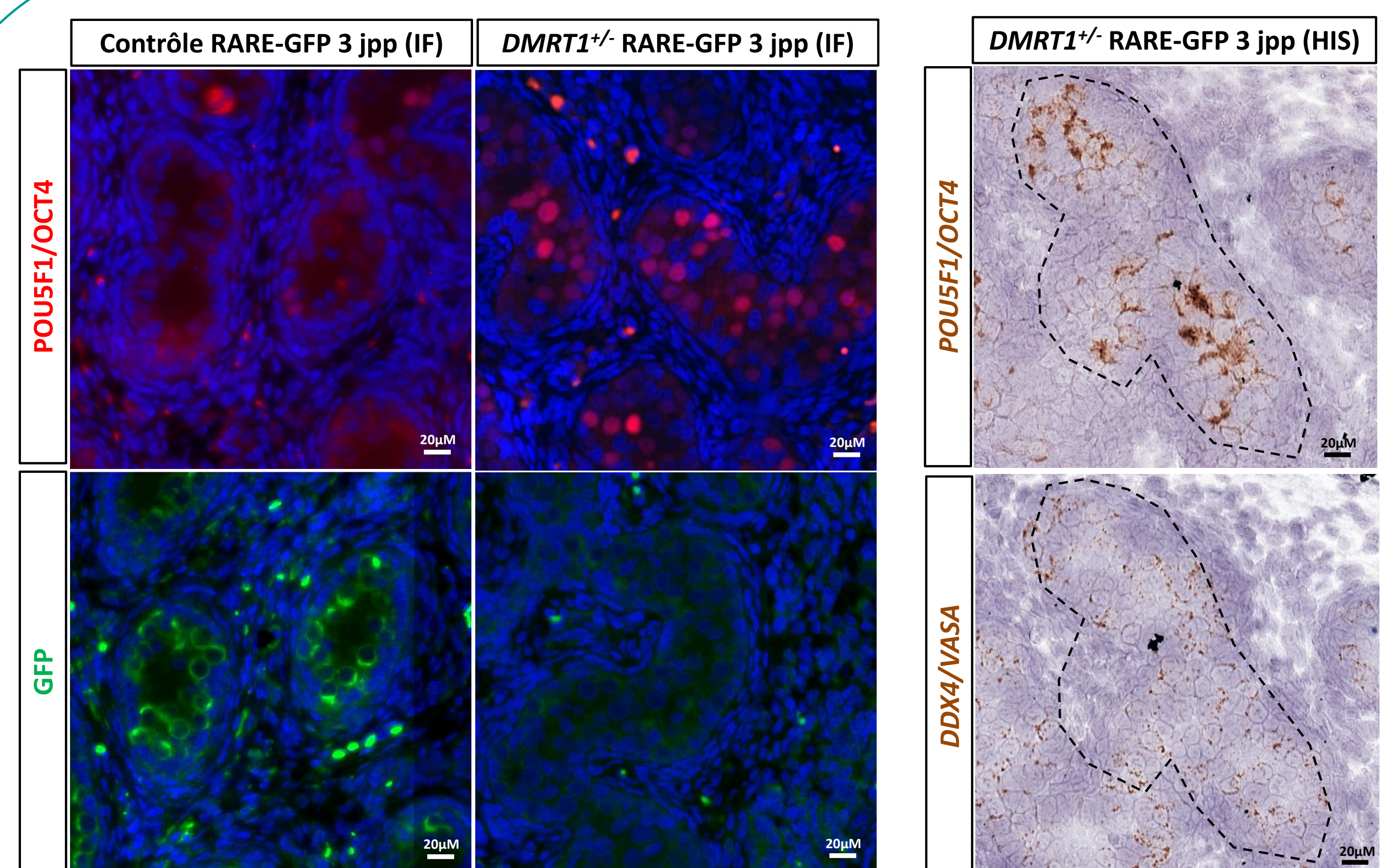


La signalisation de l'acide rétinoïque commence entre 20 et 22 jpc dans les cellules germinales femelles :

- Détection de la GFP dans les cellules germinales à 22 jpc ;
- Co-expression d'OCT4 et de la GFP à 24 jpc dans la majorité des cellules germinales ;
- Le niveau d'expression de la GFP augmente entre 20 et 24 jpc.

➤ La signalisation de l'acide rétinoïque commence plus de 10 jours avant la méiose dans les cellules germinales femelles de lapin.

Signalisation de l'ATRA dans les cellules germinales mâles



- **Retard de différenciation des cellules germinales chez les lapins *DMRT1*^{-/-}** : Maintien de la pluripotence avec la présence d'OCT4 à 3 jpp ;
- **Retard de la signalisation de l'ATRA chez les lapins *DMRT1*^{-/-}** : Perte d'expression de la GFP à 3 jpp.

➤ Lien entre la perte de pluripotence des cellules germinales et la signalisation de l'ATRA dans les cellules germinales mâles de lapin.

Perspectives

- Culture d'ovaires fœtaux en présence ou en l'absence d'antagonistes des récepteurs de l'ATRA → cibles de l'ATRA à ces stades ?
- Tri cellulaire à partir d'ovaires fœtaux à 22 jpc en utilisant notre modèle de lapin OCT4-GFP VASA-TOMATO et comparaison avec les cellules germinales RARE-GFP → cibles de l'ATRA à ces stades ?
- Etude du phénotype testiculaire des lapins *DMRT1*^{-/-} pendant la puberté → comprendre l'infertilité secondaire chez les mâles hétérozygotes.

