

Toujours surprenantes, les nouvelles découvertes !

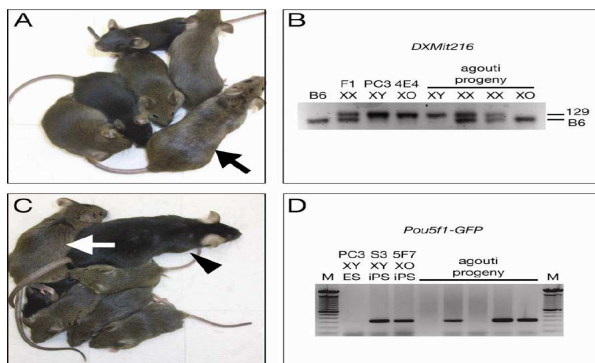
Des souris nées de deux pères... enfin presque

Des souriceaux mâles et femelles issus d'une manipulation compliquée portent le matériel génétique de deux pères. En fait, il faut trois mâles, dont un embryon, et trois femelles, dont une mère porteuse... Des applications sont imaginables, mais à long terme, dans le domaine de l'élevage mais aussi, chez les humains, dans celui de la procréation assistée et, peut-être, pour les couples homosexuels...

Depuis plusieurs années, des biologistes cherchent à obtenir des gamètes (les cellules sexuelles, donc des spermatozoïdes ou des ovules) à partir de cellules souches. En 2008, Karim Nayernia, de l'université de Newcastle, affirmait avoir créé des gamètes mâles à partir de cellules souches issues de femelles. Mais il n'avait pas obtenu de fécondation à partir de ces cellules mâles, qui n'étaient pas devenues de vrais spermatozoïdes.

Au M.D. Anderson Cancer Center, l'équipe menée par Richard R. Behringer y est parvenue et a même obtenu la séquence complète jusqu'à la naissance de souriceaux qui ont effectivement deux papas. La recette n'est pas simple. Prenez d'abord un embryon mâle (de 13,5 jours), que nous appellerons Père 1. Sacrifiez-le et prélevez quelques fibroblastes, des cellules du tissu conjonctif (ce sont donc des cellules de la lignée dite somatique, celle des cellules du corps, par opposition à la lignée germinale, celle des gamètes). Transformez-les en cellules souches, que l'on appelle des CPi, cellules souches pluripotentes induites, ou iPS, pour *induced pluripotent stem cells* (la technique est désormais bien connue).

Passage par des chimères



Au sein de ces CPi, cherchez celles à qui il manque un chromosome Y. Dans l'expérience des auteurs de l'article, elles étaient 1,3 % (11 sur 840). Cette anomalie chromosomique est connue et, chez l'homme, conduit au syndrome de Turner. Cette formule chromosomique est notée XO, par opposition à XX, la formule des femelles, et XY, la formule des mâles. Sélectionnez ces cellules sans Y et jetez les autres.

Choisissez une femelle gravide et prélevez-lui ses embryons à un stade très jeune, celui appelé blastocyste. Injectez dans cette petite masse de cellules les CPi XO. À ce stade très précoce, un embryon accepte en effet des cellules étrangères, qui pourront le coloniser. On obtient ainsi facilement des chimères, c'est-à-dire des organismes dont toutes les cellules n'ont pas les mêmes chromosomes. Si les cellules injectées ont été suffisamment nombreuses, elles

seront présentes dans les deux lignées, somatique et germinale. Gardez les femelles. Dans l'expérience de Behringer, on obtient donc des souris chimères XO/XX (l'équipe en a obtenu dix).

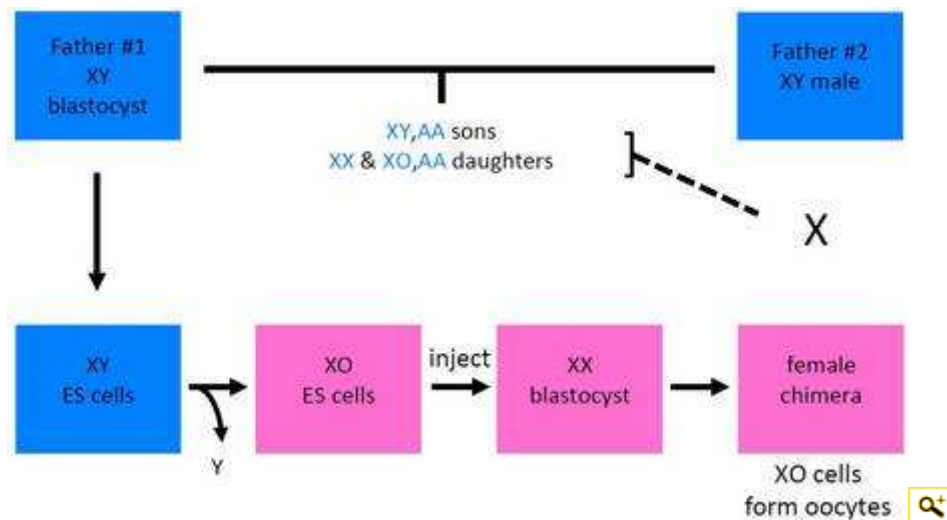


Schéma de l'expérience conduisant au croisement de deux mâles (*Father #1* et *Father #2*). Les cellules de l'embryon du Père 1 sont récupérées pour être transformées en cellules souches pluripotentes (*XY ES cells*). Seules sont conservées les cellules anormales qui ne possèdent pas de chromosome Y. Ces *XO ES cells* sont injectées dans un blastocyste femelle (*XX*), qui se développe jusqu'à devenir une souris femelle chimérique (*female chimera*). Celle-ci est croisée (le grand X) avec un mâle normal (*Father #2*). On obtient des souriceaux mâles et femelles (*sons* et *daughters*) de formule *XY* pour les mâles et *XX* ou *XO* pour les femelles. Génétiquement, cette descendance est fille des deux pères. La couleur bleue indique un phénotype mâle et le rose un phénotype femelle. © Deng et al./*Biology of Reproduction*

Élevez ces souriceaux chimériques jusqu'à en faire de belles souris adultes. Croisez l'une d'elles avec un mâle normal, que nous appellerons Père 2. Admirez la progéniture, mâle et femelle. L'expérience est terminée. Grâce à un marquage, l'équipe a démontré que les chromosomes issus des cellules XO se retrouvaient bien dans une partie de la portée (7 sur 23). Conclusion : des CPI XO injectées dans les blastocystes ont bien migré dans les ovaires des mères chimériques et certaines sont devenues des ovocytes (futurs ovules). Exprimé plus synthétiquement encore, on a en quelque sorte transformé des fibroblastes de mâles en ovocytes fonctionnels. CQFD.

Des possibilités vertigineuses, mais lointaines et hypothétiques

Les détails de l'expérience sont publiés dans le journal *Biology of Reproduction* et l'article est actuellement accessible en version intégrale, au format PDF. L'équipe imagine différentes applications possibles, à long terme. Dans le domaine agricole, on pourrait imaginer concevoir une descendance obtenue avec deux mâles pour croiser des caractères intéressants. Les auteurs avancent aussi l'idée d'autofécondation, après l'obtention d'un spermatozoïde et d'un ovule issu d'un unique mâle.

Ils abordent aussi le potentiel chez les humains. Ces résultats, expliquent-ils, pourraient ouvrir une voie thérapeutique pour contourner certaines formes d'infertilité, par exemple celles dues au syndrome de Turner. Mais, ajoutent-ils, on peut aussi imaginer que deux hommes puissent ainsi avoir une descendance en trouvant une mère porteuse et même que l'on puisse, comme cherche à le faire Karim Nayernia, créer des spermatozoïdes à partir de cellules somatiques femelles. Un enfant pourrait alors avoir deux mères... Ces possibilités restent lointaines, concèdent les auteurs. Les législateurs et les citoyens ont le temps de réfléchir aux implications...

Par : S.Ikram