

CONTRÔLE GÉNÉTIQUE DE LA DIFFÉRENCIATION SEXUELLE



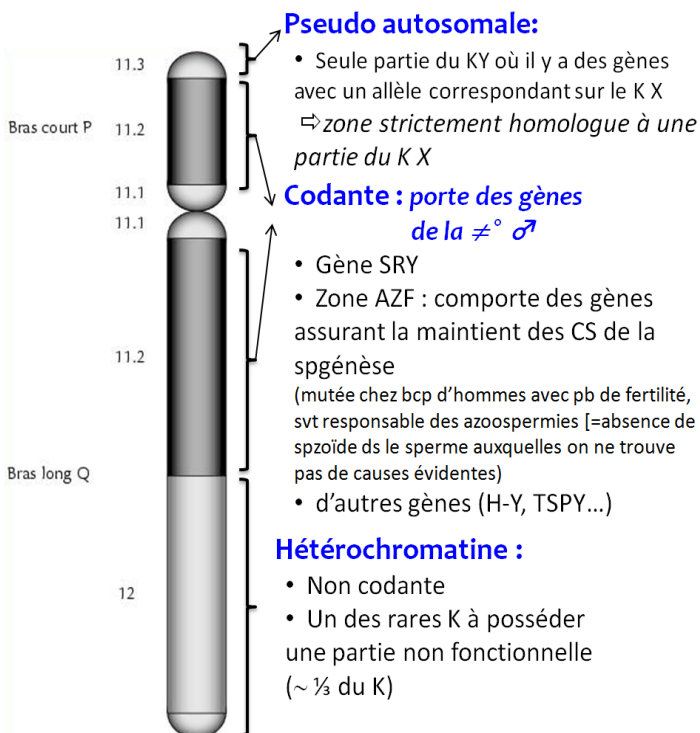
Rappel : il y a 3 stades dans la différenciation sexuelle du fœtus :

- 1) Etablissement du **sexe chromosomique** = **génétique** : génotype XX ou XY
- 2) Mise en place du **sexe gonadique** : testicule ou ovaire
- 3) Développement du **sexe phénotypique** : OGI et OGE

I. Mise en place du **sexe chromosomique** = **génétique**

- Classiquement, on a : ✓ Présence du chromosome (=K) Y → différenciation ♂
✓ Absence du K Y → différenciation ♀
- Mais certains cas contredisent cette règle :
 - ✗ Un sexe chromosomique ♂ (XY) mais avec des mutations sur certains gènes du K Y (*en particulier s'il s'agit de SRY*) ou même des mutations sur certains gènes autosomiques (*ex : SOX 9*) → peut donner une possible différenciation ♀
 ↳ *En plus d'être présent, le K Y doit porter les gènes adéquats (idem pour certains autosomes)*
 - ✗ Un sexe chromosomique ♀ (XX) mais avec des mutations sur des **autosomes** (≠ des gonosomes qui sont les gènes que X et Y) → peut empêcher la gonade de se différencier en ovaire ou produire un ovaire anormal (à ce moment-là, la femme sera stérile)
 ↳ *L'absence du chromosome Y ne suffit pas pour la différenciation féminine complète, certains gènes autosomiques jouent un rôle dans le contrôle de la différenciation*

K Y : 3 PARTIES



Pour la tut' rentrée : OSEF de la partie codante et celle de l'hétérochromatine

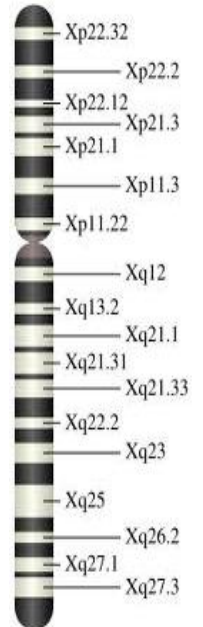
K X :

- Comporte des **gènes indépendants de la différenciation sexuelle, indispensables à la survie** : surtout des gènes impliqués dans la croissance (*ex : SHOX, voir + loin*)
 ↳ ainsi un YO ne sera pas viable
- Régions critiques** (ressemble à l'AZF de l'homme) : Xq13-q22 et Xq22-q26, responsables du stock de follicules ovariens à l'âge adulte et de l'ovogénèse

Chez la ♀, il y a inactivation d'un des deux K X sous la forme d'un **Corpuscule de Bar** (CdB = amas d'hétérochromatine visible sur des noyaux cellulaires) :

- se produit au **stade blastocyste**
- touche au hasard soit le X paternel soit le maternel

Toutefois, cette inactivation d'un des deux X est **partielle** car certains gènes ont besoin d'être en double dose pour être exprimés. Pour ces gènes, on parle d'**haplo-insuffisance**.



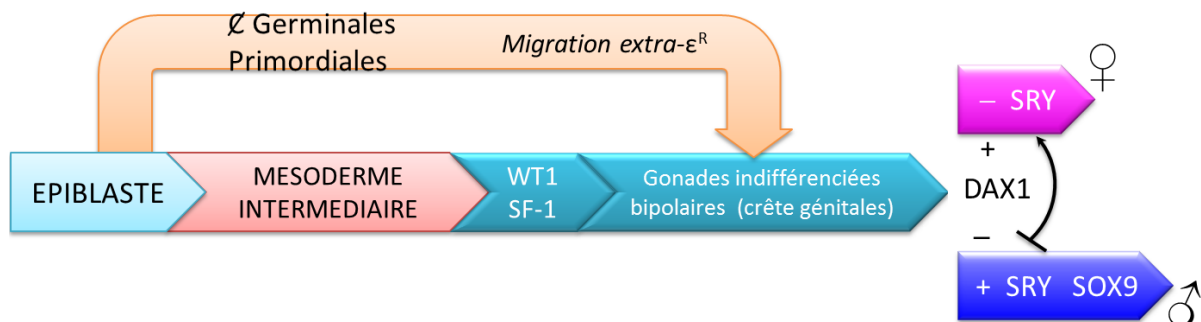
Nombre de CdB = nombre de K X - 1

✚ Quelques pathologies :

- Femme, **45 XO** = syndrome de **Turner**
 - **Certains gènes nécessitant la double dose ne seront pas suffisamment exprimés**
 - SHOX** (Short Stature Homebox-Countaining gene) → il est impliqué dans la croissance staturale, et se trouve sur le X et la région pseudo-autosomale de Y
 - ↳ Individus 45 XO ⇒ **troubles de croissance**
 - Remarque : l'expression phénotypique nécessite donc la double dose ⇒ c'est l'haplo-insuffisance !
 - **Symptômes** : petite taille, syndrome dysmorphique, retard pubertaire, stérilité, malformations de nombreux organes... (NB : par contre, pas de retard mental !)
- Homme, **47 XXY** : syndrome de **Klinefelter** → on aura donc 1 seul Corpuscule de Bar
- **Syndrome de réversion sexuelle = reversu sexuel** : c'est quand le caryotype ne correspond pas au phénotype (ex : caryotype XY mais phénotype féminin)

II. Mise en place du sexe gonadique

1. Stade indifférencié



- Comme on peut le voir sur ce schéma, **WT1** et **SF1** sont 2 gènes impliqués dans la formation de la gonade indifférenciée.
 - ✕ Ainsi, si on a une mutation **WT1** ou **SF1** → il n'y aura pas de formation de la gonade indifférenciée

	K	Fonction	Tissu d'expression	Patho
SF1 <i>Steroidogenic factor 1</i>	9	Facteurs de Transcription d'enzymes de la stéroïdogénèse	- Crêtes génitales - Sertoli - Leydig - Glandes surrénales - Hypothalamus, hypophyse	Dysgénésie gonadique avec ou sans insuffisance surrénale et hypophysaire
WT1 <i>Wilms Tumor 1</i>	11	Facteurs de Transcription	- Crête génitales - Sertoli - Œ rénales	- Syndrome de Denys-Drash ...

Remarque : La gonade indifférenciée, les OGI, les surrénales et les reins proviennent de la même région mésodermique → pas étonnant donc que les pathologies peuvent être associées.

- **WT1** : on l'a découvert en apercevant qu'il était muté chez les enfants atteints de cancers du rein
 - ✕ **Syndrome de Denis-Drash** : Insuffisance rénale aigüe + Néphroblastome (tumeur du rein de Wilms) + Dysgénésie gonadique avec ambigüité sexuelle

2. Différenciation Testiculaire

	K	Fonction	Tissu d'expression	Patho
SRY <i>Sex determining Region Y gene</i>	Y	FT	♂ de Sertoli + Leydig (et même leurs précurseurs)	- Mutation : dysgénésie gonadique XY (syndrome de Swyer) - Translocation : homme XX
SOX9 <i>SRY Homebox-like gene 9</i>	17	FT	- Faible expression ds crêtes génitales - Pic chez les mâles après pic d'expression de SRY - Sertoli - ♂ osseuses	- Syndrome campomélisme/ acampomélisme avec ou sans masculinisation

✚ SRY :

- Localisation : au niveau du bras court du chromosome Y
- Fonction : c'est un petit gène (1 seul exon), responsable de l'initiation de la différenciation testiculaire. **SRY** → code pour FT → contrôle de **gènes autosomiques** essentiels à la différenciation testiculaire (**SOX9++**) + des **gènes portés par le X**
- Expression :
 - Dans les futures **♂ de Sertoli** puis les ♂ de Sertoli différenciées :
 - Les ♂ de la gonade indifférenciée → expriment **SRY** → qui induit l'expression du **gène SOX9** → la protéine SOX 9 interagit avec les gènes **SF1** et **WT1** (aussi impliqués dans initiation de la différenciation testiculaire)
→ Différenciation des ♂ en **♂ de Sertoli différenciées**
(⇒ c'est le 1^{er} phénomène de détermination testiculaire ♥)
→ Sertoli expriment **gène AMH** et, en cascade, conduit à la formation d'un vrai testicule
 - Dans les futures **♂ de Leydig** puis les ♂ de Leydig différenciées :
 - Les ♂ mésenchymateuses destinées à devenir Leydig → expriment **SRY** → qui induit le gène **SF1** → qui code pour un FT induisant les **gènes codant pour la stéroïdogénèse**
→ ♂ de Leydig synthétisent les **androgènes (Testostérone ++)**
- Patho :
 - ✖ **Syndrome de Swyer** = **mutation ou délétion de SRY** → donne un **phénotype strictement féminin** malgré un caryotype 46,XY (c'est un syndrome de réversion sexuel)
+ **dysgénésie gonadique** (= gonade anormale)
*Remarque : pas SRY → pas de différenciation en testicule → pas de Sertoli → pas AMH
→ formation d'un utérus et de trompes (OGI ♀) + pas de Leydig → pas de Testostérone → OGE ♀
👉 Au final OGI et OGE féminins*
 - ✖ On peut également avoir des **individus XY avec phénotype féminin sans mutation de SRY**, mais avec des **mutation des gènes en aval de SRY (SOX9++)**

✚ SOX9 : autosomique (K17)

- Expressions : Crêtes génitales & ♂ osseuses (dans les 2 sexes) + ♂ de Sertoli (une fois différenciées)
- Fonction : **SOX 9** → induit **gène AMH** dans les ♂ de Sertoli
- Patho :
 - ✖ Une **mutation inactivatrice de SOX9** entraîne :
 - une **réversion sexuelle** : individu **46,XY** à **phénotype féminin**
 - et un problème d'incurvation des os longs = **syndrome campomélisme voire acampomélisme** (= absence d'incurvation des os longs)

3. Différenciation Ovarienne

	K	Fonction	Tissu d'expression	Patho
DAX1 <i>Dosage Sensitive Sex reversal</i>	X	FT anti-SRY	Co-expression avec SF1	Hypoplasie congénitale des surrénales avec hypogonadisme hypogonadotrope

- Elle se fait sous le contrôle de :
 - **DAX1** (dans l'ovaire son expression persiste, contrairement aux testicules) et **Wnt4**
 ⇒ *qui inhibent des gènes impliqués dans la masculinisation*
 - et **FOX-L2** ⇒ *différenciation complète de l'ovaire + maintien du stock folliculaire*
- Si le gène SRY est absent → pas d'expression du gène SOX9 → pas d'expression du gène AMH → les canaux de Muller peuvent donc persister.
- Cependant, maintenant, on sait que la différenciation féminine ne se fait pas "*par défaut*", il y a des gènes intervenant spécifiquement dans le développement ovarien (ex : **gène FOXL2**)

✚ DAX 1 : (X)

- Expression : co-expression avec SF1 (crête génitale, Sertoli, Leydig, glandes surrénales, hypothalamus, hypophyse)
- Fonction :
DAX1 inhibe l'activité du gène SRY ⇒ il a donc un effet anti-testiculaire *lorsqu'en double dose*.
 Il est aussi indispensable au **développement des surrénales**.
- Particularité :
 DAX-1 ne se trouve que sur le K X, et a besoin d'être en double dose pour être efficace
 - Homme XY : 1 seule copie → **pas d'effet anti-testiculaire**
 - Femme XX : 2 copies → **effet anti-testiculaire**
- Patho :
 - * Une **surexpression DAX1** (*par exemple une duplication sur le même KX...*) entraîne :
 → une **réversion sexuelle** : individu **46,XY** à **phénotype féminin**

✚ FOXL2 : (K3)

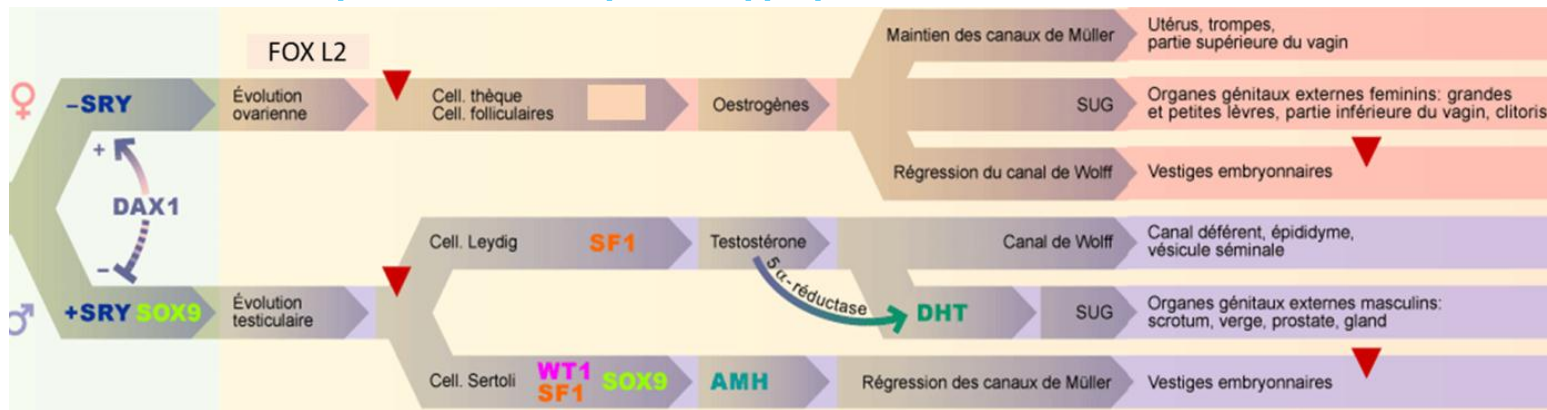
- Fonction : il est indispensable à la **différenciation complète de l'ovaire** et au **maintien du stock folliculaire**
 ⇒ *la différenciation ovarienne n'est pas une différenciation par défaut!*
- Patho :
 - * **Sa mutation** → entraîne une **insuffisance ovarienne** (stock folliculaire très réduit voire absent) et un **BPES** : *Blépharophimosis - Ptosis - Epicanthus inversus - Stérilité*



✚ Wnt4 : (K1)

- Fonction : il est impliqué dans l'**inhibition indirecte du gène SRY**
- Patho : sa mutation est rarement observée...

III. Mise en place du sexe phénotypique



Rappel :

- ♂ : La différenciation testiculaire se fait en présence de **SRY** et **SOX9** (et **SF1**, **WT1**)
 - Sertoli → **AMH**
 - Leydig → **Testostérone** → **DHT** (par la **5α-réductase**)
 } **Différenciation masculine des OGI et OGE**
- ♀ : La différenciation ovarienne se fait en l'absence de **SRY** et fait intervenir les gènes **FOXL2**, **DAX1**, et **Wnt4** → l'ovaire sécrète alors des **œstrogènes** qui conduisent à la **différenciation féminine des OGI et OGE, en l'absence d'AMH et de Testostérone/DHT**

1. Mise en place des OGI

a. Chez le fœtus ♂

- Le testicule différencié est responsable de la masculinisation du tractus génital grâce à :
 - la **Testostérone** : hormone stéroïde androgène lipophile → *différenciation des canaux de Wolff*
 - l'**AMH** → régression des canaux de Müller

✚ **AMH** ♥♥♥♥

	K	Fonction	⌘ d'expression	Patho
AMH Anti-Mullerienne Hormone	19	H de régression des canaux de Muller	- Sertoli (max à la régression des canaux de Muller) - Granulosa	- Mutation : (hormone ou Rc-gène) chez ♂ → cryptorchidie bilatérale et présence d'un utérus et trompes...

- Sécrétée par **Sertoli**
- Facteur de croissance de la famille des **TGF-β** (comme l'*inhibine*)
- Inhibe la progression et entraîne l'**apoptose des Canaux de Muller**
- Absente chez le fœtus de sexe féminin (*NDLR : sécrétée par la granulosa après la naissance*)

- Le gène de l'AMH est sur le **K19**, son **expression est due à l'action conjuguée de SRY, SOX9, WT1 et SF1** (voire d'autres...)
- Patho :
 - ✕ **La mutation du gène du Récepteur à l'AMH (ou de l'hormone)** → entraîne une **cryptorchidie bilatérale** et la **persistance des ébauches des Canaux de Muller** : présence d'un **utérus** et de **trompes...**

b. Chez le fœtus ♀

Ovaires différenciés → produisent les enzymes de la stéroïdogenèse → et sécrètent ainsi les œstrogènes → qui entraîne la féminisation du tractus génital : c'est-à-dire le maintien et la différenciation des canaux de Muller. **Et ce, en l'absence d'AMH et de Testostérone.**

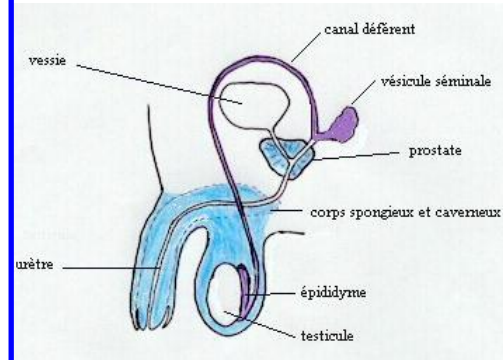
2. Mise en place des OGE

a. Chez le fœtus ♂

- Elle a lieu sous l'effet des hormones androgènes et en particulier de la DiHydroTestostérone = **DHT** (forme réduite de la Testostérone)

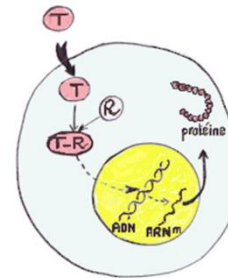
✚ Testostérone et DHT ♥♥♥

- Leydig → **Testostérone** = stéroïde sexuel androgénique
 - développement des **canaux de Wolff**
 - ⇒ Différenciation des **OGE** via le Récepteur à la Testostérone
 - ✓ Epididyme
 - ✓ Canaux déférents
 - ✓ Vésicules séminales
- 5α-réductase + Testostérone → **DHT**
 - agit sur **tubercule UG** (→pénis) et **sinus UG** (→prostate)
 - et aussi : **scrotum**
 - ⇒ Différenciation des **OGE**

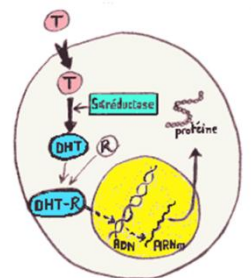


Mode d'action de la Testostérone et de la DHT :

- Dans le cytosol des **Canaux de Wolff** :
La **Testostérone**, étant lipophile, traverse la membrane plasmique et se lie à un Récepteur soluble dans le cytosol → et forme ainsi un couple ligand-Rc = **FT** qui migre dans le noyau → et se fixe à l'ADN sur un élément de réponse : HRE (Hormone Reponse Element), et plus précisément pour un androgène : sur un ARE (Androgen Reponse Element) → régulation génique → effet biologique
⇒ et aboutit à la **formation des OGI**
- Dans le cytosol des **Sinus et du tubercule génital** : Testostérone subit la 5α-réductase → **DHT** qui se lie à un Rc soluble ds le cytosol → et forme un couple ligand-Rc = **FT** qui migre ds le noyau → se fixe à l'ADN (HRE / ARE) → régulation génique → effet biologique
⇒ et aboutit à la **formation des OGE**



Cellules cibles :
DERIVES WOLFFIENS



Cellules cibles :
SINUS ET TUBERCULE GENITAL

- Patho :
 - ✗ Si on a un **déficit en 5α-réductase** → on ne produit pas de DHT → ce qui aboutit à un **phénotype féminin (OGE)** avec un **tractus génital mâle (OGI)**
Cela peut se corriger à la puberté avec la production de Testostérone
 - ✗ **Déficit Rc aux androgènes = Syndrome d'insensibilité aux androgènes (T & DHT)**
→ c'est un syndrome de **féminisation testiculaire** avec **absence de masculinisation du tractus génital (OGI) et des OGE**
On fait ce diagnostic à la puberté quand des jeunes filles sont en **aménorrhée** (c'est-à-dire qu'elles n'ont pas de règles). En fait, elles n'ont pas d'ovaires, mais des **testicules qui ne sont pas descendus** ! De plus, elles ont un taux de **testostérone élevé**.

OSEF pour la tut'entrée	Phénotype variable :	
	-	Insensibilité complète aux androgènes (ICA) : phénotype ♀ sans ambiguïté génitale externe
	-	" partielle " (IPA) : hétérogènes, allant du morphotype presque ♀ à l'♂ sans ambiguïté génitale mais stérile

La descente testiculaire ♥♥

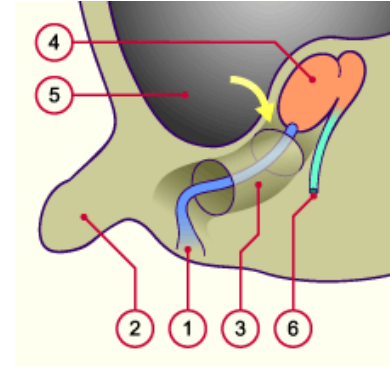
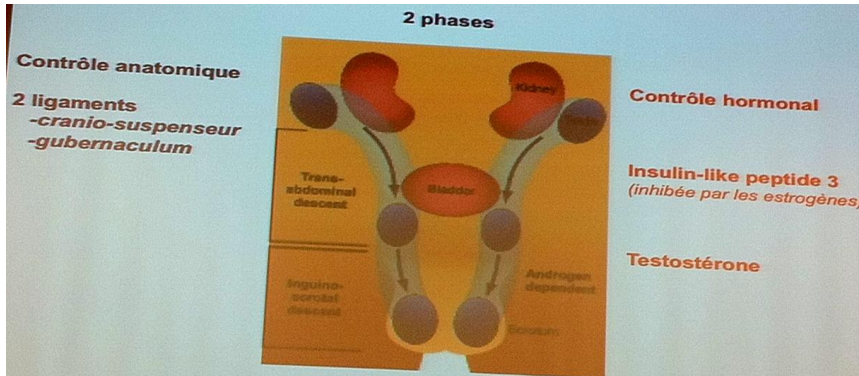
Elle se fait en 2 étapes :

- ① Etape trans-abdominale (3^e mois) contrôlée par **Ins-L3** (dont la synthèse est inhibée par les œstrogènes → *problème du lien entre l'exposition des mères aux œstrogènes et leurs dérivés pesticides et les cas de cryptorchidie*) :

La gonade intra-abdominale entre dans l'orifice interne du canal inguinal

- ② Etape inguino-scrotale (8^e/9^e mois) contrôlée par la **Testostérone** :

Les testicules franchissent le canal inguinal et se retrouvent dans les bourses



On considère que la descente testiculaire intra-scrotale (8^e/9^e mois) constitue la **dernière étape de la différenciation ♂**

- ✗ **Cryptorchidie** = testicules non descendues dans les bourses (*touches 2 à 5% des garçons*)
↳ à la maternité, on vérifie donc que les testicules soient bien descendus car ça peut-être le 1^{er} marqueur d'un trouble de la différenciation sexuelle

b. Chez le fœtus ♀

- La différenciation féminine des OGE est moins bien connue, mais on sait qu'il existe une contribution des **œstrogènes** par le **placenta** et les **ovaires fœtaux**.

- ✗ **Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-α-hydroxylase = Bloc enzymatique par mutation du gène de la 21-α-hydroxylase** = c'est une **maladie autosomique récessive**

→ Bloque la voie de synthèse des hormones corticoïdes → surproduction d'androgènes

→ cette mutation est une des plus courantes en France (~1 personne/30) mais pour que la maladie s'exprime, il faut que les 2 allèles soient mutés (si les 2 parents possèdent la mutation hétérozygote, l'enfant a 1 chance sur 4 d'être malade)

⇒ Risque : **masculinisation des OGE** du fœtus féminin :

forme virilisante pure avec virilisation des OGE chez la fille (allant de l'hypertrophie clitoridienne à un aspect masculin des OGE sans gonade palpable) avec utérus et ovaires normaux

OSEF pour la tut' rentrée

→ Caractérisé par :

- un **déficit en Cortisol**
- un **excès d'Androgènes**
- **± déficit en Aldostérone**

→ 2 formes selon la mutation : 1 classique (=sévère) et 1 non classique (= plus modérée)

→ La maladie se manifeste:

- sous forme de **perte de sel** (⅓ des cas) par manque d'aldostérone
- sous forme de **forme virilisante pure avec virilisation des OGE chez la fille ...**

IV. Troubles de la ≠° sexuelle

Voici un tableau que le Pr. Fénichel montre lors de son cours. Il est pas mal du tout pour remettre les idées en place, mais on ne pense pas qu'il faille l'apprendre par cœur dans ses moindres détails.

Caryotype	Sexe phénotypique	Gonade	Mécanisme génétique	Clinique
47, XXY	♂	Testicule sans spermatogénèse	Non inactivation d'un X	Syndrome de Klinefelter : Morphotype particulier Stérilité
47, XYY	♂	Testicules normaux	Différenciation normale	Phénotype ♂ normal Fertilité
47, XXX	♀	Ovaires normaux	Différenciation normale	Phénotype ♀ normal Fertilité
45, XO	♀	Absence d'ovaires	Régression des ovaires chez le fœtus	Syndrome de Turner : nanisme, malformations, impubérisme, stérilité
45, YO	Pas viable		Absence de X létale	
46, XX	♂	Testicule sans spermatogénèse	Translocation du locus TDF (SRY) de Y sur X	Stérilité
46, XY	♀	Ovaires dysgénésiques	Délétion du locus TDF (SRY) <i>ou de SOX9</i> , ou mutation liée à l'X	Stérilité

Classification des anomalies des OGE = Classification de Prader

