

## Résumé

Les stéroïdes sexuels (oestrogènes (E), testostérone (T)) exercent des fonctions biologiques essentielles dans divers tissus cibles. Au cours de ce travail, nous nous sommes intéressés à leurs actions dans le testicule chez l'homme. Nous avons démontré que le testicule fœtal est une source et une cible des E car l'aromatase et le récepteur des estrogènes ER $\beta$  sont exprimés dans les cellules de Sertoli (CS), de Leydig et germinales notamment entre 13 et 22-24 semaines de gestation. Nos résultats suggèrent que les E sont importants dans le développement testiculaire *via* des mécanismes autocrines et paracrines.

En parallèle, nous avons étudié certains effets de la T et des gonadotrophines dans le testicule relayés par la CS. Nous avons démontré que le récepteur de la FSH est exprimé à tous les stades du développement. Chez le fœtus et le nouveau-né, le récepteur aux androgènes (AR) est exprimé dans les cellules de Leydig et périvitubulaires mais il est absent dans la CS coïncidant avec l'absence de la spermatogenèse et une forte expression de l'hormone anti-Müllérienne (AMH). Chez l'adulte, la spermatogenèse s'accompagne d'une expression sertolienne de AR et d'une baisse de l'expression d'AMH. Les études, dans une lignée murine de CS « SMAT1 » et *in vivo* chez des patients dont la signalisation androgénique est altérée, ont permis d'établir que l'expression d'un AR fonctionnel sertolien est indispensable pour exercer l'effet répressif de la T sur l'AMH.

Enfin, l'établissement d'un nouveau modèle de lignée de CS « ST38C » plus proche de la physiologie qui exprime de façon endogène AR et ses partenaires a permis une caractérisation détaillée des mécanismes moléculaires de la signalisation androgénique.

**Mots clés :** Récepteurs aux oestrogènes, CYP19, récepteur aux androgènes, l'hormone anti-Müllérienne, récepteur de la FSH, testicule humain, cellule de Sertoli, fœtus, nouveau-né.

---

## Roles of Steroid Receptors in Endocrine and Exocrine Testicular Functions during Human Development.

### Abstract

Testosterone (T) and estrogens (E) exert essential functions in various target tissues. In this work, we focused on their impacts on human testis. We first showed that fetal testis is a source of E and target of E action. We demonstrated that human fetal testes express aromatase (CYP19) and E receptor (ER)  $\beta$  simultaneously in Germ, Leydig and Sertoli cells but are devoid of ER $\alpha$ . Quantification of immunopositive cells reveals a window of protein (SC) expression, especially between 13 and 22-24 weeks of gestation. Our findings suggest that E have an important impact on human testicular development and function through autocrine and paracrine mechanisms, especially between 13 and 22-24 weeks of fetal life.

We next studied T and gonadotropins effects in testis and specially those mediated by SC. We demonstrated that FSH receptor was present in SC at all developmental stages. In fetal and newborn testis, androgen receptor (AR) was expressed in peritubular and Leydig cells but was absent in SC. This coincided with the absence of spermatogenesis and with strong SC AMH expression. In adult testis, spermatogenesis was associated with AR expression and a decrease in SC anti-Mullerian hormone (AMH) content. Further studies in SMAT1 SC line and in patients with altered androgen signaling demonstrated that expression of functional AR in SC is essential for T mediated AMH repression.

Finally, we established and characterized an original SC line "ST38C" which expresses an endogenous functional AR and its molecular partners. This new cell-based experimental system allowed us to decipher the molecular mechanisms of androgen signaling in SC.

**Key words:** estrogen receptor, CYP19, androgen receptor, anti-Müllerian hormone, Follicle stimulating hormone receptor, human testis, sertoli cell, fetal, newborn

Intitulé et adresse du laboratoire où la thèse a été réalisée

**Inserm U693: Récepteurs Stéroïdiens, Physiopathologie endocrinienne et Métabolique**

Faculté de Médecine Paris- Sud, 63, rue Gabriel Péri, 94276 Le Kremlin Bicêtre

Directeur : Dr Marc LOMBES