



**RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE**

*Liberté
Égalité
Fraternité*

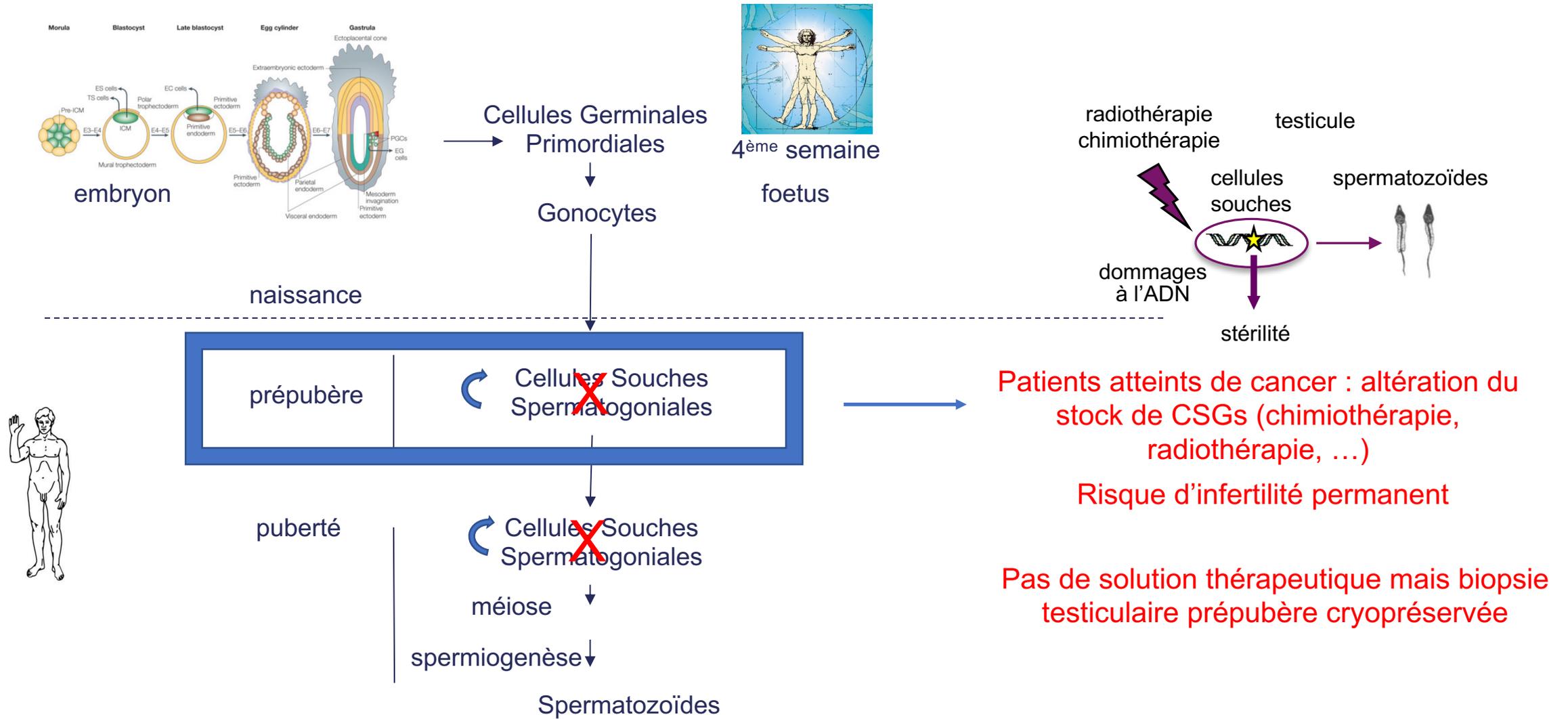


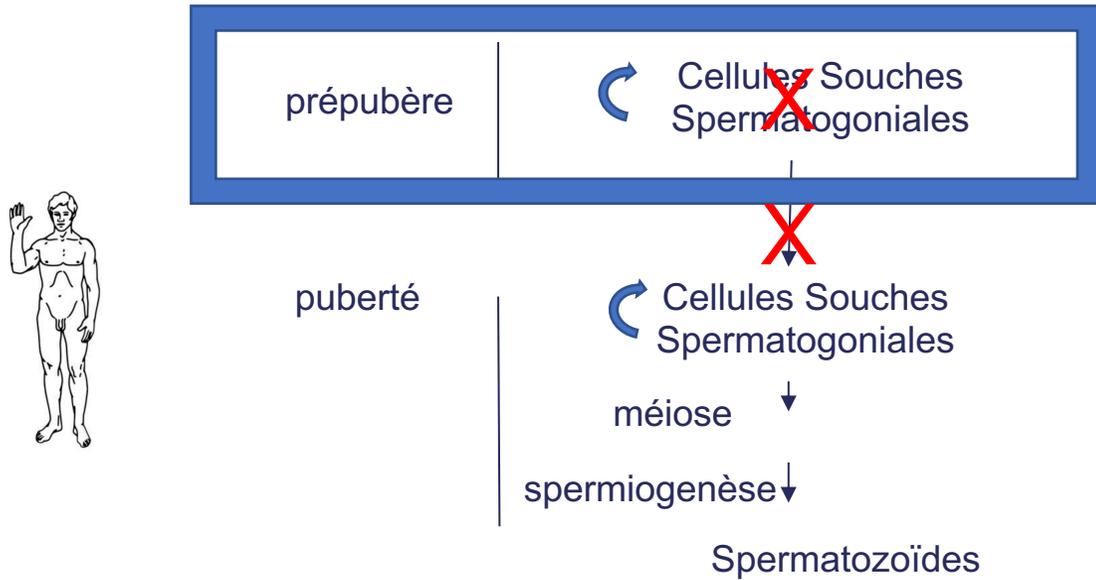
Etat des lieux et pistes de thérapies possibles dans le cadre de la préservation de la fertilité chez l'homme

P. Fouchet

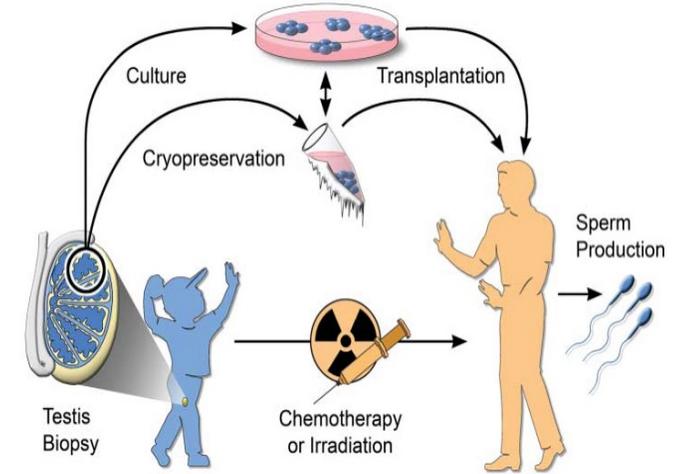
Séminaire « Préservation de la fertilité chez les patients atteints d'un cancer : quelles priorités pour la recherche ? »

La spermatogénèse





Préservation de la fertilité des patients prépubères cancéreux: biopsie testiculaire cryopréservée



From Clarck et al., 2011

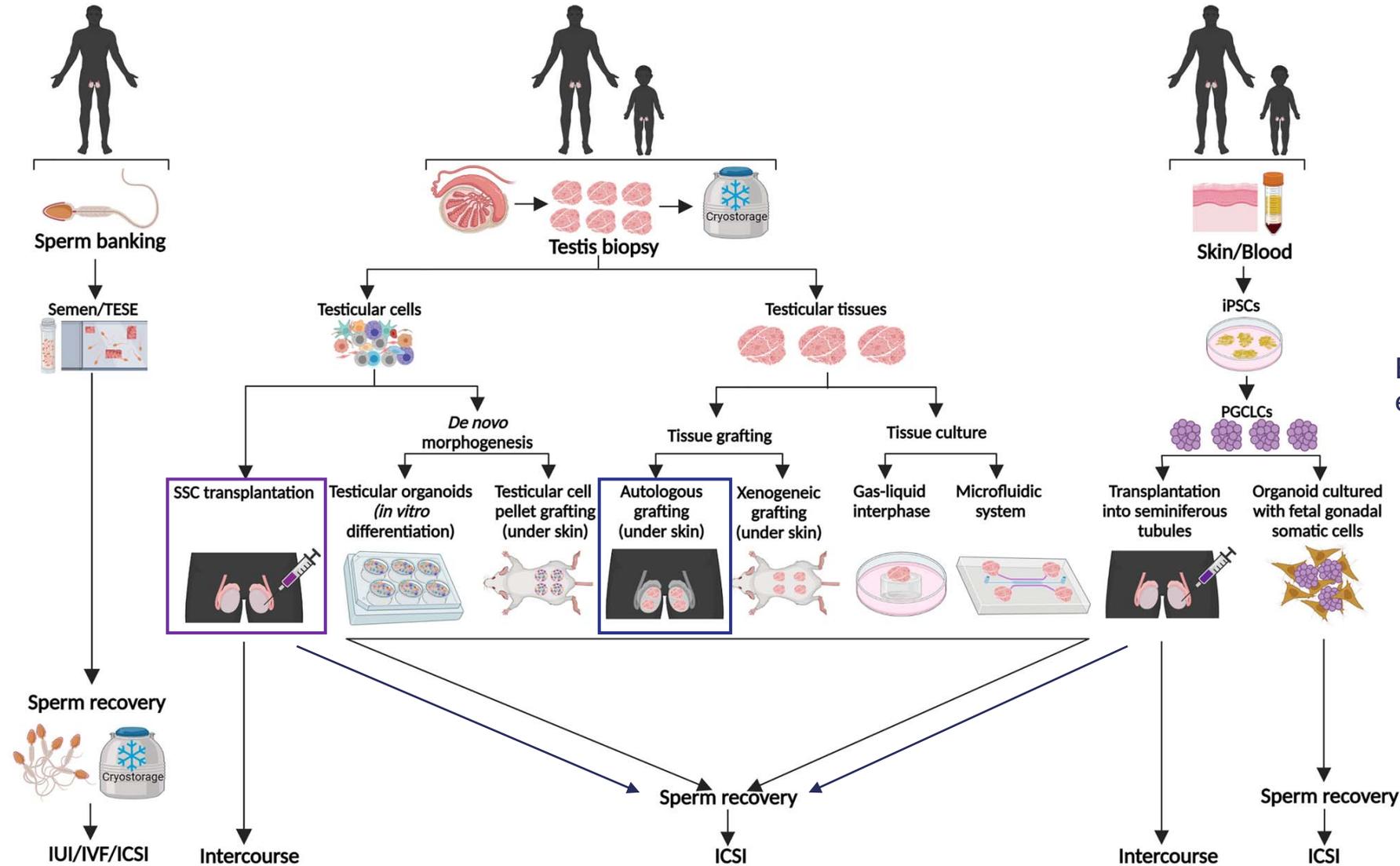
Recherche en amont:

- sur la **toxicité** des traitements sur les **CSGs** et la **niche testiculaire** (microenvironnement somatique) afin d'**améliorer les thérapies/conditionnements utilisés en cancérologie**

Un point crucial: préserver le stock de CSGs disponible dans la biopsie (nombre, qualité/fonctionnalité des CSGs, dommages ADN/épigénétiques), et **une niche testiculaire fonctionnelle**

- **développer** des traitements de l'infertilité **par thérapie cellulaire à partir des CSGs** présentes dans la biopsie

Développement des techniques d'AMP, des exemples de projet de thérapie de l'infertilité masculine...



Et les embryoides, ...

D'après Tran et al., 2022

Transplantation testiculaire des cellules souches germinales

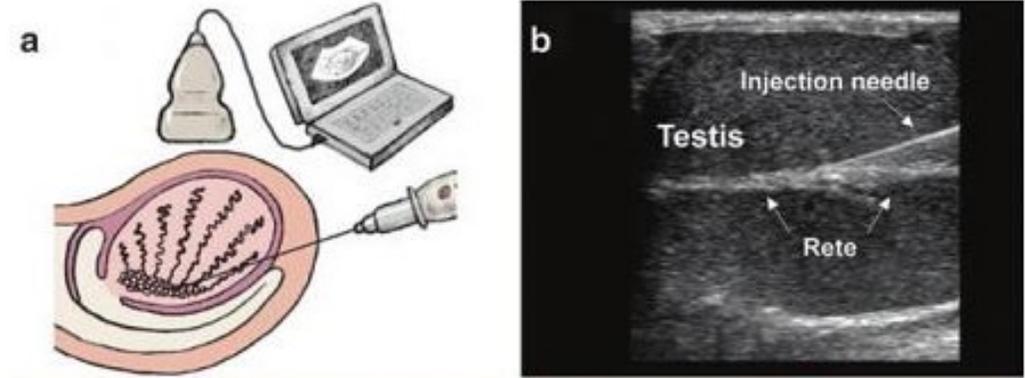
Etude préclinique :

Cell Stem Cell
Clinical Progress



Spermatogonial Stem Cell Transplantation into Rhesus Testes Regenerates Spermatogenesis Producing Functional Sperm

Brian P. Hermann,^{1,4,7,16} Meena Sukhwani,⁷ Felicity Winkler,⁷ Julia N. Pascarella,⁷ Karen A. Peters,⁷ Yi Sheng,^{1,7} Hanna Valli,^{6,7} Mario Rodriguez,⁷ Mohamed Ezzelarab,⁶ Gina Dargo,¹³ Kim Peterson,¹³ Keith Masterson,⁸ Cathy Ramsey,⁸ Thea Ward,¹² Maura Lienesch,¹⁴ Angie Volk,¹⁴ David K. Cooper,⁵ Angus W. Thomson,⁵ Joseph E. Kiss,^{3,13} Maria Cecilia T. Penedo,¹² Gerald P. Schatten,^{1,7} Shoukhrat Mitalipov,^{8,9,10,11} and Kyle E. Orwig^{1,2,4,7,*}



prepubertal adult



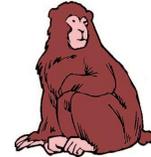
Testicular cells
Cryopreservation → Lentiviral labelling

Autologous Transplantation

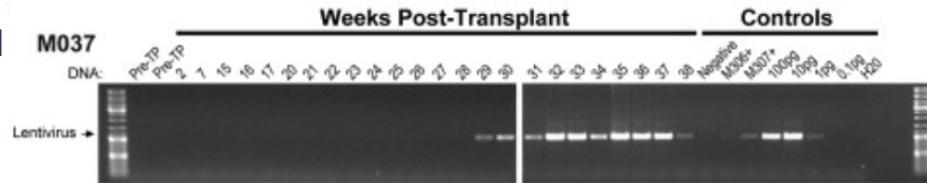
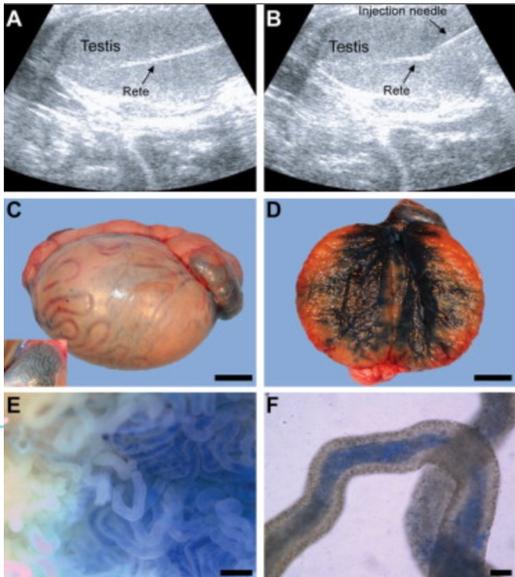
busulfan



+ 12 w
germ-cell depleted recipient



Donor-derived sperm
9/12 adult
3/5 prepubertal



Séminaire « Préservation de la fertilité chez les patients atteints d'un cancer : quelles priorités pour la recherche ? »

Towards a clinical translation in human?

Major drawbacks and future research:

Low efficiency of regeneration of spermatogenesis

Amplification of the number of SSCs transplanted: development of system of culture of SSC ?

Improvement of the conditioning of the recipient, of the niche?

Cancer survivors: selection of SSCs population devoid of cancer cells

Increased care and ethical issues :

**Genetic and epigenetic control: hereditary risk
(if step of culture to amplify SSC number)**

Autogreffe de fragment testiculaire prépubère

Etude préclinique :

RESEARCH

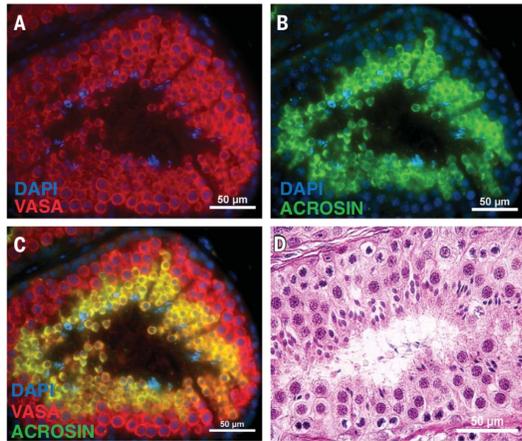
REPRODUCTIVE BIOLOGY

Autologous grafting of cryopreserved prepubertal rhesus testis produces sperm and offspring

Adetunji P. Fayomi^{1,2,3}, Karen Peters³, Meena Sukhwani³, Hanna Valli-Pulaski^{2,3}, Gunapala Shetty⁴, Marvin L. Meistrich⁴, Lisa Houser⁵, Nicola Robertson⁵, Victoria Roberts⁵, Cathy Ramsey⁵, Carol Hanna⁵, Jon D. Hennebold⁵, Ina Dobrinski⁶, Kyle E. Orwig^{1,2,3*}

Fayomi et al., 2019

8-12 months after graft



Graft-derived sperm competent to fertilize rhesus oocytes and the birth of a healthy female baby

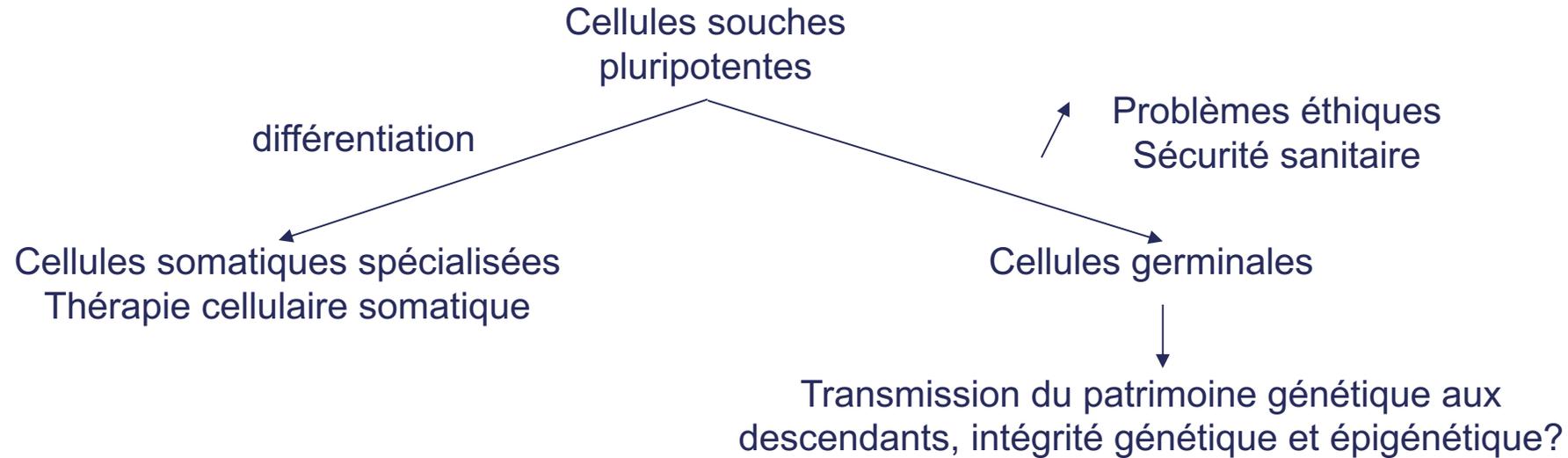
Greffe autologue intra testiculaire de TTI : à quand l'application clinique ?

- Risque récurrence chez les patients leucémiques? testicule = sanctuaire des cellules souches cancéreuses (leucémie, lymphome,..)
- développement du tissu greffé exposé aux traitements anticancéreux?

→ Development of complete spermatogenesis in graft (100 % graft, 70% tubules), GFRA1 and UTF1 positive spermatogonia

Thérapie à partir de cellules germinales dérivées de cellules souches pluripotentes

AMP: utilisation des gamètes dérivés de CS pluripotentes?
Des problèmes accrus de sécurité sanitaire et d'éthique ...



Instabilité génétique et épigénétique des CS pluripotentes humaines en culture?
Dommages ADN et modifications épigénétiques « acquis » par les cellules somatiques au cours de « leur vie » avant la reprogrammation? ADN mitochondrial? Risque: iPS>ES?

Et maintenant les embryoides ... (jusqu'au stade d'émergence de la lignée germinale)

Champ d'application potentiellement vaste qui nécessite un débat dans la société afin d'établir des cadres légaux stricts à ces recherches et à leurs applications

Des progrès et des espoirs, mais encore beaucoup de questions en suspens...

Pistes de thérapies:

- Transplantation testiculaire des cellules souches germinales
- Autogreffe de fragment testiculaire prépubère
- Autres thérapies (culture de tissu *in vitro*, ...)

Preuves de concept dans des modèles précliniques de primate non humain

Vers une application clinique ?

Encore de nombreuses questions restent en suspens sur la physiologie des CSGs qui nécessitent des recherches en amont afin d'améliorer leur utilisation pour une thérapie de l'infertilité

Taille du pool de CSGs « fonctionnelles » dans le fragment conservé et la **préservation d'une niche testiculaire fonctionnelle** seront des paramètres critiques de la réussite de la restauration de la fertilité quelque soit la thérapie utilisée:

- Timing du prélèvement (avant chimio?)
- Prise en compte de ce paramètre dans le traitement thérapeutique proposé?
- Adapter certains traitements pour mieux prendre en compte cette problématique?
- Timing de la thérapie (**adolescence/adulte?**), ...