

Evaluation de la toxicité des traitements de chimiothérapie administrés chez la souris avant la puberté sur la qualité nucléaire spermatique : impact sur l'épigénome spermatique et embryonnaire

Toxicity assessment of chemotherapy administered to prepubertal mice on sperm nuclear quality: impact on the sperm and embryonic epigenome

Unité de recherche / Research Unit

EA 4308 GQG

Université de Rouen Normandie

Sujet de thèse / Thesis subject

Très peu d'études ont évalué l'impact de chimiothérapies administrées avant la puberté sur la qualité des spermatozoïdes produits à distance des traitements. Nous avons observé une augmentation de la production de spermatozoïdes présentant un ADN fragmenté à l'âge adulte chez des souris exposées pendant la période prépubère à des agents utilisés dans le traitement des leucémies aiguës (vincristine ou cyclophosphamide). Chez les enfants leucémiques, la conservation de tissu testiculaire est proposée uniquement avant une chimiothérapie à haute dose. Le protocole de congélation mis au point par l'EA 4308 est utilisé pour préserver la future fertilité de ces patients. La majorité d'entre eux ont cependant préalablement reçu des cures de chimiothérapie « peu gonadotoxiques ». Dans le contexte de l'utilisation ultérieure des tissus prépubères exposés, nous avons évalué l'impact des chimiothérapies sur la capacité à générer des spermatozoïdes in vitro. Une proportion similaire de spermatozoïdes présentant un ADN fragmenté a été retrouvée dans les tissus de souris exposées ou non exposées. Des embryons ont été obtenus par ICSI à partir des spermatozoïdes produits dans les tissus de souris non exposées. Aucune étude n'a évalué l'impact des agents de chimiothérapie sur (i) l'épigénome et la chromatine spermatique et (ii) le développement et l'épigénome de l'embryon précoce. Il apparaît indispensable de rechercher d'éventuelles altérations épigénétiques dans les spermatozoïdes produits et d'évaluer les risques de transmission transgénérationnelle de ces altérations. Les objectifs seront : -d'étudier l'impact des traitements administrés à des souris prépubères sur la méthylation de l'ADN et l'accessibilité de la chromatine dans les spermatozoïdes produits in vivo ou in vitro par sc-RRBS-Seq et sc-ATAC-Seq, respectivement; -d'analyser le développement embryonnaire et la méthylation de l'ADN dans les embryons obtenus après accouplement des souris mâles ou après ICSI par sc-RRBS-Seq

Very few studies have assessed the impact of chemotherapy administered before puberty on sperm quality long after treatments end. We observed an increase in the production of spermatozoa with fragmented DNA at adulthood in mice exposed during the prepubertal period to agents used in the treatment of acute leukemias (vincristine or cyclophosphamide). The preservation of testicular tissue is proposed to children with leukemia only before a high-dose chemotherapy. The freezing protocol developed by the EA 4308 research team is used to preserve the future fertility of these patients. Most of them have however received beforehand low gonadotoxic chemotherapy. In the context of the subsequent use of exposed prepubertal tissues, we assessed the impact of chemotherapy on the ability to generate spermatozoa in vitro. A similar proportion of spermatozoa with fragmented DNA was found in tissues from exposed or unexposed mice. Embryos were obtained by ICSI with spermatozoa produced in tissues from unexposed mice. No study has assessed the impact of chemotherapeutic agents on (i) the epigenome and chromatin of spermatozoa and (ii) the development and epigenome of early embryo. It is essential to seek possible epigenetic alterations in spermatozoa and to assess the risks of transgenerational transmission of these alterations. The aims of this project will be: -to study the impact of treatments administered to prepubertal mice on DNA methylation and chromatin accessibility in spermatozoa produced in vivo or in vitro by sc-RRBS-Seq and sc-ATAC-Seq, respectively; -to analyze embryo development and DNA methylation in embryos obtained after mating of male mice or after ICSI by sc-RRBS-Seq.

Expérience et formation souhaitées / searched skills

Le candidat devra avoir validé une Licence et un Master 1 en biologie ou physiologie cellulaire, incluant éventuellement une ou plusieurs unités d'enseignement en Biologie ou Physiologie de la Reproduction. Le candidat devra avoir validé un Master 2 Recherche issu de l'Université de Rouen ou de toute autre université. Une expérience dans le domaine de la culture cellulaire, de l'immunocytochimie et de la biologie moléculaire serait souhaitable.

The candidate should have validated a License and a Master degree in biology or cell physiology, including possibly one or more teaching units in Biology or Reproductive Physiology. The candidate should have a Master 2 Research degree from the University of Rouen or any other university. Experience in the field of cell culture, immunocytochemistry and molecular biology would be preferable.

Contacts

RIVES Nathalie

nathalie.rives@chu-rouen.fr

02 32 88 82 25

DUMONT Ludovic

ludovic.dumont1@univ-rouen.fr

02 35 14 82 95