



2010-072 – METHYL-ED - Impact des Perturbateurs Endocriniens sur les profils de méthylation de l'ADN dans la lignée germinale

Michaël Weber

UMR7242 "Biotechnology and Cellular Signaling", CNRS, Université de Strasbourg

Résumé :

De nombreuses molécules chimiques présentes dans notre environnement agissent comme des perturbateurs endocriniens (EDs) et sont suspectées d'être responsables de la montée du taux d'infertilité et de cancer des testicules observée dans les pays développés. Cependant les mécanismes d'action moléculaires des EDs sont encore mal caractérisés. Une hypothèse, supportée par de récents travaux, est que les EDs induisent des altérations stables des profils de méthylation de l'ADN. Il est même envisageable que ces épimutations soient transmissibles entre générations et cumulatives si l'on considère l'exposition simultanée à plusieurs molécules en faible dose. Afin d'évaluer ce problème, nous proposons d'utiliser un modèle de souris exposées à deux doses d'EDs durant la gestation et de cartographier la méthylation de l'ADN à grande échelle dans la descendance sur plusieurs générations. Les changements de méthylation seront analysés en fonction de la nature des molécules, des doses d'exposition et des changements d'expression du génome. Nous proposons également de valider d'éventuels nouveaux marqueurs dans des échantillons de patients humains infertiles ou atteints de cancer des testicules. Grâce à l'application de techniques de pointe de cartographie de l'épigénome et du transcriptome, ce projet permettra d'appréhender les mécanismes d'action épigénétiques des EDs et de proposer de nouveaux biomarqueurs pour évaluer la toxicité de nouvelles molécules. Nos résultats permettront également de mieux définir les critères utilisés dans les politiques publiques pour établir la liste des molécules dangereuses.

Numerous chemical compounds that act as Endocrine Disruptors (EDs) are present in our environment and are suspected to be linked to the increased rates of infertility and testicular tumors observed in developed countries. Yet the molecular mechanisms by which EDs induce persistent gonadal dysfunctions remain largely unclear. One hypothesis, supported by several studies, is that adverse effects of EDs involve persistent alterations in DNA methylation. These epimutations could be transmitted to subsequent unexposed generations and be cumulative considering low dose exposures to various EDs. To address this question, we will use mouse models exposed to three EDs at two doses during pregnancy and map DNA methylation in germ cells of successive generations. Changes in DNA methylation will be related to the identity of the ED compound, the dose of exposure, and alteration in mRNA/miRNA expression. Finally we will validate potential novel biomarkers in human clinical samples with TDS (Testicular Dysgenesis Syndrome). By using cutting edge epigenome and transcriptome mapping technologies in combination with models of ED exposure, we will dissect epigenetic mechanisms of action of EDs and identify novel biomarkers to evaluate the potential ED effect of novel molecules. Our results will also help to refine the criteria that should be used in public policies to define the list of molecules with dangerous ED effects.