

2010-027 - NUREMIR - Les miRNAs comme biomarqueurs dans un modèle d'hypospermatogénèse induite par une exposition à des perturbateurs endocriniens environnementaux.

Patrick Balaguer
Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier

Résumé :

Les objectifs de ce projet consistent à générer des biomarqueurs des effets des perturbateurs endocriniens (Pes) affectant la fertilité masculine. Pour atteindre ces objectifs, nous prévoyons de :

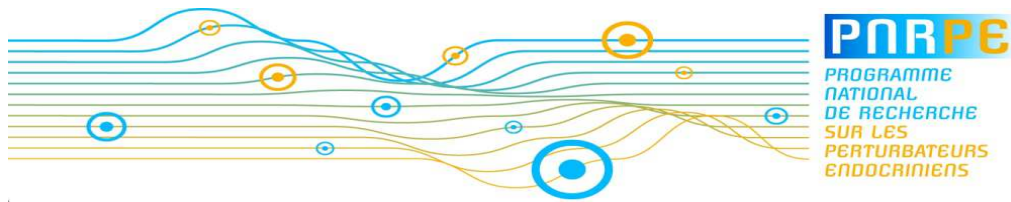
(1) générer des modèles expérimentaux animaux exposés à 3 Pes (vinclozoline, bisphénol A et MEHP) à des doses faibles (LOAEL, NOAEL, NOAEL/100) seuls ou en combinaison à des périodes critiques (périnatales) de vulnérabilité ;

2) d'identifier des signatures des miRNA (profil, localisation cellulaire, fonction, régulation hormonale) en particulier ceux impliqués dans l'apoptose phénotype de l'atteinte germinale (apoptomiR). Les miRNAs sont peu nombreux par rapport aux protéines, stables, facilement mesurables (qRT-PCR) et donc d'excellents biomarqueurs potentiels ;

3) de valider sur des lignées cellulaires existantes ou à améliorer, les miRNAs comme marqueurs d'exposition aux faibles doses et aux mélanges.

The objectives of the proposed project are to generate biomarkers of exposure to environmental pollutants such as Endocrine-Disrupting Chemicals (EDCs) resulting in alteration of reproductive health (infertility) specifically in terms of disease progression fetal, prepubertal and adult periods and long latency effects (epigenetic mechanisms). To reach these objectives, we plan to generate relevant experimental animal models based on the exposure to vinclozolin, Bisphenol A (BPA) and phthalates (MEHP) at low doses (LOAEL, NOAEL, NOAEL/100) alone or in mixture critical time points (foetal and neonatal periods) with a phenotype of altered adult germ cell development. Using cellular (primary cultures and different testicular cell lines) and animal models powered by state of the art tools such as miRNA profiling, we will attempt to identify novel mechanisms of EDCs action on germ cell development.

Altered miRNA profiling will provide miRNA signature, in testicular tissue, serum and human seminal plasma such as apoptomiRs signature that will be characterized in terms of cellular source, functions, targets and hormonal regulation. As miRNA are small in number, stable, easily measurable (qRT-PCR), they may represent appropriate biomarkers that will be validated through functional studies in different testis in vitro models (cell lines). Testicular cell lines are developed and used as tools to test miRNA as biomarkers for low doses in mixtures of EDCs issue. This project will be performed in a consortium with 3 partners with complementary expertises: partner 1 (animals models and spermatogenesis processes), partner 2 (mi RNA profiling, function, targets), partner 3 (development and use of cell lines for EDCs effects).



Mots clefs :

Endocrine disruptors, Bioindicator, Human health, Toxicology, Nuclear receptor, Hazard identification

Durée : 36 mois

Organismes partenaires :

Patrick Balaguer, INSERM U896, responsable scientifique
Mohamed Benhamed, INSERM, U 895, responsable scientifique
Bernard Mari, UMR 6097 CNRS responsable scientifique