

Fiche de présentation

Inserm U 1103, CNRS UMR6293 - Université Clermont Auvergne, iGReD (**K. Jagla**)

Directeur de thèse : David VOLLE (DR2, Inserm)

David.volle@uca.fr

Analyse de l'homéostasie des cellules germinales souches et de leur chimiorésistance.

Chez les mammifères, la production des cellules germinales repose sur le pool de cellules souches spermatogoniales (CSS). Des anomalies épigénétiques peuvent être associées à des troubles de la fertilité masculine et/ou à la transmission d'anomalies à la descendance. Cependant, l'impact des processus épigénétiques (méthylation d'ADN, modification d'histones, ARN non codant) sur le contrôle de l'homéostasie des CSS reste à définir.

Nous réaliserons une invalidation de gènes candidats (déjà identifiés) liés aux processus épigénétiques afin de définir in vivo et in vitro leurs rôles dans le contrôle de la spermatogenèse en conditions physiologiques et lors d'exposition en période néonatale ou à l'âge adulte à des traitements pharmacologiques (chimiothérapie, perturbateurs environnementaux). Afin d'analyser l'impact des modifications épigénétiques sur les caractéristiques des CSS (auto-renouvellement, survie, différenciation, ...) et d'identifier les mécanismes sous-jacents, nous effectuerons une approche fonctionnelle sur des cultures primaires de spermatogonies (siRNA, Crispr/CAS9) combinées à des approches sans a priori (ChIPseq ou Cut & Run). Cela contribuera à définir les mécanismes épigénétiques de la mémorisation à long terme, par les CSS, des impacts des traitements pharmacologiques aboutissant à des troubles de la fertilité ou la transmission de pathologies sur plusieurs générations.

Thirouard, et al. (2021). Analysis of the Reversible Impact of the Chemodrug Busulfan on Mouse Testes.", **Cells**, vol. 10 (9).

Baptissart et al, et al. (2018). "Multigenerational impacts of bile exposure are mediated by TGR5 signaling pathways.", **Scientific reports**, vol. 8 (1), pp. 16875.