RÉPARATION DE L'ADN DES SPERMATOGONIES APRÈS EXPOSITION À LA DOXORUBICINE SEULE OU EN MIXTURE AVEC LA VINCRISTINE

Hermance Beaud[1], Géraldine Delbès[1]
[1]INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Canada

Dans le testicule prépubère, la chimiothérapie peut affecter la fertilité en ciblant les spermatogonies (SPG) en division ; tout dommage de l'ADN non réparé pourrait se propager à travers les cycles de la spermatogenèse, et à terme affecter la qualité des spermatozoïdes. Nous soutenons l'hypothèse que des doses non cytotoxiques de doxorubicine seule (DXO) ou en mixture avec la vincristine (MIX), couramment utilisé en oncologie pédiatrique, active la réparation de l'ADN dans les SPG.

Mesuré par test de MTT et de COMET dans une lignée de SPG (GC-6spg), la dose non cytotoxique de 0,1uM DXO ou MIX pendant 24h induit significativement des cassures de l'ADN qui deviennent comparable au contrôle 2 jours après arrêt du traitement. De plus, 75 gènes de réparation de l'ADN, criblés par PCRarray, s'expriment constitutivement dans les GC-6spg, suggérant que les SPG ont des ressources pour répondre à une génotoxicité. L'exposition à 0,1uM DXO ou MIX pendant 24h dérégule 14 et 13 gènes respectivement (≥1.5fold change). Parmi eux, 8 gènes du cycle cellulaire ou de l'apoptose et 7 gènes de la réparation de l'ADN sont stimulés. 50% de ces gènes de réparation de l'ADN font partis des voies Base/Nucleotide Excision Repair (BER/NER). L'analyse par Western Blot révèle l'augmentation significative de CDKN1A et XRCC1, suggérant un arrêt du cycle cellulaire et l'importance de la voie BER dans les SPG en réponse à la DXO.

Comprendre l'implication de la voie BER dans la survie des SPG pourrait ouvrir de nouvelles voies de recherche dans la prévention des effets secondaires des chimiothérapies sur la fertilité masculine.

Projet financé par la Fondation Cole.