

**Master 2 Reproduction et Développement**  
**Stage de recherche 2024-2025**

Stage proposé par

**Nom et adresse du Laboratoire ou de l'Unité :**

**Téléphone :** +1 310 825 5257

**Mail :** University of California, Los Angeles (UCLA)  
Boyer Hall, Room 332  
611 Charles E Young Dr E.,  
Los Angeles, 90095.

**Site internet :** <https://www.theallardlabatucla.org/>

**Directeur du Laboratoire ou de l'Unité :** Patrick Allard

**Intitulé de l'équipe d'accueil :** The laboratory of environmental memory (Allard laboratory)

**Prénom et NOM du Responsable de l'équipe :** Patrick Allard

**Résumé du thème de recherche de l'équipe** (une dizaine de lignes maximum) :

Le laboratoire cherche à disséquer les voies génétiques et épigénétiques qui relient les signaux environnementaux aux effets sur la santé tout au long de la vie et entre les générations. Nous exploitons la manipulabilité génétique du nématode *C. elegans* ainsi que des modèles basés sur les cellules ES pour examiner l'impact des expositions environnementales sur la fonction de la lignée germinale et l'homéostasie épigénétique.

**Titre du projet de stage :**

**Rôle nucléaire des enzymes métaboliques dans la réponse épigénétique**

**Prénom, NOM, téléphone et adresse e-mail du Responsable du stage:**

Patrick Allard  
+1 310 825 5257  
pallard@ucla.edu

**Projet de stage :** L'objectif principal de la recherche présentée dans cette application est de comprendre comment l'environnement peut générer une dérégulation de l'épigénome qui peut résister à la reprogrammation épigénétique dans les cellules germinales et peut donc devenir héréditaire. L'arsenic inorganique (iAs) est un toxique épigénétique modèle en raison de son impact décrit sur l'hypométhylation globale de l'ADN coïncidant avec une réduction des niveaux du donneur de méthyle universel SAM, utilisé pour la méthylation de l'ADN et des histones. L'iAs est également un produit chimique ayant des effets de transmission épigénétique transgénérationnelle bien établis, produisant des dysfonctionnements reproducteurs et métaboliques héréditaires et des résultats neurocomportementaux sur plusieurs générations. Cependant, iAs présente une complexité remarquable dans son impact épigénétique puisque même dans le contexte d'une hypométhylation globale de l'ADN, certains locus présentent une hyperméthylation et l'effet sur la méthylation des histones n'est pas uniforme, de nombreuses marques d'histones méthylées montrant des augmentations tandis que d'autres montrent une diminution. On ne sait pas comment iAs provoque un effet épigénétique aussi varié et comment ces effets sont maintenus pendant la reprogrammation. Ici, nous proposons d'examiner le rôle de deux enzymes cruciales pour le métabolisme, MAT2A et AS3MT qui sont normalement cytoplasmiques mais qui ont aussi une fraction nucléaire. Nous proposons l'hypothèse que les changements métaboliques provoqués par l'exposition à l'iAs provoquent une activité nucléaire différentielle de ces enzymes métaboliques qui sont résistantes à la

## **Master 2 Reproduction et Développement** **Stage de recherche 2024-2025**

reprogrammation et qui modulent localement la disponibilité du SAM pour les modifications épigénétiques.

**Techniques mises en œuvre par le stagiaire** : Culture cellulaire, préparation ADN/ARN/protéines, analyses de données génomiques et épigénétiques.

### **Publications du Responsable de stage au cours des 5 dernières années :**

Verdikt R, Armstrong AA, Cheng J, Hwang YS, Clark AT, Yang X, Allard P. Metabolic memory of  $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol exposure in pluripotent stem cells and primordial germ cells-like cells. *Elife*. 2023 Dec 27;12:RP88795. doi: 10.7554/eLife.88795.

Levenson MT, Barrere-Cain R, Truong L, Chen YW, Shuck K, Panter B, Reich E, Yang X, Allard P. Protocol for nuclear dissociation of the adult *C. elegans* for single-nucleus RNA sequencing and its application for mapping environmental responses. *STAR Protoc*. 2023 Dec 2;4(4):102756. doi: 10.1016/j.xpro.2023.102756

Truong L, Chen YW, Barrere-Cain R, Levenson MT, Shuck K, Xiao W, da Veiga Beltrame E, Panter B, Reich E, Sternberg PW, Yang X, Allard P. Single-nucleus resolution mapping of the adult *C. elegans* and its application to elucidate inter- and trans-generational response to alcohol. *Cell Rep*. 2023 Jun 27;42(6):112535. doi: 10.1016/j.celrep.2023.112535. Epub 2023 May 23

Verdikt R, Armstrong AA, Allard P. Transgenerational inheritance and its modulation by environmental cues. *Curr Top Dev Biol*. 2023;152:31-76. doi: 10.1016/bs.ctdb.2022.10.002. Epub 2022 Nov 14.

Le Goff A, Louvel S, Boullier H, Allard P. Toxicoepigeneretics for Risk Assessment: Bridging the Gap Between Basic and Regulatory Science. *Epigenet Insights*. 2022 Jul 15;15:25168657221113149. doi: 10.1177/25168657221113149. eCollection 2022.

Ooi SKT, Jiang H, Kang Y, Allard P. Examining the Developmental Trajectory of an in Vitro Model of Mouse Primordial Germ Cells following Exposure to Environmentally Relevant Bisphenol A Levels. *Environ Health Perspect*. 2021 Sep;129(9):97013. doi: 10.1289/EHP8196 \*  
\*Featured in "Off to a Rough Start: Environmental Exposures May Alter Germ Cell Development"  
<https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/EHP10550>

Shafer CM, Tseng A, Allard P, McEvoy MM. Strength of Cu-efflux response in *E. coli* coordinates metal resistance in *C. elegans* and contributes to the severity of environmental toxicity. *J Biol Chem*. 2021 Aug 7;101060. doi: 10.1016/j.jbc.2021.101060.

Verdikt R, Allard P. Metabolo-epigenetics: The interplay of metabolism and epigenetics during early germ cells development. *Biol Reprod*. 2021 Jun 16;ioab118. doi: 10.1093/biolre/ioab118.

Le Goff A, Allard P, Landecker H. Heritable changeability: Epimutation and the legacy of negative definition in epigenetic concepts. *Stud Hist Philos Sci*. 2021 Apr;86:35-46. doi: 10.1016/j.shpsa.2020.12.006.

Wang HD, Allard P. Challenging dogmas: How transgenerational epigenetics reshapes our views on life. *J Exp Zool A Ecol Integr Physiol*. 2021 Apr 26. doi: 10.1002/jez.2465.

Bline AP, Le Goff A, Allard P. What is lost in the Weismann Barrier? *J. Dev Bio*. 2020 Dec 16;8(4):35. doi: 10.3390/jdb8040035.

Barrere-Cain R, Allard P. A forgotten dimension: why aging is an important factor to examine in environmental epigenetics. *Epigenetics Insights*. 2020 Aug 5;13:2516865720947014. doi: 10.1177/2516865720947014

## **Master 2 Reproduction et Développement**

### **Stage de recherche 2024-2025**

Liu J, Yu C, Doherty TM, Akbari O, Allard P, Rehan VK. Perinatal nicotine exposure-induced transgenerational asthma: Effects of reexposure in F1 gestation. FASEB J. 2020 Jul 12. doi: 10.1096/fj.201902386R.

Chen Y, Panter B, Hussein A, Gibbs K, Ferreira D, Allard P. BPA interferes with StAR-mediated mitochondrial cholesterol transport to induce germline dysfunctions. Reprod Toxicol. 2019 Aug 21;90:24-32. doi: 10.1016/j.reprotox.2019.08.001.

Dubois M, Louvel S, Le Goff A, Guaspare C, Allard P. Epigenetics in the public sphere: interdisciplinary perspectives. Environ Epigenet. 2019 Oct 24;5(4):dvz019. doi: 10.1093/eep/dvz019. eCollection 2019 Oct.

<b>Autres informations:</b>
-----------------------------

**Etudiants actuellement en thèse ou en M2 dans l'équipe d'accueil.** Pour chaque étudiant indiquez le nom du responsable de thèse, l'année du début de la thèse et l'Ecole Doctorale de rattachement

**Etudiants ayant préparé ou soutenu leur thèse ou leur M2 dans l'équipe d'accueil au cours des six dernières années.** Pour chaque étudiant indiquez le nom du responsable de l'étudiant, l'année du début de la thèse et de fin de la thèse, l'Ecole Doctorale de rattachement et le devenir de l'étudiant.

**Cette proposition de stage s'adresse-t-elle spécifiquement à un étudiant scientifique, médecin ou vétérinaire ou bien est-il ouvert à tous les profils ?**

**Ce sujet peut-il donner lieu à une thèse ? Oui**