

## **Master 2 Reproduction et Développement**

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

Stage proposé par Céline Guigon

**Nom et adresse du Laboratoire ou de l'Unité :** Physiopathologie et Pharmacotoxicologie Placentaire Humaine, Microbiote pré et post-natal (3PHM), UMR-S1139

**Téléphone :** 01 53 73 96 00  
**Directeur du Laboratoire ou de l'Unité :** Dr Thierry Fournier

**Intitulé de l'équipe d'accueil :** Fertilité, mini-puberté, gonadotropines

**Prénom et NOM du Responsable de l'équipe :** Dr Thierry Fournier

#### **Résumé du thème de recherche de l'équipe**

L'unité INSERM UMR-S 1139 développe plusieurs thématiques de recherche axées sur la période dite des 1000 jours (concept DOHaD : Developmental Origin of Health and Diseases), période déterminante pour la santé du futur adulte. L'un des axes de recherche est d'étudier l'impact de l'environnement maternel (microbiote, exposition à des polluants...) sur le développement placentaire, l'issue de grossesse, mais également sur la fertilité des petites filles. Il vise également à analyser le rôle de la mini-puberté, une période survenant juste après la naissance, sur la fonction reproductive féminine. Les travaux de l'équipe visent notamment à étudier les mécanismes impliqués dans la différenciation hypothalamus/hypophyse/ovaire qui sont en lien avec la fertilité féminine.

**Titre du projet de stage :** Rôle de la mini-puberté de l'enfance dans la régulation de la fonction reproductive chez la femelle

**Prénom, NOM, téléphone et adresse e-mail du Responsable du stage :**  
Céline Julie Guigon, celine.guigon@u-paris.fr

#### **Projet de stage :**

La mini-puberté est une période de développement postnatal caractérisée par l'activation intense de l'axe hypothalamus/hypophyse/ovaire (ou axe gonadotrope). Elle correspond à une production importante de FSH et de LH, entraînant une synthèse accrue d'œstradiol (E2) par les ovaires (Devillers et al, 2022). Bien que la conservation de cette phase chez les mammifères suggère qu'elle joue un rôle clé en physiologie, celui-ci reste inconnu. Les travaux actuels de l'équipe menés chez la souris femelle, suggèrent que cette phase est importante pour le fonctionnement de l'axe gonadotrope à l'âge adulte. En effet, lorsque les concentrations des gonadotropines circulantes sont diminuées expérimentalement au moment de la mini-puberté par administration d'un antagoniste du récepteur de la GnRH, la durée de vie reproductive des femelles est allongée. Cependant, les mécanismes par lesquels la mini-puberté régule la durée de vie reproductive restent inconnus. Une de nos hypothèses est que les niveaux élevés de gonadotropines à la mini-puberté régulent la maturation de l'ovaire dans cette période, en contrôlant notamment l'entrée en croissance des follicules primordiaux, qui constituent la « réserve folliculaire ». Dans ce contexte, l'objectif de ce projet est de déterminer sur un modèle murin, les conséquences à court et à long terme de ces concentrations élevées en hormones gonadotropes sur l'ovaire. Il vise à analyser par différentes approches méthodologiques, la maturation ovarienne avant la puberté, la fonction ovarienne à l'âge adulte et la sénescence de cet organe au cours du vieillissement.

#### **Techniques mises en œuvre par le stagiaire :**

Histologie, immunohistochimie, analyses bio-informatiques RNA-seq, RT-qPCR.

**Publications du Responsable de stage au cours des 5 dernières années** (les noms des M2 et doctorants sous la direction du responsable de stage sont soulignés):

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

- 1: Marie C, Pierre A, Mayeur A, Giton F, Corre R, Grynberg M, Cohen-Tannoudji J, **Guigon CJ**, Chauvin S. Dysfunction of Human Estrogen Signaling as a Novel Molecular Signature of Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2023 Nov 24;24(23):16689. doi: 10.3390/ijms242316689.
- 2: Devillers MM, François CM, Chester M, Corre R, Cluzet V, Giton F, Cohen-Tannoudji J, **Guigon CJ**. Androgen receptor signaling regulates follicular growth and steroidogenesis in interaction with gonadotropins in the ovary during mini-puberty in mice. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Apr 19;14:1130681. doi: 10.3389/fendo.2023.1130681.
- 3: Devillers MM, Mhaouty-Kodja S, **Guigon CJ**. Deciphering the Roles & Regulation of Estradiol Signaling during Female Mini-Puberty: Insights from Mouse Models. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 8;23(22):13695. doi: 10.3390/ijms232213695.
- 4: Chauvin S, Cohen-Tannoudji J, **Guigon CJ**. Estradiol Signaling at the Heart of Folliculogenesis: Its Potential Deregulation in Human Ovarian Pathologies. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 3;23(1):512. doi: 10.3390/ijms23010512.
- 5: Cluzet V, Devillers MM, Petit F, Pierre A, Giton F, Airaud E, L'Hôte D, Leary A, Genestie C, Treilleux I, Mayeur A, Katzenellenbogen JA, Kim SH, Cohen-Tannoudji J, Chauvin S, **Guigon CJ**. Estradiol promotes cell survival and induces Greb1 expression in granulosa cell tumors of the ovary through an ER $\alpha$ -dependent mechanism. *J Pathol.* 2022 Mar;256(3):335-348. doi: 10.1002/path.5843.
- 6: Pierre A, Mayeur A, Marie C, Cluzet V, Chauvin J, Frydman N, Grynberg M, Cohen-Tannoudji J, **Guigon CJ**, Chauvin S. Estradiol Regulates mRNA Levels of Estrogen Receptor Beta 4 and Beta 5 Isoforms and Modulates Human Granulosa Cell Apoptosis. *Int J Mol Sci.* 2021 May 10;22(9):5046. doi: 10.3390/ijms22095046.
- 7: Devillers MM, Petit F, Giton F, François CM, Juricek L, Coumoul X, Magre S, Cohen-Tannoudji J, **Guigon CJ**. Age-dependent vulnerability of the ovary to AhR-mediated TCDD action before puberty: Evidence from mouse models. *Chemosphere.* 2020 Nov;258:127361. doi: 10.1016/j.chemosphere.2020.127361.
- 8: De Cian MC, Gregoire EP, Le Rolle M, Lachambre S, Mondin M, Bell S, **Guigon CJ**, Chassot AA, Chaboissier MC. R-spondin2 signaling is required for oocyte-driven intercellular communication and follicular growth. *Cell Death Differ.* 2020 Oct;27(10):2856-2871. doi: 10.1038/s41418-020-0547-7.
- 9: Cluzet V, Devillers MM, Petit F, Chauvin S, François CM, Giton F, Genestie C, di Clemente N, Cohen-Tannoudji J, **Guigon CJ**. Aberrant granulosa cell-fate related to inactivated p53/Rb signaling contributes to granulosa cell tumors and to FOXL2 downregulation in the mouse ovary. *Oncogene.* 2020 Feb;39(9):1875-1890. doi: 10.1038/s41388-019-1109-7.
- 10: Devillers MM, Petit F, Cluzet V, François CM, Giton F, Garrel G, Cohen-Tannoudji J, **Guigon CJ**. Production d'œstradiol par l'ovaire lors de la mini-puberté - Importance du dialogue entre les hormones FSH et AMH [Ovarian estradiol production during mini-puberty: importance of the cross-talk between FSH and AMH]. *Med Sci (Paris).* 2019 Mar;35(3):201-203.
- 11: Devillers MM, Petit F, Cluzet V, François CM, Giton F, Garrel G, Cohen-Tannoudji J, **Guigon CJ**. FSH inhibits AMH to support ovarian estradiol synthesis in infantile mice. *J Endocrinol.* 2019 Feb 1;240(2):215-228. doi: 10.1530/JOE-18-0313.

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

<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

Romane Person, M2 2023-2024

Aurélia Jean-Baptiste, M2 2023-2024

Johanne Curtat, M2 2023-2024

Léa Telhadas, M2 2023-2024

Léa Poinçon : Thèse 2021-2024- ED BioSPC- Dr J.L. Beaudeau et A. Zerrad-Saadi

Bertrand Lefrère : Thèse 2022-2025- ED BioSPC- Dr J.L. Beaudeau et A. Zerrad-Saadi

**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.

Nathalie Ly, M2 2017-2018 : Dr Pierre-François Ceccaldi

Eva Guilloteau, M2 2017- 2018 : Dr Thierry Fournier

Amina Bouzerara, M2 2017-2019 : Pr Jean Guibourdenche

Jennifer Espinoza, M2 2017-2018 : Dr Thierry Fournier (co-direction Karine Andrieux)

Roger Atasoy, M2 2018-2019 : Dr Amal Zerrad-Saadi

Elodie Guesdon, M2 2019-2020 : Dr Amal Zerrad-Saadi

Gaelle Deval, M2 2019-2020 : Dr Ioana Ferecatu

Nhut Thanh.Van, M2 2019-2020 : Pr Sophie Gil

Amandine Weill M2 2019-2020 : Pr Sophie Gil

**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 stage est ouvert à tous les profils

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

Oui