

Master 2 Reproduction et Développement Stage de recherche 2024-2025

Stage proposé par
Béatrice MANDON-PEPIN et Eric PAILHOUX

Nom et adresse du Laboratoire ou de l'Unité :

Unité de Biologie de la Reproduction, Environnement, Epigénétique et Développement (BREED)
INRAE - domaine de Vilvert
78352 Jouy-en-Josas

Téléphone : 01 34 36 25 67

Mail :

beatrice.mandon-pepin@inrae.fr

eric.pailhoux@inrae.fr

Site internet : <https://breed.jouy.hub.inrae.fr/>

Directeur du Laboratoire ou de l'Unité :

Pascale-CHAVATTE-PALMER

Intitulé de l'équipe d'accueil : Différenciation des Gonades et ses Perturbations

Prénom et NOM du Responsable de l'équipe : Béatrice MANDON-PEPIN

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

La fertilité d'un individu dépend d'une part de la quantité et de la qualité des gamètes, et d'autre part, du dialogue harmonieux des cellules germinales avec les cellules somatiques au sein des gonades. Ces paramètres sont déterminés très tôt chez le fœtus de mammifère, dès le moment où les cellules germinales colonisent les crêtes génitales. La multiplication de ces cellules germinales primordiales est une première étape clef de l'acquisition de la fertilité. Une deuxième étape concerne leur différenciation et leur entrée en méiose. Tout au long des différenciations des cellules germinales, les cellules somatiques des gonades vont se co-différencier et jouer un rôle clé dans l'élaboration des futurs gamètes et le développement des dimorphismes sexuels. Notre équipe s'intéresse aux gènes impliqués dans ces processus de différenciation dans les deux sexes, en caractérisant leur fonction et/ou leur régulation chez des modèles animaux tels que le lapin, la souris et les ruminants.

Effet de l'haplo-insuffisance de DMRT1 sur la fertilité de la lapine

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

Béatrice Mandon-Pépin et Eric Pailhoux

tel: 01 34 65 25 67 / 25 39

beatrice.mandon-pepin@inrae.fr, eric.pailhoux@inrae.fr

Projet de stage : (une vingtaine de lignes maximum)

Chez de nombreux vertébrés, comme les oiseaux (système ZZ/ZW), DMRT1 est considéré comme le facteur déterminant du testicule. Chez les mammifères (système XX/XY), SRY est le gène déterminant du testicule. Chez la souris, DMRT1 n'est pas impliqué dans la détermination testiculaire, alors que chez l'homme, des mutations affectant le gène DMRT1 entraînent une dysgénésie testiculaire (femme XY). Ceci suggère un rôle plus précoce de DMRT1 dans la différenciation gonadique chez les mammifères non-rongeurs. Des lapins mutants pour DMRT1 ont été générés au laboratoire. Chez les mâles, DMRT1 est un facteur clé de la détermination testiculaire et, à l'hétérozygotie, les animaux DMRT1^{+/-} développent une infertilité secondaire avec arrêt de la spermatogenèse au vieillissement. Chez les femelles, l'absence de DMRT1 entraîne un blocage méiotique précoce et une stérilité par absence d'ovocyte I et donc de réserve ovarienne.

Master 2 Reproduction et Développement Stage de recherche 2024-2025

Des données du laboratoire montrant que des femelles DMRT1^{+/-} engendraient des tailles de portées réduite, et, des données chez l'homme, où une mutation dans le gène DMRT1 induirait une insuffisance ovarienne prématurée, nous impose d'étudier la fertilité de ces femelles DMRT1^{+/-}. Les premières analyses montrent une réduction du stock de follicules ovariens. L'objet du stage proposé est d'analyser les effets d'une haploinsuffisance de DMRT1 sur la fertilité de la lapine.

Techniques mises en œuvre par le stagiaire :

Immunohistochimie/Immunofluorescence. Hybridation *in situ*.

Extractions d'ARN et RT-qPCR.

Acquisition et traitement d'images (Apotome, ImageJ ou Photoshop).

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

Dujardin E, André M, Dewaele A, **Mandon-Pépin B**, Poulat F, Frambourg A, Thépot D, Jouneau L, Jolivet G, **Pailhoux E**, Pannetier M. *DMRT1 is a testis-determining gene in rabbits and is also essential for female fertility*. **Elife**. 2023 Oct 17;12:RP89284. doi: 10.7554/eLife.89284. PMID: 37847154; PMCID: PMC10581690.

Dujardin E, Pannetier M, **Pailhoux E**. *Dmrt1, un gène majeur de la détermination testiculaire et de la fertilité dans les deux sexes chez le lapin*. **Med Sci** (Paris). 2024 Mar;40(3):238-241. doi: 10.1051/medsci/2024004. Epub 2024 Mar 22. PMID: 38520096.

Dewaele A, Dujardin E, André M, Albina A, Jammes H, Giton F, Sellem E, Jolivet G, **Pailhoux E**, Pannetier M. *Absence of Testicular Estrogen Leads to Defects in Spermatogenesis and Increased Semen Abnormalities in Male Rabbits*. **Genes** (Basel). 2022 Nov 8;13(11):2070. doi: 10.3390/genes13112070. PMID: 36360307; PMCID: PMC9690781.

McElreavey K, **Pailhoux E**, Bashamboo A. *DHX37 and 46,XY DSD: A New Ribosomopathy?* **Sex Dev**. 2022;16(2-3):194-206. doi: 10.1159/000522004. Epub 2022 Jul 14. PMID: 35835064.

Loup B, Poumerol E, Jouneau L, Fowler PA, Cotinot C, **Mandon-Pépin B**. *BPA disrupts meiosis I in oogonia by acting on pathways including cell cycle regulation, meiosis initiation and spindle assembly*. **Reprod Toxicol**. 2022 Aug;111:166-177. doi: 10.1016/j.reprotox.2022.06.001. Epub 2022 Jun 3. PMID: 35667523.

Ghieh F, Barbotin AL, Swierkowski-Blanchard N, Leroy C, Fortemps J, Gerault C, Hue C, Mambu Mambueni H, Jaillard S, Albert M, Bailly M, Iazard V, Molina-Gomes D, Marcelli F, Prasivoravong J, Serazin V, Dieudonne MN, Delcroix M, Garchon HJ, Louboutin A, **Mandon-Pépin B**, Ferlicot S, Vialard F. *Whole-exome sequencing in patients with maturation arrest: a potential additional diagnostic tool for prevention of recurrent negative testicular sperm extraction outcomes*. **Hum Reprod**. 2022 May 30;37(6):1334-1350. doi: 10.1093/humrep/deac057. PMID: 35413094; PMCID: PMC9156845.

Lea RG, **Mandon-Pépin B**, Loup B, Poumerol E, Jouneau L, Egbowon BF, Bowden A, Cotinot C, Purdie L, Zhang Z, Fowler PA, Sinclair KD. *Ovine fetal testis stage-specific sensitivity to environmental chemical mixtures*. **Reproduction**. 2022 Feb 3;163(2):119-131. doi: 10.1530/REP-21-0235. PMID: 35015698; PMCID: PMC8859917.

Jolivet G, Daniel-Carlier N, Harscoët E, Airaud E, Dewaele A, Pierson C, Giton F, Boulanger L, Daniel N, **Mandon-Pépin B**, Pannetier M, **Pailhoux E**. *Fetal Estrogens are not Involved in Sex Determination But Critical for Early Ovarian Differentiation in Rabbits*. **Endocrinology**. 2022 Jan 1;163(1):bqab210. doi: 10.1210/endocr/bqab210. PMID: 34614143; PMCID: PMC8598387.

Chadourne M, Poumerol E, Jouneau L, Passet B, Castille J, Sellem E, **Pailhoux E**, **Mandon-Pépin B**. *Structural and Functional Characterization of a Testicular Long Non-coding RNA (4930463O16Rik) Identified in the Meiotic Arrest of the Mouse Topaz1^{-/-} Testes*. **Front Cell Dev Biol**. 2021 Jul 1;9:700290. doi: 10.3389/fcell.2021.700290. PMID: 34277642; PMCID: PMC8281061.

Master 2 Reproduction et Développement Stage de recherche 2024-2025

Chassot AA, Le Rolle M, Jolivet G, Stevant I, Guigonis JM, Da Silva F, Nef S, **Pailhoux E**, Schedl A, Ghyselinck NB, Chaboissier MC. *Retinoic acid synthesis by ALDH1A proteins is dispensable for meiosis initiation in the mouse fetal ovary*. Sci Adv. 2020 May 22;6(21):eaaz1261. doi: 10.1126/sciadv.aaz1261. PMID: 32494737; PMCID: PMC7244317.

Autres informations:

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

Iris BARKA

Responsables de thèse: Béatrice Mandon-Pépin et Eric Pailhoux
Thèse débutée en octobre 2022.
ED BioSigne

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.

- **Master 2 et Thèses :**

Emilie Dujardin

Responsable de thèse : Maëlle Pannetier et Eric Pailhoux
[ME ReproDev 2019-20](#)
[Thèse 2020-23](#)
ED BioSigne
Actuellement: à la recherche d'un séjour post-doctoral à l'étranger

Manon Chadourne

Responsable de thèse : Béatrice Mandon-Pépin et Eric Pailhoux
[ME ReproDev 2016-17](#)
[Thèse 2017-21](#)
ED BioSigne
Actuellement: Post-doc aux USA

Clara Gobé

Responsables de thèse : Maëlle Pannetier et Eric Pailhoux
[M2 Reprodev 2013-2014](#)
[Thèse 2014-2018](#)
ED BioSigne
Actuellement Chargée de Recherche INRAE (en septembre 2024)

- **Master 2 uniquement :**

Laury Cocquerel

Responsable M2 : Geneviève Jolivet
M2 Predictive and Integrative Animal Biology: 2019-2020
Changement d'orientation

Audrey Albina

Responsable M2: Maëlle Pannetier
M2 Reprodev : 2019-2020
Technicienne de laboratoire

Jedida Ndong

Responsable: Eric Pailhoux

Master 2 Reproduction et Développement
Stage de recherche 2024-2025

M2 Reprodev : 2018-2019

Changement d'orientation – Attachée de recherche clinique

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 ?

Etudiant scientifique

Ce sujet peut-il donner lieu à une thèse ?

Oui