



**Master 2 Reproduction et Développement
Stage de recherche 2025-2026**

Prénom et NOM de l'encadrant : Céline Guigon & Alice Pierre

Téléphone : 01 53 73 96 00

Mail : celine.guigon@u-paris.fr; alice.pierre@u-paris.fr

Prénom et NOM du/de la responsable d'équipe : C Guigon

Intitulé de l'équipe d'accueil : Fonctions Placentaire et Reproductive, Microbiote pré et post-natal (FPRM), UMR-S1139

Site internet de l'unité :

Prénom et NOM du/de la directeur-riche du Laboratoire ou de l'Unité : Thierry Fournier

Adresse du Laboratoire ou de l'Unité : 4 avenue de l'Observatoire, Paris 6ème

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

L'unité INSERM UMR-S 1139 développe plusieurs thématiques de recherche axées sur la fonction placentaire, le microbiote maternel et périnatal, et sur la régulation endocrine de la fertilité féminine et des pathologies ovariennes. L'une des pathologies ovariennes qui concentre les recherches de l'équipe porte sur les tumeurs de la granulosa, une forme rare de tumeur encore peu étudiée. Les travaux visent à étudier les mécanismes impliqués dans l'origine et la progression de ce type de tumeur, ainsi que l'efficacité de stratégies thérapeutiques existantes ou nouvelles.

Titre du projet de stage :

Rôles de la signalisation des androgènes dans les tumeurs des cellules de la granulosa de l'ovaire

Projet de stage :

Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire récidivent fréquemment, et hormis la chirurgie, il n'y a pas de traitement efficace pour guérir les patientes. Ces tumeurs peuvent produire des hormones (œstradiol, AMH, inhibine B) et sont donc considérées comme étant « endocrines ». Nos travaux ont montré qu'elles étaient sensibles à l'œstradiol, permettant de les classer parmi les tumeurs œstrogéno-dépendantes (Cluzet et al, 2022). Plus récemment, nous avons montré que ces tumeurs étaient également capables de produire différents androgènes. Or dans l'ovaire, ces stéroïdes sexuels jouent un rôle physiologique important, agissant à la fois comme précurseurs des œstrogènes, et comme régulateurs paracrines du développement folliculaire. Produits par les cellules de la thèque, les androgènes peuvent en effet exercer une action directe dans l'ovaire via le récepteur des androgènes (AR), un facteur de transcription exprimé dès les stades précoces de la folliculogénèse. L'activation de l'AR par les androgènes favorise la prolifération et la survie



Master 2 Reproduction et Développement Stage de recherche 2025-2026

des cellules de la granulosa dans l'ovaire en condition physiologique. L'AR est détecté dans les tumeurs de la granulosa humaine, mais on ignore encore le rôle joué par les androgènes dans cette maladie. Notre hypothèse est qu'ils pourraient favoriser la progression de ce type de tumeur.

Ce projet de stage aura pour objectif d'analyser d'une part le rôle des androgènes dans ce cancer de l'ovaire, à travers des études menées sur des modèles cellulaires de la maladie, et d'autre part d'établir le mécanisme responsable de la production d'androgènes par ces tumeurs.

Techniques mises en œuvre par le stagiaire :

Immunohistochimie, culture cellulaire, extraction d'ARN et de protéines, RT-qPCR, Western blot, analyses de RNA-seq

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

Cluzet V, Airaud E, Tete A, Devillers MM, Petit F, Leary A, **Pierre A**, Li H, Day CP, Weyemi U, Chauvin S, **Guigon CJ**. Pharmacological inhibition of SIRT1 limits the growth of tumoral and metastatic granulosa cells by impacting mTOR, Myc and E2F pathways. *Mol Cancer Ther*. 2025 Apr 1. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-24-0957.

Chester M, Devillers MM, Corre R, Giton F, Souaré F, Petrovic CH, Airaud É, Quintas D, Mhaouty-Kodja S, Naulé L, **Guigon CJ**. Reduction in minipubertal gonadotropin levels alters reproductive lifespan and ovarian follicular loss in female mice. *Hum Reprod*. 2025 Apr 1;40(4):717-729. doi: 10.1093/humrep/deaf019.

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.

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.

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.

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.

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 α -dependent mechanism. *J Pathol*. 2022 Mar;256(3):335-348. doi: 10.1002/path.5843.

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



Master 2 Reproduction et Développement Stage de recherche 2025-2026

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.

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.

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.

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.

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

Bertrand Lefrère : Thèse 2022-2025- ED BioSPC- Dr J.L Beaudoux et A. Zerrad-Saadi
Noalig Wyckens, Thèse 2024-2027- ED BioSPC-Dr CJ Guigon
Romane Person, Thèse 2024-2027- ED BioSPC, Dr I Ferecatu

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.

Johanne Curtat, M2 2023-2024, R Deli
Léa Telhadas, M2 2023-2024, ML Vignault et T Fournier
Léa Poinsignon : Thèse 2021-2024- ED BioSPC- Dr J.L Beaudoux et A. Zerrad-Saadi
Aurélia Jean-Baptiste, M2 2023-2024 : Christelle Laguillier
Gaelle Deval, : Thèse 2020-2023 : Dr Ioana Ferecatu
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
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