



Master 2 Reproduction et Développement
Stage de recherche 2025-2026

Prénom et NOM de l'encadrant : Maëva ELZAIAT

Téléphone : 01.44.38.91.36
Mail : maeva.el-zaiat-munsch@pasteur.fr

Prénom et NOM du/de la responsable d'équipe : Ken McELREAVEY

Intitulé de l'équipe d'accueil : Génétique du Développement Humain

Site internet de l'unité :
<https://research.pasteur.fr/fr/team/human-developmental-genetics/>

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

Adresse du Laboratoire ou de l'Unité : 25, rue du Dr. Roux, 75724 Paris cedex 15

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

Notre équipe étudie les mécanismes moléculaires qui régulent l'étape de détermination sexuelle (DS) dans l'espèce humaine. Cette étape correspond au choix, pour la gonade embryonnaire, d'adopter un destin testiculaire ou ovarien. C'est un système en équilibre, qui est régulé par des réseaux de gènes spécifiques d'un sexe qui antagonisent ceux de l'autre sexe. Contrairement à d'autres processus développementaux, la DS est peu conservée entre les espèces : les facteurs génétiques impliqués peuvent varier d'une espèce à l'autre. Chez les mammifères, ce qui est conservé, c'est que le gène SRY initie la cascade pro-testiculaire conduisant à la surexpression de SOX9, tandis que l'ovaire nécessite l'action de voies de signalisation comme WNT4/RSPO1/ β -Caténine. Le séquençage du génome de patients qui présentent des variations du développement sexuel et le développement de modèles cellulaires nous permettent d'identifier les facteurs clés (comme DMRT1, NR5A1, DHX37...) et leur rôle dans l'établissement et le maintien de l'identité des cellules gonadiques humaines.

Titre du projet de stage :

[Etude de l'effet de l'inactivation de gènes déterminant le sexe sur le maintien de l'identité des cellules gonadiques induites in vitro.](#)

Projet de stage : (une vingtaine de lignes maximum)

Des études menées chez la souris dans les années 2010 ont révélé que l'identité des cellules de soutien des gonades (Sertoli ou granulosa) n'était pas définitivement établie après la détermination sexuelle, mais qu'elle avait besoin d'être maintenue, même à l'âge adulte. Ainsi, l'inactivation d'un seul gène (*Foxl2*, *Dmrt1*) dans la gonade murine après la naissance suffit à induire la transdifférenciation de l'ovaire en testicule et vice-versa (1,2). Ces phénomènes de transdifférenciation gonadique sont courants chez certaines espèces de poissons qui peuvent changer de sexe pour répondre à leur environnement. La conservation de cette plasticité chez la souris est surprenante. La conservation de cette plasticité dans l'espèce humaine n'a encore jamais



Master 2 Reproduction et Développement Stage de recherche 2025-2026

été investiguée.

Nous avons développé un protocole nous permettant de générer des cellules de type-Sertoli ou de type-granulosa en partant de cellules pluripotentes induites (iPSC) humaines (3, et données non publiées). Ces cellules récapitulent la différenciation séquentielle des cellules de soutien des gonades et expriment les marqueurs spécifiques attendus.

L'objectif du projet de stage est de caractériser l'évolution de l'identité de ces cellules de soutien induites *in vitro*, après avoir inhibé l'expression de gènes déterminants le sexe au moyen de shRNA. Les effets sur l'expression de marqueurs spécifiques seront étudiés au cours de temps, au niveau des transcrits (RT-qPCR) et des protéines (Western Blot, Immunofluorescence). Ce travail permettra de conclure quant à la conservation de la plasticité des cellules de soutien des gonades dans l'espèce humaine.

Références : 1- Uhlenhaut *et al.* (2009) Somatic sex reprogramming of adult ovaries to testes by FOXL2 ablation. 2- Matson CK *et al.* (2011) DMRT1 prevents female reprogramming in the postnatal mammalian testis. 3- Gonen N *et al.* (2023) In vitro cellular reprogramming to model gonad development and its disorders.

Techniques mises en œuvre par le stagiaire :

Transformation bactérienne, Transfection, Culture cellulaire, Extraction ARN, Extraction protéines, RT-qPCR, Western-Blot, Immunofluorescence.

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

[Altered RNA-processing provides a mechanistic framework delineating human sex-reversal associated with pathogenic variants in the RNA-helicase DHX37.](#) Elzaïat M, Talouarn E, Wankanit S, Schlick L, Eozenou C, Bignon-Topalovic J, Kornobis E, Commere PH, Baum C, Seffer V, McElreavey K, Bashamboo A. doi: <https://doi.org/10.1101/2025.01.10.632330>

[Digenic, oligogenic and genetic modifiers in disorders/differences of sex development \(DSD\).](#) McElreavey K, Elzaïat M, Bashamboo A. Expert Rev Endocrinol Metab. 2025 Jul 8:1-3. doi: 10.1080/17446651.2025.2529391. PMID: 40627377 Review.

[Evidence for NR2F2/COUP-TFII involvement in human testis development.](#) Wankanit S, Zidoune H, Bignon-Topalovic J, Schlick L, Houzelstein D, Fusée L, Boukri A, Nouri N, McElreavey K, Bashamboo A, Elzaïat M. Sci Rep. 2024 Aug 1;14(1):17869. doi: 10.1038/s41598-024-68860-3. PMID: 39090159

[A conserved NR5A1-responsive enhancer regulates SRY in testis-determination.](#) Houzelstein D, Eozenou C, Lagos CF, Elzaïat M, Bignon-Topalovic J, Gonzalez I, Laville V, Schlick L, Wankanit S, Madon P, Kirtane J, Athalye A, Buonocore F, Bigou S, Conway GS, Bohl D, Achermann JC, Bashamboo A, McElreavey K. Nat Commun. 2024 Mar 30;15(1):2796. doi: 10.1038/s41467-024-47162-2. PMID: 38555298

[In vitro cellular reprogramming to model gonad development and its disorders.](#) Gonen N, Eozenou C, Mitter R, Elzaïat M, Stévant I, Aviram R, Bernardo AS, Chervova A, Wankanit S, Frachon E, Commère PH, Brailly-Tabard S, Valon L, Barrio Cano L, Levayer R, Mazen I, Gobaa S, Smith JC, McElreavey K, Lovell-Badge R, Bashamboo A. Sci Adv. 2023 Jan 4;9(1):eabn9793. doi: 10.1126/sciadv.abn9793. PMID: 36598988



Master 2 Reproduction et Développement
Stage de recherche 2025-2026

[A truncating variant of RAD51B associated with primary ovarian insufficiency provides insights into its meiotic and somatic functions.](#) Franca MM*, Condezo YB*, **Elzaïat M***, Felipe-Medina N, Sánchez-Sáez F, Muñoz S, Sainz-Urruela R, Martín-Hervás MR, García-Valiente R, Sánchez-Martín MA, Astudillo A, Mendez J, Llano E, Veitia RA, Mendonça BB, Pendás AM. Cell Death Differ. 2022 Dec;29(12):2347-2361. doi: 10.1038/s41418-022-01021-z. PMID: 35624308

[Genetics of 46,XY gonadal dysgenesis.](#) **Elzaïat M**, McElreavey K, Bashamboo A. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2022 Jan;36(1):101633. doi: 10.1016/j.beem.2022.101633. PMID: 35249806 Review.

[DHH pathogenic variants involved in 46,XY disorders of sex development differentially impact protein self-cleavage and structural conformation.](#) **Elzaïat M**, Flatters D, Sierra-Díaz DC, Legois B, Laissue P, Veitia RA. Hum Genet. 2020 Nov;139(11):1455-1470. doi: 10.1007/s00439-020-02189-5. PMID: 32504121

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

Etudiant	Responsable	Année de début	Ecole Doctorale
Somboon WANKANIT	Ken McELREAVEY	2022	ED 562-BioSPC

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.

Etudiant	Responsable	Année de début	Parcours
Souraya WADIH	Maëva ELZAIAT	2022	M2 « Génétique, Génomique et Infertilité » Université Grenoble-Alpes

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 ? Scientifique

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