

Stage proposé par

UMR Physiologie de la Reproduction, INRAE, CNRS, Université de Tours, IFCE, 37380 Nouzilly

Téléphone : 02 47 42 75 98

Mail : guerif@med.univ-tours.fr ; aurelien.binet@univ-tours.fr

Site internet : <https://www6.val-de-loire.inra.fr/umrprc-bingo/Biologie-Integrative-de-l-Ovaire>

Directeur du Laboratoire ou de l'Unité : Florian Guillou

Intitulé de l'équipe d'accueil : Biologie Intégrative de l'Ovaire (Bingo)

Prénom et NOM du Responsable de l'équipe : Sébastien ELIS

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

L'équipe Bingo a pour objectif 1) de comprendre les mécanismes biologiques régulant la fonction ovarienne chez les mammifères, depuis la folliculogenèse basale jusqu'à l'ovulation pour produire un ovocyte capable d'être fécondé et de générer un embryon viable, au niveau des gènes impliqués dans ces processus, ainsi qu'au niveau de leur évolution phylogénétique ; 2) d'étudier ces processus en lien avec le métabolisme énergétique à l'échelle de l'animal entier, ainsi que les mécanismes qui les sous-tendent au niveau ovarien et 3) à terme, de participer à la modélisation mathématique de la croissance folliculaire et la modélisation prédictive de la qualité de l'ovocyte.

Titre du projet de stage : Étude des effets des bisphénols sur les cellules de granulosa humaines

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

Fabrice Guérif (PUPH, CHU Tours et UMR PRC INRA, CNRS, Université de Tours, IFCE)

guerif@med.univ-tours.fr

02 47 47 84 76

Aurélien Binet (CHU Tours et UMR PRC INRA, CNRS, Université de Tours, IFCE)

aurelien.binet@univ-tours.fr

02 47 47 84 13 / 02 47 42 75 98

Projet de stage : (une vingtaine de lignes maximum)

Le bisphénol A (BPA) est un composé chimique, largement utilisé dans l'industrie du plastique en vue de la fabrication de produits de la vie quotidienne. Le BPA est capable de fixer les récepteurs aux œstrogènes et présente des effets délétères sur la fonction reproductive (hypothalamus et gonades) des mâles et des femelles. Chez les femelles, il inhibe la sécrétion d'estradiol dans les cellules de granulosa en culture et augmente la sécrétion de progestérone. Le BPA a également un effet délétère sur la maturation de l'ovocyte, et, chez la souris, il affecterait la mise en place de la gestation, en provoquant notamment un retard de développement embryonnaire. Pour toutes ces raisons, l'usage du BPA a été interdit en France dans les biberons et l'industrie agro-alimentaire. De nouveaux analogues du BPA, tel que les bisphénol S (BPS), F (BPF) et AF (BPAF), ont émergé, ceux-ci présentant des propriétés physico-chimiques leur permettant de remplacer le BPA dans les plastiques polycarbonates, les résines époxy ou les papiers thermiques. Il est donc important d'étudier les effets de ces BPS, BPF et BPAF chez l'homme, notamment avant que l'exposition environnementale de

ces bisphénols augmente, d'autant que ces molécules partagent une importante proximité structurale. Les données du laboratoire suggèrent, en effet, que les 2 molécules (BPA et BPS) ont des effets similaires sur les cellules de granulosa et d'intensité comparable.

Les objectifs du stage seront donc d'étudier les effets *in vitro* aigus de faibles doses de BPS, BPA, BPF, BPAP, BPAF, BPA, BPB et BPE sur la prolifération et la stéroïdogénèse des cellules de granulosa collectées chez des patientes incluses dans des protocoles de Fécondation *in vitro*, au CHRU de Tours. Dans un 2^e temps, l'effet d'un cocktail mélangeant ces 7 biphénoles sera également testé. L'étude fonctionnelle des cellules de granulosa (prolifération, stéroïdogénèse) sera complétée par une étude d'expression des gènes (qPCR) et protéines (western blot) impliqués dans la stéroïdogénèse des cellules. Par ailleurs, les liquides folliculaires des patientes seront analysés pour leur concentration en BPA, BPS, BPF et BPAF, cela afin d'estimer l'exposition de la population française à ces toxiques environnementaux. Ces mesures d'exposition seront analysées en relation avec les données cliniques des patientes (statut métabolique par exemple), ainsi qu'avec les données de succès de la Fécondation *in vitro*.

Cette étude s'inscrit dans le projet Agence de la BioMédecine FertiPhénol et dans le projet ANR MAMBO.

Techniques mises en œuvre par le stagiaire :

Cultures cellulaires, incorporation de BrdU, dosage ELISA, dosage protéique, qRT-PCR, western blot

Publications du Responsable de stage au cours des 5 dernières années : (quelques exemples seulement)

Amar S, **Binet A**, Téteau O, Desmarchais A, Papillier P, Lacroix MZ, Maillard V, **Guérif F**, Elis S. (2020).

Bisphenol S Impaired Human Granulosa Cell Steroidogenesis *In Vitro*. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 6;21(5):1821. doi: 10.3390/ijms21051821.

Téteau O, Jaubert M, Desmarchais A, Papillier P, **Binet A**, Maillard V, Elis S. (2020). Bisphenol A and S impaired ovine granulosa cell steroidogenesis. *Reproduction*. 2020 May;159(5):571-583. doi: 10.1530/REP-19-0575.

Desmarchais A, Téteau O, Papillier P, Jaubert M, Druart X, **Binet A**, Maillard V, Elis S. (2020). Bisphenol S Impaired *In Vitro* Ovine Early Developmental Oocyte Competence. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb 12;21(4):1238. doi: 10.3390/ijms21041238.

Languille S, Massin N, Santulli P, Ozanon C, Kazdar N, Lechat X, Soriano E, Frantz-Blancpain S, Callec R, **Guérif F**, Anahory T, Rongières C, Chevalier N, Barrière P. (2020). Real-world effectiveness of Fertistartkit® treatment in women undergoing ART in French clinical practice: a retrospective multicentre study. *Reprod Biomed Online*. 2020 Apr;40(4):525-529.

Bouillon C, **Guérif F**, Monget P, Maurel MC, Kara E. (2020). Effect of cryopreservation on human granulosa cell viability and responsiveness to gonadotropin. *Cell Tissue Res*. 2020 Mar;379(3):635-645.

Garanina AS, Alieva IB, Bragina EE, Blanchard E, Arbeille B, **Guérif F**, Uzbekova S, Uzbekov RE. (2019). The Centriolar Adjunct Appearance and Disassembly in Spermiogenesis and the Potential Impact on Fertility. *Cells*. 2019 Feb 19;8(2):180.

Walschaerts M, Bujan L, Chouquet C, Rossi V, Juillard JC, Thonneau P; Fédération Française des CECOS. (2018). Sperm cryopreservation incidence in men with testicular cancer: towards a stabilization in testicular cancer incidence? Results from the CECOS network. *Basic Clin Androl*. 2018 Aug 3;28:11.

Bouillon C, Celton N, Kassem S, Frapsauce C, **Guérif F**. (2017). Obstetric and perinatal outcomes of singletons after single blastocyst transfer: is there any difference according to blastocyst morphology? *Reprod Biomed Online*. 2017 Aug;35(2):197-207.

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

- 1) Alice Desmarchais, thèse débutée en 2017, encadrée par S. Elis, école doctorale : SSBCV à Tours
- 2) Ophélie Têteau, thèse débutée en 2018, encadrée par S. Elis, école doctorale : SSBCV à Tours
- 3) Claire Vignault, thèse débutée en 2019, encadrée par F. Guérif et V. Maillard, école doctorale : SSBCV à Tours
- 4) Charlotte Buron, M2 encadré par S. Elis et A. Binet
- 5) Elise Benoît, M2 encadré par R. Dalbies-Tran

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.

école doctorale : SSBCV à Tours, pour tous les étudiants

- 1) Alice Desmarchais, thèse débutée en 2017, encadrée par S. Elis,
- 2) Ophélie Têteau, thèse débutée en 2018, encadrée par S. Elis,
- 3) Claire Vignault, thèse débutée en 2019, encadrée par F. Guérif et V. Maillard,
- 4) Anna Grandchamps, thèse soutenue en 2018, encadrée par P. Monget, en postdoc
- 5) Maud Peyny, thèse soutenue en 2019, encadrée par R. Dalbies-Tran, en recherche d'emploi
- 6) Priscilla Bertevello, thèse soutenue en 2019, encadrée par S. Uzbekova, en recherche d'emploi
- 7) Anthony Estienne, thèse soutenue en 2016, encadrée par D. Monniaux, en postdoc
- 8) Mouhamad Oseikria, thèse soutenue en 2017, encadrée par S. Uzbekova et S. Elis, en recherche d'emploi
- 9) Daphnée Brisard, thèse soutenue en 2014, encadrée par S. Uzbekova, en postdoc

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 ?

Stage ouvert à tous les profils

Ce sujet peut-il donner lieu à une thèse ?

A priori il n'y a pas de financement pour le moment pour une bourse de thèse