

Stage proposé par

**Nom et adresse du Laboratoire ou de l'Unité :**

Physiologie de la Reproduction et des Comportements (PRC), UMR 7247 INRA- CNRS- Univ. Tours  
Centre de Recherches Val de Loire, 37380 Nouzilly, FRANCE

**Téléphone :** 02 47 42 77 98

**Mail :** [secretariatumrprc@inra.fr](mailto:secretariatumrprc@inra.fr)

**Site internet :** [www.tours.inra.fr/prc/](http://www.tours.inra.fr/prc/)

**Directeur du Laboratoire ou de l'Unité :** Dr Florian GUILLOU

**Intitulé de l'équipe d'accueil :** Biologie et Bioinformatique des Systèmes de Signalisation

**Prénom et NOM du Responsable de l'équipe :** Pascale CREPIEUX & Anne POUPON

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

Les gonadotropines LH et FSH stimulent la croissance folliculaire en agissant de concert sur les cellules de granulosa du follicule ovarien. De plus, dans certaines circonstances, elles peuvent aussi se substituer l'une à l'autre. Ce projet de M2 a pour objectif d'étudier comment ces deux hormones influencent leur action mutuelle, alors que jusqu'à présent la plupart des études ont analysé leur action séparément. Dans ce but, la signalisation cellulaire en temps réel et la stéroïdogénèse seront analysées suivant deux schémas expérimentaux, décrits ci-dessous. Allié à la modélisation dynamique effectuée dans notre équipe, ce projet de M2 devrait aboutir à des hypothèses inédites concernant le mode d'action réciproque de LH et FSH, ouvrant la voie à de nouvelles utilisations de ces hormones en assistance médicale à la procréation.

**Titre du projet de stage :** Analyse de l'action conjointe des hormones gonadotropes en temps réel

**Prénom, NOM, téléphone et adresse e-mail du Responsable du stage:** Manuela SIMONI, Tel: +39-059-396 1815/1806. [manuela.simoni@unimore.it](mailto:manuela.simoni@unimore.it) (en mobilité d'un an dans notre équipe, à partir de janvier 2019).

**Projet de stage :** (une vingtaine de lignes maximum)

Dans le follicule en croissance aux stades pré-antral, antral et terminal, l'action de la FSH, en stimulant la prolifération des cellules de granulosa, prédomine sur celle de la LH, jusqu'à ce que l'expression du RLH, stimulé par la FSH, atteigne un certain niveau. Dès lors, l'expression du RFSH s'effondre et le follicule poursuit sa croissance jusqu'à l'ovulation. Dans ce contexte, le projet de M2 s'attellera aux questions suivantes :

- est-il possible de récapituler ce processus de différenciation en contrôlant à la fois sur le plan temporel et quantitatif l'expression de chacun des deux récepteurs RLH et RFSH ? quels sont les mécanismes de signalisation impliqués ?

- l'action du RLH peut-elle se substituer à celle du RFSH pour promouvoir la croissance folliculaire, et réciproquement ?

Pour répondre à ces questions, l'étudiant devra mettre en œuvre un dispositif qui permettra de discriminer les fonctions des récepteurs qui nécessitent leur co-expression dans la même cellule de celles pour lesquelles ils agissent à distance.

L'obtention de données quantitatives permettra l'élaboration de modèles mathématiques dynamiques par les modélisateurs de notre équipe. L'étudiant sera associé à la formalisation des différentes hypothèses mécanistiques

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

L'expression des RFSH et RLH sera contrôlée quantitativement et sur le plan temporel, selon deux schémas expérimentaux : i/ le premier consiste à établir deux lignées de cellules de granulosa (KGN) co-exprimant indépendamment le récepteur RLH et/ou le RFSH de façon inductible, ce qui permettra d'analyser les relations réciproques entre RLH et RFSH ii/ des cellules KGN exprimant l'un ou l'autre de ces récepteurs seront co-cultivées, pour mimer une interaction thèque/ granulosa.

La signalisation cellulaire sera analysée en temps réel à l'aide d'approches de BRET (recrutement des  $\beta$ -arrestines, d'IRS1, aux récepteurs) et de FRET (AMPc, IP3, Ca<sup>2+</sup>). La production de stéroïdes (progestérone, oestradiol) sera quantifiée par HTRF.

Tous les équipements et modèles cellulaires nécessaires à ce projet sont en place dans notre équipe.

**Publications du Responsable de stage au cours des 5 dernières années :** 49 publications dans les 5 dernières années. Sélection de quelques-unes d'entre elles, en relation avec le sujet proposé : Ricetti *et al.* (2017). Human Luteinizing Hormone and Chorionic Gonadotropin Display Biased Agonism at the LH and LH/CG Receptors. *Sci. Rep.*, **7**, 940  
Casarini *et al.*, (2016). Follicle-stimulating hormone potentiates the steroidogenic activity of chorionic gonadotropin and the anti-apoptotic activity of luteinizing hormone in human granulosa-lutein cells in vitro. *Mol. Cell. Endocrinol.*, **422**, 103-114  
Simoni (2015). Unraveling the fertility knot in World Health Organization type 2 anovulatory women: another step toward a pharmacogenetic treatment choice. *Fertil. Steril.*, **103**, 900-1.  
Casarini *et al.* (2014). FSHR polymorphism p.N680S mediates different responses to FSH in vitro. *Mol. Cell. Endocrinol.*, **393**, 83-91

**Autres informations :** L'étudiant sera encadré par un Professeur d'Endocrinologie de l'université de Modène, Manuela Simoni, qui viendra passer un an dans notre équipe à partir de janvier 2019. Ce chercheur est très reconnu au plan international pour ses travaux sur la fonction de reproduction chez l'homme. Elle est actuellement co-auteur de 195 publications indexées dans PubMed.

**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

**En thèse :**

- Shifa TAHIR, resp. Anne Poupon, (2014-2018, congé maternité inclus), ED 549 « Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant (SSBCV) », Univ. Tours/ Orléans
- Francesco De PASCALI, resp. Eric REITER (2015-2018), ED 549 SSBCV, Univ. Tours/ Orléans
- Frédérique ROBIN, resp. Romain YVINEC & Frédérique CLEMENT (2016-2019), ED 386, «Sciences Mathématiques de Paris Centre

**En M2 en 2017/ 2018 :**

- Laura FILLIATREAU, resp. Danièle Klett, ED 549 SSBCV, Univ. Tours/ Orléans
- Aude LEMETTRE, resp. Pascale Crépieux, ED 549 SSBCV, Univ. Tours/ Orléans
- Laëtitia MATHIAS, resp. Gilles Bruneau, ED 549 SSBCV, Univ. Tours/ Orléans
- Khalid AOUISS, resp. Eric Reiter, ED 549 SSBCV, Univ. Tours/ Orléans

**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.

**Thèses 2013-2018**

- Kelly LEON, resp. Pascale Crépieux, (2010-2013), ED 549 SSBCV, Univ. Tours/ Orléans. Présent : travaille dans une maison d'édition scientifique à Lima (Pérou)
- Vincent PUARD, resp. Eric Reiter & Dominique Royère, (2010-2013), ED 549 SSBCV, Univ. Tours/ Orléans. Présent : Président de MAbSilico SAS
- Flavie LANDOMIEL, resp. Eric Reiter, (2012-2015), ED 549 SSBCV, Univ. Tours/ Orléans. Présent : post-doc à l'UMR PRC
- Aurélie TREFIER, resp. Pascale Crépieux, (2015-2017), ED 549 SSBCV, Univ. Tours/ Orléans. Présent : post-doc à l'UMR PRC

**M2 2013-2018**

- Laurine GAGNIAC, resp. Pascale Crépieux, (2014), ED 549 SSBCV, Univ. Tours/ Orléans. Présent : termine sa thèse à l'I2MC, Univ. Paul Sabatier, Toulouse
- Thomas BOULO, resp. Pascale Crépieux, (2013), EPHE Versailles. Présent : TRex à l'UMR PRC

**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 ?** il est ouvert à tout profil

**Ce sujet peut-il donner lieu à une thèse ?** oui, en co-tutelle avec le laboratoire de Modène, une fois que Manuela Simoni aura ré-intégré son laboratoire.