

Stage proposé par le Pr Anne Bachelot

Nom et adresse du Laboratoire ou de l'Unité :
UMR 7221 Physiologie moléculaire et adaptation (PhyMA)
Museum National d'Histoire naturelle
7 rue Cuvier
75231 Paris cedex 05

Téléphone : 01 42 16 02 46

Mail : anne.bachelot@aphp.fr

Site internet : <https://phyma.mnhn.fr/fr>

Directeur du Laboratoire ou de l'Unité : Laurent Sachs

Intitulé de l'équipe d'accueil : BBC : Interaction corps/cerveau lors des processus adaptatifs

Prénom et NOM du Responsable de l'équipe : Nicolas Narboux Nême

Résumé du thème de recherche de l'équipe

Nous étudions les liens entre diversité génétique (variations alléliques et d'expression de gènes) et plasticité, dans le but d'élucider les processus d'adaptation et d'évolution en réponse à des contraintes environnementales. Dans ce contexte, les thèmes de recherche principaux développés au sein de l'équipe BBC sont :

- Influence de l'expression de gènes clefs sur la cognition et le contrôle central du métabolisme : conséquences sur l'adaptation à l'environnement, la reproduction, le vieillissement et les pathologies neurologiques.
- Interactions entre les niveaux d'hormones thyroïdiennes, les défauts métaboliques, la neuroinflammation et la neurodégénérescence : adaptation des réponses transcriptionnelles dans le contexte du vieillissement normal et pathologique.
- Implication de la signalisation thyroïdienne dans le choix du destin cellulaire des cellules souches neurales.
- Interactions entre fonds génétique, stress oxydatif, métabolisme et conditions environnementales chez l'individu jeune et adulte : conséquences sur les choix de vie et la réussite reproductive.
- Étude des processus génétiques et cellulaires au cours du développement d'un système musculosquelettique intégré et fonctionnel.

Titre du projet de stage :

ETUDE DU RÔLE DES GENES DLX5/6 DANS LA FONCTION TESTICULAIRE ADULTE

Prénom, NOM, téléphone et adresse e-mail du Responsable du stage:
Anne Bachelot 01 42 16 02 46 anne.bachelot@aphp.fr

Projet de stage : (une vingtaine de lignes maximum)

Les gènes Dlx5 et Dlx6 codent pour des facteurs de transcription à homéodomaine impliqués dans plusieurs processus développementaux.

Chez la souris mâle, ces gènes sont exprimés par les cellules de Leydig et régulent l'étape limitante de la stéroïdogénèse en activant l'expression du transporteur mitochondrial du cholestérol codé par le gène Star via une interaction avec le facteur GATA-4 (Nischida et al 2008). Les foetus Dlx5/6-/- présentent des défauts de masculinisation caractérisés par une réduction de l'ordre de 50% de la

production de testostérone testiculaire, une réduction de la distance ano-génitale, une diminution de l'expression de StAR. Dlx5/6 sont exprimés aussi dans le testicule et la glande surrénale chez l'homme.

Afin de mieux caractériser le rôle de ces facteurs dans la fonction testiculaire chez l'adulte, nous nous proposons de réaliser une invalidation ciblée de ces facteurs au niveau des testicules chez la souris, en utilisant une recombinaison via l'injection d'adénovirus. Il a été montré ainsi récemment que certains sous types d'adénovirus, AAV2 et AAV9, ciblent préférentiellement les cellules de Leydig productrices de testostérone (Rajasekaran et al 2018). Dans cette étude, malgré l'injection testiculaire directe, aucun des AAV testés n'a semblé infecter les cellules germinales ou les cellules de Sertoli.

Techniques mises en œuvre par le stagiaire :

Nous prendrons des males Dlx5/6 flox/flox âgées de 3 mois et réaliserons les expériences suivantes

- Injection d'un testicule avec l'adénovirus porteur de la recombinaise Cre et l'autre, servant de témoin, avec l'adénovirus sauvage.
Etude histologique et immunohistochimique des testicules 1 à 2 semaines après l'injection
- Injection des deux testicules avec l'adénovirus porteur de la recombinaise Cre
Etude histologique et immunohistochimique des testicules
Analyse de l'expression gènes cibles par qPCR et Single Cell RNAseq (scRNAseq)
Etude fonction hormonal par analyse profil stéroïdien en LC MSMS.
- Etude de l'expression de Dlx5 et Dlx6 dans le testicule et la glande surrénale humaine normale et pathologique.

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

1. Nguyen LS, Prifti E, Ichou F, Leban M, Funck-Brentano C, Touraine P, Salem JE, **Bachelot A**. Effect of congenital adrenal hyperplasia treated by glucocorticoids on plasma metabolome: a machine-learning-based analysis. *Sci Rep*. 2020 Jun 1;10(1):8859.
2. Grouthier V, Lebrun-Vignes B, Moey M, Johnson DB, Moslehi JJ, Salem JE, **Bachelot A**. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Primary Adrenal Insufficiency: WHO VigiBase Report Analysis. *Oncologist*. 2020 May 10.
3. Salem JE, Yang T, Moslehi JJ, Waintraub X, Gandjbakhch E, **Bachelot A**, Hidden-Lucet F, Hulot JS, Knollmann BC, Lebrun-Vignes B, Funck-Brentano C, Glazer AM, Roden DM. Androgenic effects on ventricular repolarization: A translational study from the international pharmacovigilance database to iPSC-cardiomyocytes. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2020 Feb 29:S0003-4266(20)30031-7.
4. Nguyen LS, Rouas-Freiss N, Funck-Brentano C, Leban M, Carosella ED, Touraine P, Varnous S, **Bachelot A**, Salem JE. Influence of hormones on the immunotolerogenic molecule HLA-G: a cross-sectional study in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol*. 2019 Nov;181(5):481-488.
5. Brouzeng C, **Bachelot A**, Moriniere C, Vaillant J, Joguet G, Velayoudom FL. Triglycerides as a Metabolic Target in Afrocaribbean Infertile Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2019;17:500-504.
6. Salem JE, Bretagne M, Lebrun-Vignes B, Waintraub X, Gandjbakhch E, Hidden-Lucet F, Gougis P, **Bachelot A**, Funck-Brentano C; French Network of Regional Pharmacovigilance Centres. Clinical characterization of men with long QT syndrome and torsades de pointes associated with hypogonadism: A review and pharmacovigilance study. *Arch Cardiovasc Dis*. 2019;112:699-712.

7. Salem JE, Yang T, Moslehi JJ, Waintraub X, Gandjbakhch E, **Bachelot A**, Hidden-Lucet F, Hulot JS, Knollmann BC, Lebrun-Vignes B, Funck-Brentano C, Glazer AM, Roden DM. Androgenic Effects on Ventricular Repolarization: A Translational Study From the International Pharmacovigilance Database to iPSC-Cardiomyocytes. *Circulation*. 2019 Sep 24;140(13):1070-1080.
8. Guerrero E, Johnson DB, **Bachelot A**, Lebrun-Vignes B, Moslehi JJ, Salem JE. Immune checkpoint inhibitor-associated hypophysitis-World Health Organisation VigiBase report analysis. *Eur J Cancer*. 2019 4;113:10-13.
9. Salem JE, Dureau P, **Bachelot A**, Germain M, Voiriot P, Lebourgeois B, Trégouët DA, Hulot JS, Funck-Brentano C. Association of Oral Contraceptives With Drug-Induced QT Interval Prolongation in Healthy Nonmenopausal Women. *JAMA Cardiol*. 2018 ;3:877-882.
10. Rosenbaum D, Gallo A, Lethielleux G, Bruckert E, Levy BI, Tanguy ML, Dulon J, Dahmoune N, Salem JE, Bittar R, Leban M, Girerd X, Touraine P, **Bachelot A**; CARDIOHCS study group. Early central blood pressure elevation in adult patients with 21-hydroxylase deficiency. *J Hypertens*. 2019;37:175-181.
11. Salem JE, Waintraub X, Courtillot C, Shaffer CM, Gandjbakhch E, Maupain C, Moslehi JJ, Badilini F, Haroche J, Gougis P, Fressart V, Glazer AM, Hidden-Lucet F, Touraine P, Lebrun-Vignes B, Roden DM, **Bachelot A**, Funck-Brentano C. Hypogonadism as a Reversible Cause of Torsades de Pointes in Men. *Circulation*. 2018;138:110-113.
12. **Bachelot A**. Transition of Care from Childhood to Adulthood: Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocr Dev*. 2018;33:17-33.
13. Grouthier V, Lebrun-Vignes B, Glazer AM, Touraine P, Funck-Brentano C, Pariente A, Courtillot C, **Bachelot A**, Roden DM, Moslehi JJ, Salem JE. Increased long QT and torsade de pointes reporting on tamoxifen compared with aromatase inhibitors. *Heart*. 2018;104:1859-1863.
14. Bellessort B, **Bachelot A**, Grouthier V, De Lombares C, Narboux-Neme N, Garagnani P, Pirazzini C, Astigiano S, Mastracci L, Fontaine A, Alfama G, Duvernois-Berthet E, Levi G. Comparative analysis of molecular signatures suggests the use of gabapentin for the management of endometriosis-associated pain. *J Pain Res*. 2018;11:715-725.
15. Salem JE, Nguyen L, Hammoudi N, Preud'homme G, Hulot JS, Leban M, Funck-Brentano C, Touraine P, Isnard R, Bachelot A on behalf of the CARDIOHCS Study Group. Complex Association of Sex Hormones on LeftVentricular Systolic Function: Insight into Sexual Dimorphism JASE, 2017, in press
16. Le Cleach L, Lebrun-Vignes B, **Bachelot A**, Beer F, Berger P, Brugère S, Chastaing M, Do-Pham G, Ferry T, Gand-Gavanou J, Guigues B, Join-Lambert O, Henry P, Khallouf R, Lavie E, Maruani A, Romain O, Sassolas B, Tran VT, Guillot B; French Acne Guidelines Working Group and Centre of Evidence of Dermatology. Guidelines for the management of acne: recommendations from a French multidisciplinary group. *Br J Dermatol*. 2017 Oct;177:908-913.
17. **Bachelot A**, Vialon M, Baptiste A, Tejedor I, Elie C, Polak M, Touraine P. Impact of transition on quality of life in patients with congenital adrenal hyperplasia diagnosed during childhood. *Endocr Connect*. **2017** Jul 18.
18. **Bachelot A**, Grouthier V, Courtillot C, Dulon J, Touraine P. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: update on the management of adult patients and prenatal treatment. *Eur J Endocrinol*. **2017**;176:R167-R181.
19. Desai S, Wood-Trageser M, Matic J, Chipkin J, Jiang H, **Bachelot A**, Dulon J, Sala C, Barbieri C, Cocca M, Toniolo D, Philippe T, Witchel S, Rajkovic A. MCM8 and MCM9 Nucleotide Variants in Women with Primary Ovarian Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. **2017** ;102:576-582.
20. **Bachelot A**, Nicolas C, Gricourt S, Dulon J, Leban M, Golmard JL, Touraine P. Poor Compliance to Hormone Therapy and Decreased Bone Mineral Density in Women with Premature Ovarian Insufficiency. *PLoS One*. 2016;11:e0164638.

21. **Bachelot A**. Polycystic ovarian syndrome: clinical and biological diagnosis. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2016;74:661-667.
22. Salem JE, Alexandre J, **Bachelot A**, Funck-Brentano C. Influence of steroid hormones on ventricular repolarization. *Pharmacol Ther*. 2016. S0163-7258: 30125-5.
23. Tucker EJ, Grover SR, **Bachelot A**, Touraine P, Sinclair AH. Premature Ovarian Insufficiency: New Perspectives on Genetic Cause and Phenotypic Spectrum. *Endocr Rev*. 2016;37:609-635.
24. Malivoir S, Courtillot C, **Bachelot A**, Chakhtoura Z, Tédor I, Touraine P. Therapeutic education programme for patients with chronic endocrine conditions: Transition from paediatric to adult services. *Presse Med*. 2016 ;45:e119-29.
25. **Bachelot A**, Nicolas C, Bidet M, Dulon J, Leban M, Golmard JL, Polak M, Touraine P. Long-term outcome of ovarian function in women with intermittent premature ovarian insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016.
26. Abehsira G, **Bachelot A**, Badilini F, Koehl L, Lebot M, Favet C, Touraine P, Funck-Brentano C, Salem JE. Complex influence of gonadotropins and sex steroid hormones on QT interval duration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 :jc20161877
27. Le Cleach L, Lebrun-Vignes B, **Bachelot A**, Beer F, Berger P, Brugère S, Chastaing M, Do-Pham G, Ertel-Pau V, Ferry T, Gand-Gavanou J, Guigues B, Join-Lambert O, Henry P, Khallouf R, Lavie E, Maruani A, Romain O, Sassolas B, Tran VT, Guillot B. Prise en charge de l'acné. Traitement de l'acné par voie locale et générale. *Arch Pediatr*. 2016;23:213-21.
28. Bellessort B, Le Cardinal M, **Bachelot A**, Narboux-Nême N, Garagnani P, Pirazzini C, Barbieri O, Mastracci L, Jonchere V, Duvernois-Berthet E, Fontaine A, Alfama G, Levi G. Dlx5 and Dlx6 control uterine adenogenesis during post-natal maturation: possible consequences for endometriosis. *Hum Mol Genet*. 2016;25(1):97-108.
29. Le Cleach L, Lebrun-Vignes B, **Bachelot A**, Beer F, Berger P, Brugère S, Chastaing M, Do-Pham G, Ertel-Pau V, Ferry T, Gand-Gavanou J, Guigues B, Join-Lambert O, Henry P, Khallouf R, Lavie E, Maruani A, Romain O, Sassolas B, Tran VT, Guillot B. Prise en charge de l'acné. Traitement de l'acné par voie locale et générale. *Ann Dermatol Venereol*. 2015 ;142:692-700.
30. **Bachelot A**, Golmard JL, Dulon J, Dahmoune N, Leban M, Bouvattier C, Cabrol S, Leger J, Polak M, Touraine P. Determining clinical and biological indicators for health outcomes in adult patients with childhood onset of congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(2):175-84.
31. Bellessort B, **Bachelot A**, Heude É, Alfama G, Fontaine A, Le Cardinal M, Treier M, Levi G. Role of Foxl2 in uterine maturation and function. *Hum Mol Genet*. 2015;24(11):3092-103.
32. Salenave S, Bernard V, Do Cao C, Guignat L, **Bachelot A**, Leboulleux S, Droumaguet C, Bry-Gauillard H, Pierre P, Crinière L, Santulli P, Touraine P, Chanson P, Schlumberger M, Maiter D, Baudin E, Young J. Ovarian macrocysts and gonadotrope-ovarian axis disruption in premenopausal women receiving mitotane for adrenocortical carcinoma or Cushing's disease. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(2):141-9.

Autres informations:

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 ?

Ouvert à tous profils

Ce sujet peut-il donner lieu à une thèse ?

Oui

