

Stage proposé par « **Olivier SANDRA** »
« DR2, INRA »

Nom et adresse du Laboratoire ou de l'Unité :
UMR 1198 INRA/ENVA Biologie du Développement et Reproduction,
Domaine de Vilvert 78352 Jouy-en-Josas Cedex

Téléphone : 01 34 65 23 43

Mail : olivier.sandra@jouy.inra.fr

Site internet : <http://www6.jouy.inra.fr/bdr/Equipes-et-Themes/Environnement-Maternel-et-Developpement-peri-Implantatoire>

Directeur du Laboratoire ou de l'Unité : Corinne COTINOT

Intitulé de l'équipe d'accueil :

Equipe EMDI: Environnement Maternel et Développement péri-Implantatoire

Prénom et NOM du Responsable de l'équipe:

Equipe: Olivier SANDRA et Gilles CHARPIGNY

Résumé du thème de recherche du groupe (une dizaine de lignes maximum)

Chez les mammifères l'implantation est une étape critique de la gestation définie par la mise en place des premières interactions cellulaires entre le conceptus et l'utérus. L'acquisition des connaissances sur cette période est primordiale car le déroulement de l'implantation conditionne le développement foeto-placentaire, l'issue de la gestation et la santé post-natale. Ce déroulement repose non seulement sur la qualité de l'embryon mais également sur celle de l'endomètre, au travers d'un réseau complexe de cascades de gènes, impliquant une multitude de facteurs sécrétés, membranaires et intracellulaires. En s'appuyant sur les espèces d'élevage (bovins ; ovins), les objectifs de l'équipe visent à (i) établir les mécanismes moléculaires et cellulaires contrôlant le développement du conceptus, y compris son métabolisme et sa morphogénèse, (ii) identifier les bases moléculaires des mécanismes de signalisation conduisant à l'implantation de l'embryon en situation normale et perturbée (iii) caractériser les réactions de l'organisme maternel en fonction de la nature du conceptus (iv) déterminer les capacités d'adaptation du conceptus et de l'organisme maternel face à des contraintes de l'environnement -nutrition, infection ou stress.

Titre du projet de stage : Caractérisation des facteurs impliqués dans les interactions conceptus-organisme maternel au cours de la gestation normale et perturbée

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

- Olivier SANDRA
- 01 34 65 23 43
- olivier.sandra@jouy.inra.fr

Projet de stage : situation du sujet, objectif du stage, approches expérimentales
(une dizaine de lignes maximum)

Le succès de la gestation requiert une communication finement régulée entre l'utérus et le conceptus, critique dès la période péri-implantatoire. Au sein de notre équipe, des analyses « haut débit » ont été réalisées chez le bovin, à partir d'endomètre et d'oviducte (Mansouri-Attia *et al.*, 2009a ; Valour *et al.* 2014 ; Raliou *et al.*, en préparation), de tissus extra-embryonnaires (Degrelle *et al.* 2012 ; Hue *et al.*, 2015) et de cellules circulantes (V. Mauffré, thèse) en situation physiologique ou expérimentale (embryons produits par FIV ou transfert de noyau somatique ; infections utérines ; variations du métabolisme maternel). En s'appuyant sur les modèles biologiques *in vivo* et *in vitro* maîtrisés dans l'équipe, le projet visera à analyser l'expression, la régulation et la localisation d'une sélection de gènes révélés par ces jeux de données en lien avec l'origine des embryons ou la condition physiologique de la mère. La connection avec des situations en médecine humaine pourra également être réalisée (équipe de F. Vialard et MN Dieudonné, UVSQ, hôpital Poissy). L'objectif à moyen terme est de comprendre l'implication des facteurs identifiés dans la régulation de la capacité reproductive de la femelle au niveau utérin et périphérique, dans le développement des tissus extra-embryonnaires et au cours des interactions précoces conceptus-organisme maternel en lien avec l'issue de la gestation.

Techniques mises en œuvre par le stagiaire :

Extraction : ADN, ARN, protéines; analyses par RT-PCR (classique et temps réel), Western-blot ; hybridation *in situ*, immunocytochimie, cultures cellulaires ; bases en bioinformatique et biostatistiques.

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

- Muñoz M, Martin D, Carrocera S, Alonso-Guervos M, Mora MI, Corrales FJ, Peynot N, Giraud-Delville C, Duranthon V, Sandra O, Gómez E. Localisation of stem cell factor, stanniocalcin-1, connective tissue growth factor and heparin-binding epidermal growth factor in the bovine uterus at the time of blastocyst formation. *Reprod Fertil Dev*. 2017 Feb 24. doi: 10.1071/RD16383. [Epub ahead of print]
- Salah Abdoon AS, Giraud-Delville C, Kandil OM, Kerboeuf-Giraud A, Eozénu C, Carvalho AV, Julian S, Sandra O. Maternal recognition of pregnancy and implantation are not associated with an interferon response of the endometrium to the presence of the conceptus in dromedary camel. *Theriogenology*. 2017 Mar 1;90:301-308. doi: 10.1016/j.theriogenology.2016.11.033.
- Gómez E, Martin D, Carrocera S, Sánchez-Calabuig MJ, Gutierrez-Adán A, Alonso-Guervos M, Peynot N, Giraud-Delville C, Sandra O, Duranthon V, Muñoz M. Expression and localization of ARTEMIS in the bovine uterus and embryos. *Theriogenology*. 2017 Mar 1;90:153-162. doi: 10.1016/j.theriogenology.2016.12.007.
- Sandra O, Charpigny G, Galio L, Hue I. Preattachment Embryos of Domestic Animals: Insights into Development and Paracrine Secretions. *Annu Rev Anim Biosci*. 2017 Feb 8;5:205-228. doi: 10.1146/annurev-animal-022516-022900.
- Biase FH, Rabel C, Guillomot M, Hue I, Andropolis K, Olmstead CA, Oliveira R, Wallace R, Le Bourhis D, Richard C, Campion E, Chaulot-Talmon A, Giraud-Delville C, Taghouti G, Jammes H, Renard JP, Sandra O, Lewin HA. Massive dysregulation of genes involved in cell signaling and placental development in cloned cattle conceptus and maternal endometrium. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Dec 20;113(51):14492-14501. doi: 10.1073/pnas.1520945114.
- Maufré V, Grimard B, Eozenou C, Inghels S, Silva L, Giraud-Delville C, Capo D, Sandra O, Constant F. Interferon stimulated genes as peripheral diagnostic markers of early pregnancy in sheep: a critical assessment. *Animal*. 2016 Nov;10(11):1856-1863.
- O'Doherty AM, O'Shea LC, Sandra O, Lonergan P, Fair T, Forde N. Imprinted and DNA methyltransferase gene expression in the endometrium during the pre- and peri-implantation period in cattle. *Reprod Fertil Dev*. 2016 Sep 21. doi: 10.1071/RD16238. [Epub ahead of print]
- Meyerholz MM, Mense K, Linden M, Raliou M, Sandra O, Schuberth HJ, Hoedemaker M, Schmicke M. Peripheral thyroid hormone levels and hepatic thyroid hormone deiodinase gene expression in dairy heifers on the day of ovulation and during the early peri-implantation period. *Acta Vet Scand*. 2016 Sep 8;58(1):52. doi: 10.1186/s13028-016-0231-6.
- Sandra O. Hormonal control of implantation. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016 Jun;77(2):63-6. doi: 10.1016/j.ando.2016.04.013. Epub 2016 May 9. Review.
- Healey GD, Collier C, Griffin S, Schuberth HJ, Sandra O, Smith DG, Mahan S, Dieuzy-Labayé I, Sheldon IM. Mevalonate Biosynthesis Intermediates Are Key Regulators of Innate Immunity in Bovine Endometritis. *J Immunol*. 2016 Jan 15;196(2):823-31. doi: 10.4049/jimmunol.1501080. Epub 2015 Dec 16. PubMed PMID:26673142; PubMed Central PMCID: PMC4705593.
- Meyerholz MM, Mense K, Knaack H, Sandra O, Schmicke M. Pregnancy-Induced ISG-15 and MX-1 Gene Expression is Detected in the Liver of Holstein-Friesian Heifers During Late Peri-Implantation Period. *Reprod Domest Anim*. 2016 Feb;51(1):175-7. doi: 10.1111/rda.12638. Epub 2015 Nov 9. PubMed PMID: 26549692.
- Meyerholz MM, Mense K, Lietzau M, Kassens A, Linden M, Knaack H, Wirthgen E, Hoeflich A, Raliou M, Richard C, Sandra O, Schuberth HJ, Hoedemaker M, Schmicke M. Serum IGFBP4 concentration decreased in dairy heifers towards day 18 of pregnancy. *J Vet Sci*. 2015;16(4):413-21. doi: 10.4142/jvs.2015.16.4.413. PubMed PMID: 26243597; PubMed Central PMCID: PMC4701733.
- Correia-Álvarez E, Gómez E, Martín D, Carrocera S, Pérez S, Otero J, Peynot N, Giraud-Delville C, Caamaño JN, Sandra O, Duranthon V, Muñoz M. Expression and localization of interleukin 1 beta and interleukin 1 receptor (type I) in the bovine endometrium and embryo. *J Reprod Immunol*. 2015 Aug;110:1-13. doi: 10.1016/j.jri.2015.03.006. Epub 2015 Apr 15. PubMed PMID: 25955718.
- Sandra O, Constant F, Vitorino Carvalho A, Eozénu C, Valour D, Maufré V, Hue I, Charpigny G. Maternal organism and embryo biosensing: insights from ruminants. *J Reprod Immunol*. 2015 Apr;108:105-13. doi: 10.1016/j.jri.2014.12.005. Epub 2015 Jan 7. Review. PubMed PMID: 25617112.
- Correia-Álvarez E, Gómez E, Martín D, Carrocera S, Pérez S, Peynot N, Giraud-Delville C, Caamaño JN, Balseiro A, Sandra O, Duranthon V, Muñoz M. Early embryonic and endometrial regulation of tumor necrosis factor and tumor necrosis factor receptor 2 in the cattle uterus. *Theriogenology*. 2015 Apr 1;83(6):1028-37. doi: 10.1016/j.theriogenology.2014.12.007. Epub 2014 Dec 9. PubMed PMID: 25589228.
- Goldstone RJ, Popat R, Schuberth HJ, Sandra O, Sheldon IM, Smith DG. Genomic characterisation of an endometrial pathogenic *Escherichia coli* strain reveals the acquisition of genetic elements associated with extra-intestinal pathogenicity. *BMC Genomics*. 2014 Dec 6;15:1075.
- Carvalho AV, Reinaud P, Forde N, Healey GD, Eozenou C, Giraud-Delville C, Mansouri-Attia N, Gall L, Richard C, Lonergan P, Sheldon IM, Lea RG, Sandra O. SOCS genes expression during physiological and perturbed implantation in bovine endometrium. *Reproduction*. 2014 Dec;148(6):545-57.
- Vitorino Carvalho A, Eozenou C, Healey GD, Forde N, Reinaud P, Chebrou M, Gall L, Rodde N, Padilla AL, Delville CG, Leveugle M, Richard C, Sheldon IM, Lonergan P, Jolivet G, Sandra O. Analysis of STAT1 expression and biological activity reveals interferon-tau-dependent STAT1-regulated SOCS genes in the bovine endometrium. *Reprod Fertil Dev*. 2014 Aug 13. doi: 10.1071/RD14034.

Guillomot M, Campion E, Prézélin A, Sandra O, Hue I, Le Bourhis D, Richard C, Biase FH, Rabel C, Wallace R, Lewin H, Renard JP, Jammes H. Spatial and temporal changes of decorin, type I collagen and fibronectin expression in normal and clone bovine placenta. *Placenta*. 2014 Sep;35(9):737-47.

Gómez E, Correia-Álvarez E, Caamaño JN, Díez C, Carrocera S, Peynot N, Martín D, Giraud-Delville C, Duranthon V, Sandra O, Muñoz M. Hepatoma-derived growth factor: from the bovine uterus to the in vitro embryo culture. *Reproduction*. 2014 Oct;148(4):353-65.

Goldstone RJ, Talbot R, Schuberth HJ, Sandra O, Sheldon IM, Smith DG. Draft Genome Sequence of *Escherichia coli* MS499, Isolated from the Infected Uterus of a Postpartum Cow with Metritis. *Genome Announc*. 2014 Jul 3;2(4). pii: e00217-14.

Goldstone RJ, Amos M, Talbot R, Schuberth HJ, Sandra O, Sheldon IM, Smith DG. Draft Genome Sequence of *Trueperella pyogenes*, Isolated from the Infected Uterus of a Postpartum Cow with Metritis. *Genome Announc*. 2014 Apr 24;2(2). pii: e00194-14.

Amos MR, Healey GD, Goldstone RJ, Mahan SM, Düvel A, Schuberth HJ, Sandra O, Zieger P, Dieuzy-Labaye I, Smith DG, Sheldon IM. Differential endometrial cell sensitivity to a cholesterol-dependent cytolysin links *Trueperella pyogenes* to uterine disease in cattle. *Biol Reprod*. 2014 Mar 13;90(3):54.

Düvel A, Maaß J, Heppelmann M, Hussen J, Koy M, Piechotta M, Sandra O, Smith DG, Sheldon IM, Dieuzy-Labaye I, Zieger P, Schuberth HJ. Peripheral blood leukocytes of cows with subclinical endometritis show an altered cellular composition and gene expression. *Theriogenology*. 2014 Apr 15;81(7):906-17.

Biase FH, Rabel C, Guillomot M, Sandra O, Andropolis K, Olmstead C, Oliveira R, Wallace R, Le Bourhis D, Richard C, Campion E, Chaulot-Talmon A, Giraud-Delville C, Taghouti G, Jammes H, Hue I, Renard JP, Lewin HA. Changes in WNT signaling-related gene expression associated with development and cloning in bovine extra-embryonic and endometrial tissues during the peri-implantation period. *Mol Reprod Dev*. 2013 Dec;80(12):977-87.

Hussen J, Düvel A, Sandra O, Smith D, Sheldon IM, Zieger P, Schuberth HJ. Phenotypic and functional heterogeneity of bovine blood monocytes. *PLoS One*. 2013 Aug 14;8(8):e71502. doi: 10.1371/journal.pone.0071502.

Mansouri-Attia N, Oliveira LJ, Forde N, Fahey AG, Browne JA, Roche JF, Sandra O, Renaud P, Lonergan P, Fair T. Pivotal role for monocytes/macrophages and dendritic cells in maternal immune response to the developing embryo in cattle. *Biol Reprod*. 2012 Nov 29;87(5):123.

Saint-Dizier M, Sandra O, Ployart S, Chebrouit M, Constant F. Expression of nuclear progesterone receptor and progesterone receptor membrane components 1 and 2 in the oviduct of cyclic and pregnant cows during the post-ovulation period. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012 Sep 7;10:76.

Forde N, Duffy GB, McGettigan PA, Browne JA, Mehta JP, Kelly AK, Mansouri-Attia N, Sandra O, Loftus BJ, Crowe MA, Fair T, Roche JF, Lonergan P, Evans AC. Evidence for an early endometrial response to pregnancy in cattle: both dependent upon and independent of interferon tau. *Physiol Genomics*. 2012 Aug 17;44(16):799-810.

Eozenou C, Vitorino Carvalho A, Forde N, Giraud-Delville C, Gall L, Lonergan P, Auguste A, Charpigny G, Richard C, Pannetier M, Sandra O. FOXL2 is regulated during the bovine estrous cycle and its expression in the endometrium is independent of conceptus-derived interferon tau. *Biol Reprod*. 2012 Aug 9;87(2):32. Erratum in: *Biol Reprod*. 2012 Oct;87(4):102. Carvalho, Anaïs Vitorino [corrected to Vitorino Carvalho, Anaïs].

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

THESES

- Audrey Lesage (resp : O. Sandra); 2013; ED 419 Biosigne

M2

- Sophie Mockly (resp. O. Sandra), M2 *Sciences Cellulaire et Moléculaires du Vivant*, Rennes
- Maud Pez (resp. O. Sandra), M2 *Reprodev*, Universités Paris 5/7

Etudiants ayant préparé ou soutenu leur thèse, leur DEA 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 (2012 à 2017)

- Mauffré V (resp. B. Grimard & F. Constant), 2011-2016 ; ED ABIES ; recruté MC ENVA
- Carvalho A. (resp. O. Sandra), 2009-2013, ED 419 Biosigne ; post-doctorat (INRA, Tours)
- Eozenou C. (resp. O. Sandra), 2010-2013, ED 419 Biosigne ; post-doctorat (Institut Pasteur)
- Valour D. (resp: B. Grimard/I. Hue): 2008-2013; ED ABIES ; CDI (privé)
- Touzard E. (resp : G. Charpigny): 2009-2013; ED UVSQ; en recherche de post-doctorat

Master 2 (2012 à 2017)

- Rita Gouesse (2016 ; resp : G. Charpigny et O. Sandra), M2 *Reprodev*, Universités Paris 5/7. Thèse au Canada
- Aude Dos Santos (2015 ; resp. L. Galio): M2 *Sciences Biomédicales, Signalisation et différenciation cellulaire*, Université de Caen ; pas de nouvelles
- Sandra Lignier (2015 ; resp. G. Charpigny), M2 *Recherche Biologie Intégrative et Moléculaire*, UVSQ. CDD niveau IE
- Mélanie Poirée (2015 ; resp. O. Sandra), M2 *Reprodev*, Universités Paris 5/7 ; pas de nouvelles
- Audrey Lesage (2013, resp. O. Sandra) ; M2 *Reprodev* ; en thèse dans l'équipe.

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 ?

Tous les profils

Ce sujet peut-il donner lieu à une thèse ?

Assujetti à l'obtention de financements (en cours d'évaluation)