

## Université de Caen - Œstrogène, Reproduction, Cancer

### Présentation de l'unité

<b>Nom de l'unité :</b>	EA2608 Œstrogène, Reproduction, Cancer (OeReCa)
<b>Nom de l'équipe</b>	
<b>Nom du responsable de l'unité :</b>	Pierre-Jacques Bonnamy
<b>Organisme(s) de rattachement :</b>	UCBN et Unité sous contrat (USC) INRA
<b>Adresse :</b>	Bâtiment M, Campus 1, Université de Basse-Normandie, Esplanade de la paix, CS 14032, 14032 Caen cedex 5
<b>Mail :</b>	Pierre-jacques.bonnamy@unicaen.fr
<b>Tél. :</b>	02 31 56 54 59
<b>Domaine scientifique :</b>	Reproduction, Cancérologie
<b>Nombre de scientifiques</b>	Reproduction (7) ; Cancérologie (4)
<b>Mots – clés (5 max)</b>	Œstrogènes, spermatozoïdes, ovaire, cancer du sein, matrice extracellulaire

### **L'Unité en bref (historique, objectifs... – 10 lignes max) :**

L'unité OeReCa travaille depuis de nombreuses années sur le rôle joué par les estrogènes dans la physio-pathologie de la reproduction mâle et femelle. Ces travaux ont porté essentiellement sur la régulation de la synthèse d'estradiol en conditions physiologiques (modèles testiculaires de rat, ovaires de lapin et vaches) et pathologiques (Homme). Ainsi, nos travaux ont permis d'identifier un certain nombre de mécanismes de régulation de l'expression du gène de l'aromatase (enzyme responsable de la synthèse des estrogènes à partir des androgènes) aussi bien dans la compréhension des voies de signalisation, que dans l'analyse génomique. L'ensemble de ces études a permis à l'équipe d'acquies une reconnaissance internationale et une labellisation par l'INRA, l'unité étant reconnue Unité sous Contrat INRA depuis 2001. Les objectifs poursuivis sont d'une part d'étudier le rôle des estrogènes lors de la spermatogenèse et dans la qualité des gamètes et d'autre part d'étudier chez la femme, certaines pathologies de la folliculogénèse comme le syndrome des ovaires polykystiques. Parallèlement, l'équipe développe une thématique en cancérologie focalisée sur le dialogue récepteurs matriciels/récepteurs kinasiques/signalisation estrogénique dans les carcinomes notamment mammaires.

### **Axes de recherche de l'unité :**

Pour le projet quinquennal en cours (2012-2016), évalué positivement par l'AERES et labellisé par l'INRA (pour les deux premiers) les axes de recherche sont les suivants :

- 1) Rôle des estrogènes dans la spermiogénèse et la fonction des spermatozoïdes, qualité du gamète mâle
- 2) Facteurs prédictifs de la réponse ovarienne à la stimulation hormonale chez la vache et la femme
- 3) Signalisation estrogénique et folliculogénèse, implication dans le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)
- 4) Signalisation estrogénique et interaction des polluants environnementaux
- 5) Interactions estrogènes-matrice extracellulaire dans les dérégulations de l'endométriase et du cancer.

### **Principaux projets en cours (5 max) :**

#### **Thèmes et objectifs scientifiques associés :**

- **Rôle des estrogènes dans la spermiogénèse et la fonction des spermatozoïdes, qualité du gamète mâle.**  
Etude des gènes estrogéno-régulés codant pour des protéines impliquées dans diverses étapes de la spermiogénèse : formation de l'acrosome, élongation du flagelle, compaction de la chromatine. Mobilité du spermatozoïde humain, régulation par le 17 $\beta$  estradiol, étude des effets potentiels du bisphénol A, molécule à activité estrogénique. Etude d'une relation potentielle entre qualité du spermatozoïde équin et signalisation estrogénique.
- **Implication de facteurs génomiques et intra-ovariens dans la folliculogénèse et la physio-pathologie ovarienne.**  
Implication des polymorphismes du récepteur de la FSH et du récepteur alpha de l'estradiol dans la réponse à la stimulation ovarienne chez la vache et chez la femme. Rôles du syndécane-1 et du CD44 dans la signalisation estrogénique et la différenciation phénotypique des cellules de granulosa. Bone Morphogenetic proteins et syndrome des ovaires micropolykystiques
- **Altération de la signalisation estrogénique par les polluants environnementaux.**  
Rôles respectifs des adjuvants et des principes actifs dans les mécanismes de perturbation endocrine induits par les pesticides
- **Dialogue récepteurs matriciels/récepteurs kinasiques/signalisation estrogénique dans les carcinomes**  
Interactions acide hyaluronique et signalisation estrogénique dans les carcinomes mammaires. Dissection moléculaire de la voie de signalisation RASSF1A/hippo dans les cancers bronchiques par une approche d'inactivation génique

systémique par siRNA : impact sur l'apoptose, la prolifération cellulaire et l'adhésion cellulaire.

**Opérations et/ou projets liés à chaque axe (éventuellement préciser le responsable et les participants) :**

**Axe 1 :** Thèse de Melle Brouard Vanessa en cours (oct 2012-2015) : « Impacts des xénoestrogènes, isolés ou en mélange, dans le déroulement de la spermatogenèse et la qualité des gamètes chez les mammifères » (Directeur de thèse : C. Delalande)

Thèse de Melle Gautier Camille (janv 2014-2016) : Production et qualité des spermatozoïdes équins : rôles des œstrogènes et de leurs récepteurs. (Directeur de thèse : H. Bouraïma-Lelong)

**Axe 2 :** Développement en cours d'un test simple qui permettra d'identifier les vaches potentiellement mauvaises répondeuses à une stimulation ovarienne en vue d'une insémination artificielle. Ce test étant basé sur une caractéristique génétique, il pourrait être effectué dès la naissance de l'animal sur une simple prise de sang. Les marqueurs génétiques utilisés dans ce test sont les polymorphismes (variations génétiques non pathologiques) du récepteur à la FSH et à l'œstradiol (principales hormones régulant la reproduction). L'enjeu visé est de permettre le développement de la technique du transfert embryonnaire. Actuellement cette technique nécessaire à la diffusion rapide du progrès génétique est sous-utilisée du fait de son coût. Celui-ci est dû au nombre d'échecs importants dans la réponse à la stimulation ovarienne des vaches. La sélection précoce des vaches pouvant répondre favorablement à cette stimulation permettrait de répondre à la demande des éleveurs et des coopératives qui souhaitent utiliser cette technique. (Annie Benhaim, MCU-PH, Hervé Mitre MCU-PH)

**Liste de publications représentatives des activités de recherche sur les 5 dernières années (max. 4) :**

- Bois C, Delalande C, Bouraïma-Lelong H, Durand P, Carreau S. 17 $\beta$ -Estradiol regulates cyclin A1 and cyclin B1 gene expression in adult rat seminiferous tubules. *J Mol Endocrinol*. 2012 Feb 6;48(2):89-97.

- Bois C, Delalande C, Nurmio M, Parvinen M, Zanatta L, Toppari J, Carreau S. Age- and cell-related gene expression of aromatase and estrogen receptors in the rat testis. *J Mol Endocrinol*. 2010 Sep;45(3):147-59.

- Levallet G, Bonnamy PJ, Levallet J. Alteration of cell membrane proteoglycans impairs FSH receptor/Gs coupling and ERK activation through PP2A-dependent mechanisms in immature rat Sertoli cells. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Jun;1830(6):3466-75.

- Khalaf M, Morera J, Bourret A, Reznik Y, Denoual C, Herlicoviez M, Mitre H, Benhaim A. BMP system expression in GCs from polycystic ovary syndrome women and the in vitro effects of BMP4, BMP6, and BMP7 on GC steroidogenesis. *Eur J Endocrinol*. 2013 Feb 20;168(3):437-44.

**Partenariats et réseaux :**

**Liste des partenariats actuels au sein de la Fondation Hippolia (concrétisés par des conventions et/ou publications en commun)**

**Projets de recherche**

Projet **Qualisperm**, recherche des récepteurs aux œstrogènes et de l'aromatase sur le spermatozoïde équin, lien avec la qualité du gamète, financé en 2011, signature d'une convention entre l'IFCE et l'UCBN. Collaboration avec la Jumenterie du Pin (IFCE) (Porteurs H. Bouraïma-Lelong et Carine Travert).

Projet **ROSE** « Les Récepteurs aux Œstrogènes du Spermatozoïde Equin : marqueurs de qualité ? » financé en 2012, signature d'une convention entre l'IFCE et l'UCBN. Collaboration avec la Jumenterie du Pin (IFCE) (Porteur H. Bouraïma-Lelong).

Un nouveau partenariat entre notre équipe et l'IFCE va être établi dans le cadre d'un nouveau projet qui sera déposé auprès du conseil scientifique de l'IFCE (2014).

**Participations à des congrès**

Présentation d'un poster à la **JRE** en 2012 : « Le spermatozoïde équin : cible potentielle des œstrogènes. Mise en évidence des récepteurs ER $\alpha$ , ER $\beta$  et GPER ».

Présentation d'un poster au **XXVIII<sup>ème</sup> congrès de la SALF** en 2012 : « Le spermatozoïde équin : cible potentielle des œstrogènes. Mise en évidence des récepteurs ER $\alpha$ , ER $\beta$  et GPER ».

Présentation d'un poster à la journée scientifique de l'IRIB en 2012 : « Mise en évidence des trois récepteurs aux œstrogènes sur le spermatozoïde équin ».

Présentation orale au **6<sup>ème</sup> congrès international d'études sur la reproduction de l'étalon (ISSR)** en 2012 : « Stallion spermatozoa : putative targets of estrogens. Studies of estrogens receptors. »

Présentation orale à l'**EAAP** en 2013 : « Stallion spermatozoa : putative targets for estrogens ».

Présentation d'un poster à la **JRE** de 2014 acceptée : « Les récepteurs aux œstrogènes du spermatozoïde équin : marqueurs saisonniers, acteurs de la mobilité, marqueurs de qualité ? »

**Perspectives :**

**Projets liés à la santé équine que l'unité souhaiterait développer (moyennant identification du partenariat et du financement) (max. 4) :**

Evaluation de la réponse ovarienne à une stimulation hormonale par l'étude du polymorphisme des récepteurs à FSH et à l'œstradiol