

Stage proposé par

Nom et adresse du Laboratoire ou de l'Unité : UMR 1198 - BREED - Equipe RHuMA, UFR des Sciences de la Santé Simone Veil Université de Versailles St Quentin en Yvelines, 2 Avenue de la source de la Bièvre 78180 Montigny le Bretonneux

Téléphone : 0170429412

Mail : francois.vialard@uvsq.fr

Directeur du Laboratoire ou de l'Unité : Pr François Vialard

Intitulé de l'équipe d'accueil : - Equipe RHuMA

Résumé du thème de recherche de l'équipe d'accueil :

RHuMA est une équipe de recherche translationnelle qui s'est fixé les objectifs suivants :

- Préciser les mécanismes moléculaires des échecs de fécondation ou d'implantation, ainsi que des pathologies maternelles ou fœtales au cours de la grossesse,
- Identifier de nouveaux bio-marqueurs par des approches ciblées ou pangénomique pour permettre une prise en charge individualisée des couples infertiles,
- Développer de nouvelles technologies de dépistage et de diagnostic durant la période prénatale.

Titre du projet de stage :

Impact de l'obésité sur le contenu des vésicules extracellulaires présentes dans les fluides utérins au cours de la fenêtre implantatoire chez la femme

Prénom, NOM, téléphone et adresse e-mail du Responsable du stage (co-encadrement) :

Esther Dos Santos

esther.dos-santos@uvsq.fr

Tel : 0170429410

Laurent Galio

laurent.galio@inrae.fr

Tel : 01 34 65 22 74

Projet de stage :

L'**obésité** qui se définit par un indice de masse corporelle (IMC) $> 30 \text{ kg/m}^2$ constitue un **problème majeur de Santé publique** dans le monde. En France, la prévalence estimée de l'obésité est de 15% (Obépi, 2012). L'obésité concerne toutes les catégories d'âge, notamment les femmes en âge de procréer. Différentes données épidémiologiques démontrent clairement que **les fonctions de reproduction de la femme sont étroitement liées à son IMC**. En effet, les chances de concevoir spontanément un enfant sont diminuées de 5% pour chaque augmentation d'une unité d'IMC et de manière plus générale, les femmes obèses ont trois fois plus de risques de ne pas concevoir naturellement. L'impact de l'IMC sur la fertilité féminine semble, en partie, lié à un **trouble de l'implantation embryonnaire**. L'implantation embryonnaire est un processus complexe qui implique un **dialogue interactif entre un endomètre réceptif et un blastocyste fonctionnel**. Cette symbiose nécessite une synchronisation spatio-temporelle préalable entre la différenciation du stroma utérin et celle de l'embryon. La période où cette synchronisation est effective, définit les concepts de fenêtre d'implantation (5 à 8 jours après ovulation) et de réceptivité utérine.

Différentes études très récentes ont démontré qu'un endomètre devient réceptif une fois qu'il sécrète, entre autres, des **vésicules extracellulaires** (exosomes, microvésicules...), communément appelées EVs. Ces structures stables contenant un large spectre de molécules bioactives dont des miRNA, des ARNm, des lipides, des protéines (métalloprotéinases, protéines d'adhésion...) jouent un rôle crucial de **plate-forme de signalisation favorable à l'implantation de l'embryon**.

D'autre part, il a été montré, chez la femme, que la surcharge pondérale entraîne, d'une part, une modification du contenu des EVs plasmatiques (enrichissement en cholestérol et en mir27a, par exemple) et, d'autre part, une augmentation du nombre (x 10) de EVs plasmatiques d'origine adipeuse. A ce jour, **le profil des EVs dans les sécrétions utérines de femmes obèses est inconnu.**

Dans ce contexte, nous souhaitons **étudier l'impact de l'obésité sur le contenu des EVs d'origine endométriale au cours de la fenêtre d'implantation.** Pour cela, nous nous proposons de déterminer le profil des EVs (quantité, répartition en tailles, contenu en miRNA, contenu en protéines) sécrétées par l'endomètre dans la cavité utérine de femmes obèses et de le comparer à celui des femmes normo-pondérées. Parallèlement, nous envisageons de réaliser des **tests fonctionnels** en testant l'effet d'EVs sur les capacités de différenciation *in vitro* des cellules stromales endométriales (par exemple, EVs issus d'endomètre de femmes normo-pondérées sur des cultures de cellules endométriales de femmes obèses).

L'ensemble de ce travail devrait nous permettre de mieux comprendre les mécanismes moléculaires impliqués dans le défaut de réceptivité endométriale chez la femme obèse.

Techniques mises en œuvre par le stagiaire :

- Purification des EVs par chromatographie d'exclusion,
- miRNome par RNAseq petits ARN,
- Protéome par spectrométrie de masse,
- Culture primaire de cellules endométriales humaines.

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

E Dos Santos

1-Nogues P, **Dos Santos E**, Jammes H, Berveiller P, Arnould L, Vialard F, Dieudonné MN. Maternal obesity influences expression and DNA methylation of the adiponectin and leptin systems in human third-trimester placenta. Clin Epigenetics. 2019, 11(1).

2- Duval F, **Dos Santos E**, Maury B, Serazin V, Fathallah K, Vialard F, Dieudonné MN. Adiponectin regulates glycogen metabolism at the human fetal-maternal interface. J Mol Endocrinol. 2018, 61(3):139-152.

3- Serazin V, Duval F, Wainer R, Ravel C, Vialard F, Molina-Gomes D, Dieudonné MN, **Dos Santos E**. Are leptin and adiponectin involved in recurrent pregnancy loss? J Obstet Gynaecol Res. 2018, 44(6):1015-1022.

4- Duval F, **Dos Santos E**, Moindjie H, Serazin V, Swierkowski-Blanchard N, Vialard F, Dieudonné MN. Adiponectin limits differentiation and trophoblast invasion in human endometrial cells. J Mol Endocrinol. 2017, 59(3):285-297.

5- Moindjie H, **Santos ED**, Gouesse RJ, Swierkowski-Blanchard N, Serazin V, Barnea ER, Vialard F, Dieudonné MN. Preimplantation factor is an anti-apoptotic effector in human trophoblasts involving p53 signaling pathway. Cell Death Dis. 2016, 7(12):e2504.

6- Duval F, **Santos ED**, Poidatz D, Sérazin V, Gronier H, Vialard F, Dieudonné MN. Adiponectin Inhibits Nutrient Transporters and Promotes Apoptosis in Human Villous Cytotrophoblasts: Involvement in the Control of Fetal Growth. Biol Reprod. 2016, 94(5):111.

7- Laissue P, Lakhal B, Vatin M, Batista F, Burgio G, Mercier E, **Santos ED**, Buffat C, Sierra-Diaz DC, Renault G, Montagutelli X, Salmon J, Monget P, Veitia RA, Méhats C, Fellous M, Gris JC, Cocquet J, Vaiman D. Association of FOXD1 variants with adverse pregnancy outcomes in mice and humans. Open Biol. 2016 Oct;6(10).

8- **Dos Santos E**, Duval F, Vialard F, Dieudonné MN. The roles of leptin and adiponectin at the fetal-maternal interface in humans. Horm Mol Biol Clin Investig. 2015, 24(1):47-63. Review.

9- Poidatz D, **Dos Santos E**, Duval F, Moindjie H, Serazin V, Vialard F, De Mazancourt P, Dieudonné MN. Involvement of estrogen-related receptor- γ and mitochondrial content in intrauterine growth restriction and preeclampsia. Fertil Steril. 2015, 104(2):483-90.

10- Moindjie H, **Santos ED**, Loeuillet L, Gronier H, de Mazancourt P, Barnea ER, Vialard F, Dieudonne MN. Preimplantation factor (PIF) promotes human trophoblast invasion. Biol Reprod. 2014, 91(5):118.

L Galio

1. Alminana C, Corbin E, Tsikis G, Alcantara-Neto AS, Labas V, Reynaud K, **Galio L**, Uzbekov R, Garanina AS, Druart X, Mermillod P. Oviduct extracellular vesicles protein content and their role during oviduct-embryo cross-talk. Reproduction 2017, 154:153-168.

2. Lesage-Padilla A, Forde N, Poirée M, Healey GD, Giraud-Delville C, Reinaud P, Eozenou C, Vitorino Carvalho A, **Galio L**, Raliou M, Oudin JF, Richard C, Sheldon IM, Charpigny G, Lonergan P, Sandra O. Maternal metabolism affects endometrial expression of oxidative stress and FOXL2 genes in cattle. PLoS ONE 2017, 12:e0189942.

3. Sandra, O., Charpigny, G., **Galio, L.**, Hue, I. Preattachment embryos of domestic animals: Insights into development and paracrine secretions. Annual Review of Animal Biosciences 2017, 5 : 205-228.

4. Hue-Beauvais C, Koch E, Chavatte-Palmer P, **Galio L**, Chat S, Letheule M, Rousseau-Ralliard D, Jaffrezic F, Laloë D, Aujean E, Révillion F, Lhotellier V, Gertler A, Devinoy E, Charlier M. Milk from dams fed an obesogenic diet combined with a high-fat/high-sugar diet induces long-term abnormal mammary gland development in the rabbit. J Anim Sci 2015, 93:1641-1655.

5. **Galio L**, Droineau S, Yeboah P, Boudiaf H, Bouet S, Truchet S, Devinoy E. MicroRNA in the ovine mammary gland during early pregnancy: spatial and temporal expression of miR-21, miR-205, and miR-200. Physiol Genomics 2013, 45:151-161.

Autres informations :

Etudiants actuellement en thèse ou en M2 dans l'équipe d'accueil :

1 Doctorante 3^{ème} année encadrée par F Vialard ED : SDSV Paris-Saclay

Etudiants ayant préparé ou soutenu leur thèse ou leur M2 dans l'équipe d'accueil au cours des six dernières années :

1 thèse soutenue (2016-2019), encadrée par MN Dieudonné, ED SDSV, Université Paris Saclay

1 thèse soutenue (2014-2017), encadrée par MN Dieudonné, ED SDSV, Université Paris Saclay

1 thèse soutenue (2013-2016), encadrée par MN Dieudonné, ED SDSV, Université Paris Saclay

1 thèse soutenue (2011-2015), encadrée par MN Dieudonné, ED GAO, UVSQ

17 M2 entre 2012 et 2020.

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 ?

OUI