

Stage proposé par « **Dr. Ioana FERECATU et Dr. Thierry FOURNIER** »
Faculté de Pharmacie – Université Paris Descartes

Nom et adresse du Laboratoire ou de l'Unité :
UMR-S 1139 INSERM/Université Paris Descartes
"Physiopathologie & Pharmacotoxicologie Placentaire Humaine"
Faculté de Pharmacie de Paris
4 avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, France

Téléphone : 01 53 73 96 05

Mail : ioana.ferecatu@parisdescartes.fr

Site internet : <http://www.materniteportroyal.fr/poles-activite/presentation/pole-recherche/inserm-u767.html>

Directeur du Laboratoire ou de l'Unité : Dr. Thierry FOURNIER

Intitulé de l'équipe d'accueil : "Physiopathologie & Pharmacotoxicologie Placentaire Humaine"

Prénom et NOM du Responsable de l'équipe : Dr. Thierry FOURNIER

Résumé du thème de recherche de l'équipe

Notre objectif est d'accroître les connaissances sur la formation et les fonctions du placenta humain afin d'améliorer le dépistage précoce et la prise en charge des principales pathologies de la grossesse associées à une dysfonction placentaire. Nos recherches sont ciblées sur l'étude du développement de la villosité chorale du placenta humain et de ses fonctions qui évoluent tout au long de la grossesse. Nous étudions particulièrement l'impact d'un environnement physiologique (concentration en oxygène, hormones, flux sanguin) ou pathologique (perturbateurs endocriniens, médicaments, agents infectieux) sur l'intégrité et les fonctions d'échanges et hormonales de cette villosité chorale humaine.

L'un des axes développés au laboratoire est l'étude de l'effet des polluants environnementaux tels que les Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP) dans la régulation des fonctions placentaires.

Titre du projet de stage : « Impact des nanoparticules (NP) seules ou en association avec des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sur l'intégrité et les fonctions de la barrière placentaire humaine »

Prénom, NOM, téléphone et adresse e-mail du Responsable du stage: Ioana FERECATU,
01 53 73 96 05, ioana.ferecatu@parisdescartes.fr

Projet de stage :

Pendant une journée standard, les Parisiens inhalent environ cent mille particules par litre d'air et lors de pics de pollution une moyenne de trois millions de ces particules par litre d'air ont été enregistrées (source AirParif). La pollution atmosphérique constitue donc aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique car plus de la moitié de la population mondiale vit actuellement dans des zones urbaines. Par ailleurs, des études épidémiologiques ont établi un lien entre la pollution atmosphérique et les complications survenues pendant la grossesse avec un risque plus élevé de naissances prématurées. Les conséquences néfastes de la pollution environnante sont intimement liées à la composante particulaire qui constitue une source complexe de xénobiotiques. Les polluants tels que les Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP) et les nanoparticules (NP) se retrouvent dans cette pollution atmosphérique et représentent un risque majeur d'exposition pour la femme enceinte, pouvant affecter donc l'évolution de la grossesse. Parmi les HAP, le benzo[a]pyrène (B[a]P) est actuellement classée cancérigène et mutagène pour l'homme. Les NP possèdent des propriétés physico-chimiques particulières et sont capables de traverser des barrières épithéliales et d'atteindre la circulation maternelle. Les NP ont notamment une tendance d'adsorber à leur surface d'autres molécules, tels que les B[a]P, formant une corona autour de la particule et favorisant leur entrée dans les cellules. Actuellement, le risque sanitaire de la co-exposition des NP avec des HAP au niveau de la barrière placentaire n'a pas été évalué ; leurs effets en mélange pourraient être exacerbés comparative aux expositions individuelles.

Ainsi, le projet de stage M2 vise à évaluer les effets de la co-exposition à un mélange NP +/- B[a]P sur des cellules placentaires humaines et de les comparer aux effets des expositions individuelles. Cette étude sera réalisée sur différents modèles placentaires disponibles au laboratoire : lignées cellulaires, culture de cellules primaires et explants villositaires (obtenus à différents stades de la grossesse). Les conséquences de l'exposition à ces polluants au niveau de la viabilité cellulaire, de la capacité de différenciation cellulaire et sur les fonctions placentaires (production d'hormones) seront évaluées. Deuxièmement, sera étudié l'impact de cette co-exposition sur l'expression et la localisation intracellulaire et l'activité du récepteur AhR, qui est un facteur de transcription impliqué dans le métabolisme des xénobiotiques et la différenciation cellulaire.

Techniques mises en œuvre par le stagiaire :

- purification et culture des trophoblastes humaines primaires, culture des explants villositaires
- fractionnement cellulaire et immunocytochimie
- Western Blot, RT-qPCR
- cytométrie en flux, test WST-1

Publications du responsable de stage des dernières années :

- 1) C. Mons, I. Ferecatu, S. Riquier, E. Lescop, C. Bouton, M.P. Golinelli-Cohen "Combined biochemical, biophysical and cellular methods to study Fe-S cluster transfer and cytosolic aconitase repair by mitoNEET" (2017) *Methods in Enzymology* (ongoing)
- 2) I. Ferecatu, S. Goncalves, M.P. Golinelli-Cohen, M. Clémancey, A. Martelli, S. Lazereg, E. Guittet, J.M. Latour, H. Puccio, J.C. Drapier, E. Lescop and C. Bouton "The diabetes drug target mitoNEET governs a novel trafficking pathway to rebuild an Fe-S cluster into cytosolic aconitase/Iron Regulatory Protein 1" (2014) *J. Biol. Chem.*, Oct 10;289(41):28070-86.
- 3) I. Ferecatu, M.C. Borot, C. Bossard, M. Leroux, N. Bogetto, F. Marano, A. Baeza-Squiban and K. Andreau "PAH components contribute to mitochondria-antiapoptotic effect of fine particulate matter on human epithelial cells *via* the aryl hydrocarbon receptor pathway" (2010) *Particle and Fibre Toxicology*, Jul 21;7:18
- 4) Lecarpentier E, Atallah A, Guibourdenche J, Hebert-Schuster M, Vieillefosse S, Chissey A, Haddad B, Pidoux G, Evain-Brion D, Barakat A, Fournier T, Tsatsaris V. "Fluid Shear Stress Promotes Placental Growth Factor Upregulation in Human Syncytiotrophoblast Through the cAMP-PKA Signaling Pathway". (2016) *Hypertension*. Dec;68(6):1438-1446.
- 5) Berndt S, Blacher S, Munaut C, Detilleux J, Perrier d'Hauterive S, Huhtaniemi I, Evain-Brion D, Noël A, Foidart JM*, Fournier T*. (2013) "Hyperglycosylated human chorionic gonadotropin stimulates angiogenesis through TGF- β receptor activation." *FASEB J*. 2013;27:1309-21.

Autres informations:

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

Isabelle HERNANDEZ : étudiante en 2^{ème} année de thèse (bourse de l'ED), responsable Dr. Amal ZERRAD-SAADY et Pr. Jean-Louis BEAUDEUX, Ecole Doctorale 562 BioSPC.

Dr. Anne-Gaëlle CORDIER : étudiante en 2^{ème} année de thèse (bourse FRM), responsable Pr. Sophie GIL, Ecole Doctorale 562 BioSPC.

Hussein SHOAITO : étudiant en 2^{ème} année de thèse (bourse du Liban), responsable Dr. Thierry FOURNIER, Ecole Doctorale 562 BioSPC.

Camille FRAICHARD : étudiante en 1^{ère} année de thèse (bourse ARS), responsable Dr. Marylise SCHUSTER et Pr. Jean GUIBOURDENCHE.

Julien CAMPERI : étudiant en 2^{ème} année de thèse (Bourse IPGG), co-responsable Dr. Thierry FOURNIER ; Ecole Doctorale UPMC.

Stéphanie SWIHA : étudiante en 2^{ème} année de thèse (bourse DIM), responsable Pr. Sophie GIL, Ecole Doctorale 562 BioSPC.

Margaux NEDDER : étudiante en M2 ReproDev (2016-2017), responsable Dr. Ioana Ferecatu et Pr. Sophie GIL.

Sylvie PINTO : étudiante en M2 ReproDev (2016-2017), responsable Dr. Amal ZERRAD-SAADY

Marie-Delphine SONG : étudiante en M2 ReproDev (2016-2017), responsables Dr. Marylise SCHUSTER et Pr. Jean GUIBOURDENCHE.

Jessica DALMASSO : étudiante en M2 Biologie de Vieillesse (2016-2017), responsable Pr. Sophie GIL

Kelly PONS : étudiante en M2 ReoroDev (2016-2017), responsables Dr. Eduard Lecarpentier et Pr. Vassilis Tsatsaris

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

M2 :

Arthur JALLET, 2015 (admissible à l'agrégation SVT)

Sarah Vieillefosse, 2015 (MD, CCA)

Asma Omarjee, 2014 (MD, CCA)

Sabine Chauveau, 2014 (devenir Thèse Clermont)

Maud Brossard, 2014 (ARC))

Laurent Vandembroucke, 2013 (MD, CCA Rennes, bourse FRM)

Alexandra Gueneuc, 2013 (MD, CCA)

Audrey Menault, 2013 (SF)

Stéphanie Brun, 2012 (MD, CCA, Bordeaux)

Alexandra Letourneau, 2012 (MD, CCA, Clamart)

Vanessa Garnier, 2011 (devenir Thèse Grenoble)

Thèses :

Nom de l'étudiant : *Edouard Lecarpentier*

Directeur de thèse : Pr. Vassilis TSATSARIS

Devenir : post-doc (PHU)

Nom de l'étudiant : *Mélanie Cocquebert*

Directeur de thèse : Dr. Thierry FOURNIER

2009-2012 (GC2ID)

Devenir : CDI

Nom de l'étudiant : *Paul Berveiller*

Directeur de thèse : Dr. D. Evain Brion/Sophie Gil

2012-2014 poste d'accueil Inserm (GC2ID)

Devenir : CCA (GynObst)

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 les profils

Ce sujet peut-il donner lieu à une thèse ? Oui