

Stage proposé par

Nom et adresse du Laboratoire ou de l'Unité : UMR-S 1139 « physiopathologie et pharmacotoxicologie placentaire humaine, microbiote pré- et post-natal » Université Paris Descartes
Faculté de pharmacie, 6 avenue de l'observatoire 75006 Paris

Téléphone : 01 53 73 96 00

Mail : thierry.fournier@parisdescartes.fr

Site internet :

Directeur du Laboratoire ou de l'Unité : Dr Thierry Fournier

Intitulé de l'équipe d'accueil : Ontogénèse de la barrière placentaire

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

Résumé du thème de recherche de l'équipe (une dizaine de lignes maximum)

Notre objectif général est d'accroître les connaissances sur l'ontogénèse et les fonctions du placenta humain afin d'améliorer le dépistage précoce (biomarqueurs) 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 (unité structurale et fonctionnelle du placenta humain) et de ses fonctions qui évoluent de façon majeure tout au long de la grossesse. Nous étudions particulièrement l'impact, au sein de la chambre intervillieuse, d'un environnement physiologique (concentration en oxygène, hormones, flux sanguin) ou pathologique (perturbateurs endocriniens, médicaments, agents infectieux) sur le développement, l'intégrité et les fonctions d'échanges et hormonales de cette villosité chorale humaine.

Titre du projet de stage : Etude de l'implication de la voie Nox/Smad2 dans la pathogenèse de la prééclampsie

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

Amal Zerrad-Saadi, 01 53 73 96 03, amal.zerrad-saadi@parisdescartes.fr

Projet de stage : (une vingtaine de lignes maximum)

La villosité chorale est l'unité structurale et fonctionnelle du placenta humain dont la composante cellulaire majeure est le cytotrophoblaste villositaire (CTV). A partir de 10 semaines d'aménorrhée (SA), les bouchons cytotrophoblastiques obstruant les artères utérines spiralées se délitent progressivement, laissant entrer dans la chambre intervillieuse le sang artériel maternel oxygéné. Cet afflux de sang est responsable d'une augmentation de la pression partielle en O₂ dans la chambre intervillieuse qui passe de 20 à 60mmHg entre 10 SA et 12-14 SA, entraînant la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et potentiellement un stress oxydant au niveau de la villosité chorale. Face à cette transition environnementale, la villosité chorale adapte son système de défense anti-oxydant afin de maintenir une homéostasie redox. L'adaptation du CTV à cette oxygène-transition est essentielle pour le développement placentaire, la croissance fœtale et l'issue de la grossesse. La principale difficulté pour le trophoblaste est de répondre de manière appropriée à cette modification du potentiel pro-oxydant ; son incapacité à effectuer cette transition pourrait être à l'origine de la survenue de pathologies obstétricales telles que la pré-éclampsie, le retard de croissance intra-utérin ou encore la fausse couche spontanée.

Au sein de notre équipe nous avons démontré que la source principale de production d'ERO au premier trimestre de la grossesse est la NADPH oxydase (Nox) et que son activité est augmentée dans des villosités placentaires à 7-9 SA comparées à 12-14 SA. Nos résultats montrent également que l'augmentation de l'activité de la Nox est associée à une activation de la voie p38 MAPK, voie impliquée dans la prolifération et la différenciation du trophoblaste. Ce travail est en cours de révision dans *Scientific Reports* (I. Hernandez et al 2019). Il existe 7 isoformes de Nox (Nox1 à Nox5 et Duox1/2). Récemment, nous avons identifié l'expression des Nox2, Nox4 et Nox5 dans le trophoblaste humain et nous avons également montré que l'inhibition de l'activité de ces différentes isoformes de Nox par le DPI (Diphenyleneiodonium) diminue la sécrétion de s-Flt1. Le s-Flt1 est un facteur anti-angiogénique impliqué dans la survenue de la prééclampsie et dont les taux sériques maternels sont augmentés dans le cas de la pathologie. La mesure du ratio de ses taux sériques associés aux taux de PlGF circulants peut être utilisée en pratique clinique comme biomarqueur permettant d'exclure la survenue de cette pathologie. Nous avons également démontré que la voie p38 MAPK, activée par le TGF- β 1, est impliquée dans la sécrétion du sFlt-1 par la villosité chorionale au premier trimestre et que l'activation de cette voie implique également la protéine Smad2. Ces deux voies sont cependant indépendantes (données non publiées). De plus, Il existe dans la région promotrice du sFlt-1 un élément de réponse à Smad2.

Les objectifs de ce travail de M2 seront :

- (i) Identification de l'isoforme placentaire de la Nox la plus active en terme de production d'ERO dans le trophoblaste humain en utilisant de stratégie siRNA spécifiques des Nox2, Nox4 et Nox5 ;
- (ii) Identification de l'implication de la protéine Smad2 dans la sécrétion placentaire du sFlt-1 par l'utilisation de siRNA dirigés contre Smad2 ou l'utilisation d'inhibiteur de la protéine ALK5 (sb431542).

Techniques mises en œuvre par le stagiaire : Culture cellulaire, siRNA, western blot, activités enzymatiques, RT-qPCR.

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

Activation of p38 MAPK pathway is associated with sFlt-1 secretion in early first trimester chorionic villi. *Isabelle Hernandez, Audrey Chissey, Roger Atasoy, Jean Guibourdenche, Thierry Fournier, Jean-Louis Beaudoux, Amal Zerrad-Saadi* (En cours de soumission)

The NADPH oxidase is the major source of placental superoxide in early pregnancy: association with MAPK pathways activation.

Isabelle Hernandez, Thierry Fournier, Audrey Chissey, Patrice Therond, Abdel Slama, Jean-Louis Beaudoux, Amal Zerrad-Saadi. In *Scientific reports* (En cours de révision)

Analysis of aquaporin expression in liver with a focus on hepatocytes.

Gregoire F, Lucidi V, Zerrad-Saadi A, Virreira M, Bolaky N, Delforge V, Lemmers A, Donckier V, Devière J, Demetter P, Perret J, Delporte C ; Histochem Cell Biol. 2015

GH Administration Rescues Fatty Liver Regeneration Impairment by Restoring GH/EGFR Pathway Deficiency.

Collin de l'Hortet A, Zerrad-Saadi A, Prip-Buus C, Fauveau V, Helmy N, Ziol M, Vons C, Billot K, Baud V, Gilgenkrantz H, Guidotti JE ; Endocrinology. 2014

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

Fulin Liu : Thèse de sciences 2018-2021- ED BioSPC- Dr Thierry Fournier

Jessica Dalmasso : Thèse de sciences 2018-2021- ED BioSPC- Pr Sophie Gil

Margaux Nedder : Thèse de sciences 2017-2020- ED Bio SPC- Dr Thierry Fournier et Dr Ioana Ferecatu ;
Camille Fraichard : thèse de sciences 2017-2020 – ED Bio SPC – Pr Jean Guibourdenche
Rémi Gschwind : Thèse de sciences 2016-2019 – ED MITCE – Dr Sandra Wideau-Dematteis
Isabelle Hernandez : thèse de sciences 2015-2018-ED Bio SPC- Pr Jean-Louis Beaudeau et Dr Amal Zerrad-Saadi ;
Anne-Gael Cordier : thèse de sciences 2015-2018 – ED Bio SPC – Pr Sophie Gil
Hussein Shoaito : thèse de sciences 2015-2018 – ED Bio SPC – Dr Thierry Fournier ;

Etudiants ayant préparé ou soutenu leur thèse 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.

Sabine Chauveau : M2 2012-2013 : Dr. T. Fournier, GC2ID – Organisme privé
Asma Omarjee : M2 2012-2013 : Dr. T. Fournier, GC2ID, médecin
Edouard Lecarpentier : Thèse de science 2012-2015 : Pr. V. Tsatsaris, GC2ID, PH Centre Hospitalier Intercommunal Créteil
Paul Berveiller : Thèse de science 2010-2014 : Pr. S. Gil, GC2ID, PHU CHI Poissy St Germain
Sarah Veillefosse : M2 2013-2014 : Pr. V. Tsatsaris, GC2ID
Maud Brossard : M2 2013-2014 : Pr. S. Gil, GC2ID
Lola Vigouroux : M2 2013-2014 : Dr. G. Pidoux
Anthony Atallah : M2 2014-2015 : Pr Vassilis Tsatsaris, Thèse de science 2016-2019
Arthur Jallet : M2 2014-2015 : Pr S. Gil, Thèse de sciences 2016-2019, INRA Jouy-en-Josas
Isabelle Hernandez : M2 2014-2015 : Dr A. Zerrad-saadi, Thèse de sciences 2015-2018, INSERM Faculté de pharmacie de Paris
Camille Fraichard : M2 2015-2016 : Pr Jean Guibourdenche, Thèse de sciences 2017-2020, INSERM Faculté de pharmacie de Paris
Margaux Nedder : M2 2016-2017 : Dr Ioana Ferecatu, Thèse de sciences 2017-2020, INSERM Faculté de pharmacie de Paris
Sylvie Pinto : M2 2016- 2017 : Dr Amal Zerrad-Saadi
Marie-Delphine Song : M2 2016-2017 : Pr Jean Guibourdenche et Dr Marylise Schuster-Hebert
Anne-Sophie Bouvier : M2 2017-2016 : Pr Sophie Gil
Nathalie Ly : M2 2017-2018 : Dr Pierre-François Ceccaldi
Eva Guilloteau : M2 2017- 2018 : Dr Thierry Fournier
Amina Bouzerara : M2 2017-2019 : Pr Jean Guibourdenche
Jennifer Espinoza : M2 2017-2018 : Dr Thierry Fournier (co-direction Karine Andrieux)
Roger Atasoy : M2 2018-2019 – Dr Amal Zerrad-Saadi

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 ?

Cette proposition de stage est préférentiellement ouverte à un scientifique

Ce sujet peut-il donner lieu à une thèse ?

Oui, ce sujet peut donner lieu à un sujet de thèse