

## **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 la modulation de l'activité de la NADPH oxydase sur la différenciation du trophoblaste et sur le ratio s-FLt1/ PLGF: implication 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 O<sub>2</sub> 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 dans le placenta à terme est la NADPH oxydase (Nox). 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 dans la villosité chorale du premier trimestre (Résultats non publiés). 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 PIGF circulants peut être utilisée en pratique clinique comme biomarqueur permettant d'exclure la survenue de cette pathologie.

**Les objectifs de ce travail de M2 seront :**

- (i) Identification de la principale isoforme placentaire de Nox impliquée dans la production d'espèces réactives de l'oxygène dans le trophoblaste à terme par l'utilisation d'inhibiteurs pharmacologiques de Nox2 (VAS2870), Nox4 (GKT13 ?) et Nox5 (Ebselen);
- (ii) Etude de l'impact de l'activation et/ou l'inhibition de Nox sur la différenciation trophoblastique par immunofluorescence, mesure de l'index de fusion et dosage de l'hCG;
- (iii) Etude de l'impact de la modulation de l'activité de Nox sur la balance angiogénique par mesure de la sécrétion de s-Flt1 et du PLGF

**Techniques mises en œuvre par le stagiaire :** Culture cellulaire, activités enzymatiques, immunomarquages, western blot,

**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 Beaudeau, 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 Beaudeau, 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*

<b>Autres informations:</b>
-----------------------------

**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-Demattes

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 médecin/clinicien/sage-femme

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

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