

Stage proposé par Esther DOS SANTOS

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

Mail : pascale.chavatte-palmer@inrae.fr

Directeur du Laboratoire ou de l'Unité : Dr Pascale Chavatte-Palmer

Intitulé de l'équipe d'accueil : Equipe RHuMA

Prénom, NOM, téléphone et adresse e-mail du Responsable d'équipe : François Vialard,
francois.vialard@uvsq.fr

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 : Effets *in vitro* du trastuzumab sur les capacités de prolifération et de déciduisation des cellules stromales endométriales humaines

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

Esther Dos Santos
esther.dos-santos@uvsq.fr
Tel : 01 70 42 94 10

Projet de stage : (une vingtaine de lignes maximum)

Chez la femme, 30% des cancers du sein sont d'origine génétique. Parmi les causes génétiques figurent la mutation du gène qui code pour le récepteur transmembranaire HER2 (également appelé ErbB2) plus particulièrement impliqué dans le processus de prolifération cellulaire. Ainsi, la surexpression de la protéine HER2 à la surface des cellules cancéreuses entraîne l'activation d'une voie de signalisation tyrosine kinase dépendante qui, à son tour, provoque une croissance incontrôlée des cellules tumorales et, par conséquent, une progression de la tumeur. Actuellement, le trastuzumab (communément appelé Herceptine) est utilisé, en clinique, dans le traitement des formes précoces et/ou métastatiques du cancer du sein caractérisé par une surexpression de la protéine HER2. Il s'agit d'un anticorps monoclonal spécifiquement dirigé contre le domaine extracellulaire du récepteur HER 2. En bloquant le récepteur et donc sa voie de transduction, le pronostic vital de la patiente est ainsi amélioré. Cependant, à l'heure actuelle, le cancer mammaire touche des femmes de plus en plus jeunes et en âge de procréer. Or, à ce jour, l'impact de cette thérapie ciblée sur le processus d'implantation embryonnaire et, plus particulièrement, sur la qualité de l'endomètre reste inconnu.

Dans ce contexte, l'objectif de ce travail est d'étudier l'impact du trastuzumab sur la réceptivité utérine chez la femme. Pour cela, nous réaliserons des cultures primaires de cellules stromales (ESCs) issues de biopsie d'endomètre prélevées au cours de la fenêtre d'implantation chez la femme.

Plus précisément, nous étudierons l'effet dose/cinétique de ce médicament sur les capacités de prolifération et de décidualisation *in vitro* des ESCs.

Nos premiers résultats révèlent que le trastuzumab n'exerce pas d'effet cytotoxique dans les cellules endométriales aux différentes doses testées ($1 \cdot 10^{-10}$ M à $1 \cdot 10^{-6}$ M). De plus, nos expériences préliminaires révèlent que, de manière surprenante, ce médicament semble stimuler la décidualisation *in vitro* des ESCs.

L'ensemble de ce travail devrait : i) nous permettre de préciser les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans les effets du trastuzumab dans l'endomètre et ii) nous permettre de déterminer si ce médicament, utilisé comme thérapie ciblée contre le cancer du sein, impacte ou non la qualité de l'endomètre et, par conséquent, la fertilité chez la femme.

Techniques mises en œuvre par le stagiaire :

- Culture primaire de cellules endométriales humaines,
- Culture de lignées cellulaires (RL 95-2),
- Tests de prolifération cellulaires,
- Dosages hormonaux,
- Immunocytochimie,
- Immunoblot,
- RT-qPCR.

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

- 1- B Coutanceau, **E Dos Santos**, N Swierkowski Blanchard, A Sanchez Louboutin, F Boitrelle, F Margueritte, F Vialard, V Serazin and K Fathallah (2023) Should the Treatment of Patients with Repeated Embryo Implantation Failure Be Adapted as a Function of the Endometrial Cytokine Profile? A Single-Center Experience. *Biomedicine*, 10.
- 2- M Hita Hernández, **E Dos Santos**, Y Rodriguez, C Priou, P Berveiller, F Vialard et MN Dieudonné (2022) Influence of maternal obesity on human trophoblast differentiation: the role of mitochondrial status. *Reproductive Biology*. 22.
- 3- P Nogues, **E Dos Santos**, A Coututier-Tarrade, P Berveiller, L Arnould, E Lamy, S Grassin-Delyle, F Vialard et MN Dieudonné (2021) [Maternal Obesity Influences Placental Nutrient Transport, Inflammatory Status, and Morphology in Human Term Placenta](#). *J Clin Endocrinol Metab*. 106: e1880-e189
- 4- **E Dos Santos**, H Moindjie, V Serazin, L Arnould, Y Rodriguez, K Fathallah, ER Barnea, F Vialard et MN Dieudonné (2021) [Preimplantation factor modulates trophoblastic invasion throughout the decidualization of human endometrial stromal cells](#). *Reprod Biol Endocrinol*. 19: 96
- 5- P Nogues, **E Dos Santos**, H Jammes, P Berveiller, L Arnould, F Vialard et MN Dieudonné (2019) [Maternal obesity influences expression and DNA methylation of the adiponectin and leptin systems in human third-trimester placenta](#). *Clin Epigenetics*. 11: 20

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

- 1 Doctorant 2^{ème} année encadré par F Vialard (ED SDSV, Université Paris Saclay)
- 1 Doctorant Médecin 2^{ème} année encadré par F Vialard (ED 562 Biologie Sorbonne Paris cité (BioSPC))
- 1 Doctorant 2^{ème} année co-encadré par L Galio et M Raliou (Financement INRAE)

- 1 Etudiante en Master 2 encadrée par E Dos Santos (Master ReproDev)
- 1 Etudiante en Master 2 encadrée par H Moindjie (Master ReproDev)
- 1 Etudiante en Master 2 encadrée par F Vialard (Master ReproDev)
- 1 Etudiante en Master 2 encadrée par E Motte (Master ReproDev)

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.

1 thèse soutenue (2020-2023), encadrée par MN Dieudonné, ED SDSV, Université Paris Saclay

1 thèse soutenue (2018-2021), encadrée par F Vialard, ED SDSV, Université Paris Saclay

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

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 ?

Etudiant scientifique de préférence

Ce sujet peut-il donner lieu à une thèse ?

Oui