



Master 2 Reproduction et Développement
Stage de recherche 2025-2026

Prénom et NOM de l'encadrant : Esther DOS SANTOS

Téléphone : 01 70 42 94 10

Mail : esther.dos-santos@uvsq.fr

Prénom et NOM du/de la responsable d'équipe : Esther Dos Santos

Intitulé de l'équipe d'accueil : UMR 1198 - BREED - Equipe RHuMA

Site internet de l'unité :

Prénom et NOM du/de la directeur-riche du Laboratoire ou de l'Unité : Pascale Chavatte

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

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

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 :

Implémentation et évaluation d'une approche de thérapie génique pour traiter l'azoospermie non obstructive

Projet de stage : (une vingtaine de lignes maximum)

L'azoospermie non obstructive (ANO) touche 1% de la population masculine. Elle se caractérise par une absence de spermatozoïdes dans le liquide séminal due à un dysfonctionnement de la spermatogénèse. Chez les familles touchées, la conception d'enfants biologiques est ainsi fortement compromise, voire impossible. Parmi les causes d'ANO, les mutations génétiques induisant un arrêt de la méiose, la division cellulaire aboutissant à la production des gamètes, ont une prévalence importante. Les gènes mutés, tels que *TEX11*, *SHOC1*, *MIAP* ou *MSH4*, ont un rôle dans des mécanismes de réparation de l'ADN qui sont essentiels au bon déroulement de la gamétogénèse. Ces mécanismes étant bien conservés à travers les espèces, notre compréhension de ceux-ci a bénéficié très largement de travaux sur des modèles non-mammifères. Or chez ces modèles, il a été montré qu'il est possible de réactiver la gamétogénèse et de restaurer la fertilité des mutants *shoc1* ou *msh4* en amplifiant l'utilisation de voies alternatives de réparation de l'ADN, normalement réprimées génétiquement, grâce à des approches de génie génétique. Les avancées récentes dans les



Master 2 Reproduction et Développement Stage de recherche 2025-2026

technologies d'ingénierie moléculaire permettent aujourd'hui d'envisager l'utilisation d'approches analogues chez les mammifères dans une perspective thérapeutique pour restaurer la fertilité des patients souffrant d'ANO.

Ce stage s'inscrit dans cette perspective et en constitue une première étape clé. Le but est en effet d'amplifier l'utilisation des voies de réparation alternatives de l'ADN et d'en tester l'effet sur la fertilité d'un modèle mammifère souffrant d'ANO monogénique. Des modèles murins mutants répliquant des mutations humaines dans des gènes *TEX11* et *M1AP* sont déjà disponibles. La méthodologie consistera à injecter dans un testicule mutant une solution contenant des oligonucléotides antisens ciblant un des gènes connus pour limiter l'utilisation des voies alternatives de réparation de l'ADN (*FANCM*, *TOP3a* ou *RECQ4*) afin d'en réprimer l'expression. L'évaluation de l'efficacité de la répression sur la gamétogénèse sera réalisée 1) par la quantification de la formation de spermatozoïdes dans les tubes séminifères, et 2) en testant la fertilité des souris.

Ces travaux nous permettront i) de savoir si la régulation des voies alternatives de réparation de l'ADN en méiose est conservée chez les mammifères, ii) de déterminer si la répression locale et transitoire des gènes limitant les voies alternatives peut être envisagée dans le cadre d'une thérapie chez l'homme.

Techniques mises en œuvre par le stagiaire :

- Biologie moléculaire : Design et production des oligonucléotides antisens (PCR, Clonage moléculaire), Western blot
- Imagerie : préparation des échantillons, microscopie et quantification des données
- Analyses statistiques

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



Master 2 Reproduction et Développement Stage de recherche 2025-2026

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 co-encadré par F Vialard et N Janel (Aissatu Balde Camara, ED SDSV, Université Paris Saclay)
- 1 Doctorant 2^{ème} année co-encadré par F Vialard et G Livera (Morgane Le Beuze, ED SDSV, Université Paris Saclay)
- 1 Doctorant 2^{ème} année co-encadré par F Vialard et E Motte (Yoann Rodriguez, ED SDSV, Université Paris Saclay)
- 1 Doctorant Médecin 2^{ème} année co-encadré par F Vialard et E Motte (Anne Leostic, ED SDSV, Université Paris Saclay)
- 1 Doctorant Médecin 2^{ème} année co-encadré par P Berveiller et H Moindjie (Estelle Heggarty, ED SDSV, Université Paris Saclay)

- 1 Etudiante en Master 2 encadrée par E Dos Santos (Master Reproduction de Tours)
- 1 Etudiante en Master 2 encadrée par E Heggarty (Master ReproDev)
- 1 Etudiante en Master 2 encadrée par MN Dieudonné (Master Reproduction de Tours)

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, Marta Hita, ED SDSV, Université Paris Saclay, étudiante en Post-doc
- 1 thèse soutenue (2018-2021), encadrée par F Vialard, Farah Ghieh, ED SDSV, Université Paris Saclay, étudiante en Post-doc
- 1 thèse soutenue (2016-2019), encadrée par MN Dieudonné, Perrine Nogues, ED SDSV, Université Paris Saclay, Industrie privé (Recherche & Développement)

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 ?

Proposition ouverte à tous les profils d'étudiants

Ce sujet peut-il donner lieu à une thèse ?

Oui