

Master 2 Reproduction et Développement
Stage de recherche 2024-2025

Stage proposé par

Nom et adresse du Laboratoire ou de l'Unité : CR2TI- The Center for Research in
Transplantation and Translational Immunology U1064

30 Bd Jean Monnet, 44000 Nantes

Téléphone : +33 (0)2 40 08 74 10

Mail : cr2ti@univ-nantes.fr

Site internet : <https://cr2ti.univ-nantes.fr>

Directeur du Laboratoire ou de l'Unité : Régis Josien

Intitulé de l'équipe d'accueil : Understanding embryo development to improve fertility (Team 2b)

Prénom et NOM du Responsable de l'équipe : Jérôme Jullien

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

Team 2b investigates the molecular and epigenetic mechanisms that govern early embryonic development, with the aim of improving in vitro fertilization (IVF). Research spans from studying sperm-derived epigenetic information and its influence on gene expression and cell fate, to understanding how cell identity is stabilized or reprogrammed. The team integrates human embryo analysis with stem cell-based models, such as naïve PSCs, trophoblast stem cells, and blastoids, to explore peri-implantation development and axis formation. Through transcriptomics, proteomics, and gene regulatory network modeling, they link fundamental insights to clinical outcomes, including the identification of biomarkers predictive of IVF success.

Titre du projet de stage : CRISPRa/i-Based Functional Platform Using Blastoids to Investigate Human Peri-Implantation Development

Prénom, NOM, téléphone et adresse e-mail du Responsable du stage: Harunobu Kagawa
harunobu.kagawa@univ-nantes.fr

Projet de stage : (une vingtaine de lignes maximum)

Despite the growing global demand for in vitro fertilization (IVF), success rates remain relatively low, largely due to our limited understanding of early human embryonic development. While recent single-cell studies have mapped gene expression during this stage, functional validation of key regulators is still lacking.

To address these challenges, we developed a stem cell-based blastocyst model (blastoid) using naïve pluripotent stem cells. This system mimics key features of peri-implantation development and enables gene function studies in a scalable, ethical, and experimentally accessible way. The goal of this project is to integrate a CRISPR activation/interference (CRISPRa/i) system into this model to screen transcription factors (TFs) involved in early lineage specification and morphogenesis.

In this project, we will first introduce the CRISPRa/i system into primed pluripotent stem cells and reset them to the naïve state for blastoid generation. The intern will assist in validating CRISPRa/i constructs, resetting cells, confirming pluripotency, and helping establish a stable screening platform. This project offers hands-on training in stem cell engineering and early human development.

Master 2 Reproduction et Développement

Stage de recherche 2024-2025

Techniques mises en œuvre par le stagiaire :

The student will be trained in:

- Human PSC culture (primed and naïve)
- CRISPRa/i design and molecular cloning
- Cell transfection and reporter assays
- Immunostaining and fluorescence microscopy

They will also develop transferable skills such as experimental design, critical data interpretation, scientific communication, and collaborative teamwork.

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

1. Iyer DP, Khoei HH, van der Weijden VA, **Kagawa H**, Pradhan SJ, Novatchkova M, McCarthy A, Rayon T, Simon CS, Dunkel I, Wamaitha SE, Elder K, Snell P, Christie L, Schulz EG, Niakan KK, Rivron N, Bulut-Karslioğlu A. mTOR activity paces human blastocyst stage developmental progression. *Cell*. 2024 Nov 14;187(23):6566-6583.e22. doi: 10.1016/j.cell.2024.08.048. Epub 2024 Sep 26. PMID: 39332412; PMCID: PMC7617234.

2. Pham TXA, Panda A, **Kagawa H**, To SK, Ertekin C, Georgolopoulos G, van Knippenberg SSFA, Allsop RN, Bruneau A, Chui JS, Vanheer L, Janiszewski A, Chappell J, Oberhuemer M, Tchinda RS, Talon I, Khodeer S, Rossant J, Lluís F, David L, Rivron N, Balaton BP, Pasque V. Modeling human extraembryonic mesoderm cells using naive pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*. 2022 Sep 1;29(9):1346-1365.e10. doi: 10.1016/j.stem.2022.08.001. PMID: 36055191; PMCID: PMC9438972.

3. Heidari Khoei H, Javali A, **Kagawa H**, Sommer TM, Sestini G, David L, Slovakova J, Novatchkova M, Scholte Op Reimer Y, Rivron N. Generating human blastoids modeling blastocyst-stage embryos and implantation. *Nat Protoc*. 2023 May;18(5):1584-1620. doi: 10.1038/s41596-023-00802-1. Epub 2023 Feb 15. PMID: 36792779; PMCID: PMC7617227.

4. **Kagawa H**, Javali A, Khoei HH, Sommer TM, Sestini G, Novatchkova M, Scholte Op Reimer Y, Castel G, Bruneau A, Maenhoudt N, Lammers J, Loubersac S, Freour T, Vankelecom H, David L, Rivron N. Human blastoids model blastocyst development and implantation. *Nature*. 2022 Jan;601(7894):600-605. doi: 10.1038/s41586-021-04267-8. Epub 2021 Dec 2. PMID: 34856602; PMCID: PMC8791832.

5. Castel G, Meistermann D, Bretin B, Firmin J, Blin J, Loubersac S, Bruneau A, Chevolleau S, Kilens S, Chariou C, Gaignerie A, Francheteau Q, **Kagawa H**, Charpentier E, Flippe L, François-Campion V, Haider S, Dietrich B, Knöfler M, Arima T, Bourdon J, Rivron N, Masson D, Fournier T, Okae H, Fréour T, David L. Induction of Human Trophoblast Stem Cells from Somatic Cells and Pluripotent Stem Cells. *Cell Rep*. 2020 Nov 24;33(8):108419. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108419. PMID: 33238118.

Autres informations:

Master 2 Reproduction et Développement

Stage de recherche 2024-2025

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

Name of the student	Name of the Supervisor	l'année du début de la thèse	l'Ecole Doctorale
Emilie ROCHARD	Laurent David	2024	Ecole Doctorale Biologie-Santé (BS) - ED 605
Eva MOINARD	Laurent David	2023	Ecole Doctorale Biologie-Santé (BS) - ED 605
Simon CHEVOLLEAU	Laurent David	2022	Ecole Doctorale Biologie-Santé (BS) - ED 605
Samuel BESSEAU	Laurent David	2024	Ecole Doctorale Biologie-Santé (BS) - ED 605
Océane GIRARD	Thomas Fréour and Laurent David	2022	Ecole Doctorale Biologie-Santé (BS) - ED 605
Manon FAUQUET	Thomas Fréour and Harunobu Kagawa	2024	Ecole Doctorale Biologie-Santé (BS) - ED 605

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.

Name of the student	Name of the Supervisor	l'Ecole Doctorale	le devenir de l'étudiant
Gaël Castel	Laurent David	Ecole Doctorale Biologie-Santé (BS) - ED 605	Postdoc
Dimitri Meistermann	Laurent David	Ecole Doctorale Biologie-Santé (BS) - ED 605	Postdoc
Constance Onfray	Laurent David	Ecole Doctorale Biologie-Santé (BS) - ED 605	
Alexandre Bruneau	Laurent David	Ecole Doctorale Biologie-Santé (BS) - ED 605	Medical student

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 ?

This position is for all profiles.

Ce sujet peut-il donner lieu à une thèse ?

Yes.