



Master 2 Reproduction et Développement
Stage de recherche 2026-2027

Prénom et NOM de l'encadrant : Isabelle HERNANDEZ

Téléphone : 06 19 02 34 34

Mail : isabelle.hernandez@u-paris.fr

Prénom et NOM du/de la responsable d'équipe : Thierry FOURNIER

Intitulé de l'équipe d'accueil : UMR-S 1139 FPRM – Fonction Placentaire et Reproductive, Microbiote pré et post natal

Site internet de l'unité :

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

Adresse du Laboratoire ou de l'Unité :

Faculté de pharmacie de Paris
4 avenue de l'Observatoire 75006 Paris

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

L'unité Inserm UMR-S 1139 située à la faculté de Pharmacie de Paris, développe plusieurs thématiques de recherche axées sur la fonction placentaire, le microbiote maternel et périnatal, et sur la régulation endocrine de la fertilité féminine et des pathologies ovariennes. Une des thématiques de recherche développée au sein de notre unité est la compréhension des mécanismes d'invasion trophoblastiques médiés par l'oxygène, et plus particulièrement le phénomène de transition épithélio-mésenchymateuse qui régit la différenciation de certaines sous population de cellules placentaires.

Titre du projet de stage :

Transition épithélio-mésenchymateuse placentaire oxygène-dépendant : comprendre et prévenir les troubles de l'invasion trophoblastique.

Projet de stage : (une vingtaine de lignes maximum)

Des troubles de l'invasion trophoblastique et de remodelage vasculaire utérin caractérisent certaines pathologies obstétricales d'origine placentaires telles que la prééclampsie et le retard de croissance intra-utérin, responsables d'une morbi-mortalité materno-fœtale importante. A ce jour, les mécanismes sous-jacents du défaut d'invasion trophoblastique ne sont pas totalement compris.

L'invasion trophoblastique implique les cytotrophoblaste extra-villeux (CTEV), qui acquièrent leurs caractéristiques invasives et migratoires par un mécanisme de transition épithélio-mésenchymateuse (TEM). Ces propriétés sont modulées par les pressions partielles en oxygène de l'environnement placentaire. Récemment, un faisceau d'argument en faveur d'un défaut de la TEM des CTEV émerge pour expliquer les défauts d'invasion trophoblastique et de remodelage vasculaire utérin. Une équipe de chercheurs a montré que l'expression de marqueurs de la TEM était significativement altérée dans les placentas de femmes prééclamptiques (Du et al., 2017). Des travaux initiés au sein de notre laboratoire ont permis d'identifier des candidats potentiels à la régulation de la TEM trophoblastique dans les stades précoces de la grossesse, notamment la NADPH oxydase (Nox) et les IFITMs. Il a par ailleurs été démontré que Nox et IFITM sont impliqués dans la TEM de plusieurs modèles cellulaires murins et humain (Zhang et al., 2011 ; Lee et al. 2012 ; Xu et al., 2017 ; Liu et al., 2022).



Master 2 Reproduction et Développement Stage de recherche 2026-2027

Nous avons montré au sein de l'équipe de recherche que l'expression de Nox est dérégulée en cas de prééclampsie et que la surexpression d'IFITM était responsable d'une inhibition de l'invasion trophoblastique (Poinsignon et al., 2023 ; Degrelle et al. 2023).

L'objectif de ce stage sera d'étudier l'expression de Nox et IFITM dans les CTEV, en utilisant à la fois un modèle de cellules primaires issus de placentas du premier trimestre, ainsi que d'une lignée cellulaire de CTEV, et de leur implication dans la TEM placentaire afin de mieux comprendre les mécanismes pouvant être à l'origine des troubles de l'invasion trophoblastique.

Pour répondre à cet objectif, le projet est organisé selon 2 axes :

- Etablir la cartographie de l'expression des Nox/IFITM dans les CTEV (expression protéique, génique et localisation)
- Déterminer l'implication des Nox/IFITM dans les TEM des CTEV, à l'aide d'un inhibiteur pharmacologique de Nox (DPI) ou d'un activateur pharmacologique des IFITM (IFN-beta), en étudiant l'effet de son inhibition sur l'invasion et la migration des CTEV, ainsi que sur l'expression génique et protéique des marqueurs de TEM (N-cad, E-cad, ZO1, vimentin, fibronectin...)

Techniques mises en œuvre par le stagiaire :

- Culture cellulaire :
 - o Culture primaire de CTEV issus de placenta du premier trimestre
 - o Culture cellulaire de lignée de trophoblaste extra-villeux (HTR-8/SVneo)
- Western Blot
- RT-qPCR
- Immunohistofluorescence, microscopie confocale
- Test de migration et d'invasion sur chambre de Boyden

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

Poinsignon L, Chissey A, Colombel J, Lefrère B, Isabelle C, Bernard L, Beaudoux JL, Fournier T, Ferecatu I, **Hernandez I**, Zerrad-Saadi A. HIF1- α induces mitochondrial fission in trophoblastic cells during early pregnancy and in preeclampsia. *iScience*. 2026 Apr 9;29(5):115674. doi: 10.1016/j.isci.2026.115674. PMID: 42088342; PMCID: PMC13138064.

Poinsignon L, Chissey A, Ajjaji A, **Hernandez I**, Vignaud ML, Ferecatu I, Fournier T, Beaudoux JL, Zerrad-Saadi A. Placental cartography of NADPH oxidase (NOX) family proteins: Involvement in the pathophysiology of preeclampsia. *Arch Biochem Biophys*. 2023 Nov;749:109787. doi: 10.1016/j.abb.2023.109787. Epub 2023 Oct 21. PMID: 37866451.

Luo F, Liu F, Guo Y, Xu W, Li Y, Yi J, Fournier T, Degrelle S, Zitouni H, **Hernandez I**, Liu X, Huang Y, Yue J. Single-cell profiling reveals immune disturbances landscape and HLA-F-mediated immune tolerance at the maternal-fetal interface in preeclampsia. *Front Immunol*. 2023 Oct 3;14:1234577. doi: 10.3389/fimmu.2023.1234577. PMID: 37854606; PMCID: PMC10579943.

Hernandez I, Cohen M. Linking cell-surface GRP78 to cancer: From basic research to clinical value of GRP78 antibodies. *Cancer Lett*. 2022 Jan 1;524:1-14. doi: 10.1016/j.canlet.2021.10.004. Epub 2021 Oct 9. PMID: 34637844.



Master 2 Reproduction et Développement Stage de recherche 2026-2027

Hernandez I, Chissey A, Guibourdenche J, Atasoy R, Coumoul X, Fournier T, Beaudeau JL, Zerrad-Saadi A. Human Placental NADPH Oxidase Mediates sFlt-1 and PlGF Secretion in Early Pregnancy: Exploration of the TGF- β 1/p38 MAPK Pathways. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Feb 12;10(2):281. doi: 10.3390/antiox10020281. PMID: 33673360; PMCID: PMC7918586.

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

Camille Dias, M2 ReproDev 2025-2026 Co-encadrement C Guigon/A Pierre
Noalig Wyckens, Thèse 2024-2027- ED BioSPC- CJ Guigon
Romane Person, Thèse 2024-2027- ED BioSPC, I Ferecatu

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.

Lydia Benkhaled, M2 2024-2025-C Guigon/A Pierre
Johanne Curtat, M2 2023-2024, R Deli
Léa Telhadas, M2 2023-2024, ML Vignault et T Fournier
Léa Poinsignon : Thèse 2021-2024- ED BioSPC- J.L Beaudeau et A. Zerrad-Saadi
Mélanie Chester : Thèse 2021-2024- ED BioSPC- C Guigon
Bertrand Lefrère : Thèse 2022-2025- ED BioSPC- J.L Beaudeau et A. Zerrad-Saadi
Aurélia Jean-Baptiste, M2 2023-2024 : Christelle
Elodie Guesdon, M2 2019-2020 : Amal Zerrad-Saadi
Gaelle Deval, M2 2019-2020 : Ioana Ferecatu
Nhut Thanh.Van, M2 2019-2020 : Sophie Gil
Amandine Weill M2 2019-2020 : Sophie Gil

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 ? Ouvert à tous les profils

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