



université PARIS-SACLAY

# « RÔLE DE L'ADIPONECTINE DANS LES CELLULES TROPHOBLASTIQUES HUMAINES : IMPLICATION DANS LES PROCESSUS DE PROLIFÉRATION, DIFFÉRENCIATION ET INVASION CELLULAIRES » DE DELPHINE BENAITREAU

Présentée par : Melle Delphine BENAITREAU Discipline : Biologie Laboratoire :  
Unité de Pathologie Cellulaire et Génétique - EA 2493

## Résumé :

L'implantation de l'embryon, et la formation du placenta sont deux étapes essentielles au début d'une grossesse. Le cytotrophoblaste extra-villeux et le syncytiotrophoblaste se différencient dès les premiers stades de la placentation. Le syncytiotrophoblaste est la cellule endocrine du placenta. Le cytotrophoblaste extra-villeux assure l'ancrage du placenta dans le myomètre grâce à ses capacités invasives et migratoires. Dès l'implantation, un dialogue foeto-maternel s'instaure, impliquant des hormones et des

cytokines produites par le placenta et les différents tissus maternels qui vont réguler la formation de ces différents types cellulaires assurant les fonctions essentielles du placenta. L'adiponectine est une adipocytokine produite par le tissu adipeux et présente en forte concentrations dans la circulation sanguine. Son rôle principal est de moduler le métabolisme glucidolipidique.

Cependant, dans de nombreux tissus l'adiponectine exerce des effets antiprolifératifs, pro-invasifs et pro-différenciants. L'adiponectine et ses récepteurs AdipoR1 et AdipoR2 sont présents à l'interface foeto-maternelle. Le placenta est donc une cible potentielle de l'adiponectine. Nous avons souhaité déterminer les effets directs de l'adiponectine sur les fonctions trophoblastiques. Dans une première partie, nous avons démontré que l'adiponectine *in vitro* diminue la prolifération des lignées trophoblastiques JEG-3 et BeWo. Dans une seconde partie, nous avons montré que l'adiponectine stimule la différenciation du trophoblaste villositaire en syncytiotrophoblaste. De plus, l'adiponectine favorise la sécrétion d'hormones placentaires telles que l'hCG et la leptine, et stimule l'expression de la protéine fusogène syncytine-2. Enfin, dans une troisième partie, nous avons montré que l'adiponectine stimule l'invasion du trophoblaste extravilloux en modulant la balance MMP / TIMP. L'ensemble de ces travaux a permis de mettre en évidence pour la première fois que l'adiponectine est un nouveau régulateur positif de la fonction trophoblastique. En effet, l'adiponectine favorise la formation d'un placenta fonctionnel doté des capacités sécrétoires du syncytiotrophoblaste et des capacités d'ancrage dans le myomètre assurées par l'invasion des trophoblastes extravilloux.

### **Abstract :**

Embryo implantation and placental formation are two essential steps in the beginning of a pregnancy. The extra-villous trophoblast and the cytotrophoblast differentiate during the first steps of placentation. The syncytiotrophoblast is the endocrine cell of the placenta. The role of the invasive extra-villous trophoblast is to anchor the placenta in the endometrium. During the implantation the placenta and the endometrium produce several hormones and cytokines that regulate the formation of these two cell types that are essential for placental functions. Adiponectin as an adipocytokine produced by the adipose tissue and circulating at high concentrations in human blood. The major role of adiponectin is to regulate the energy homeostasis. Moreover, in many other tissues, adiponectin exerts anti-proliferative, proinvasive and pro-differentiating actions. Adiponectin and its receptors AdipoR1 and AdipoR2 are present at the foeto-maternal interface. Thus, the placenta could be sensible to adiponectin. We aimed to determine the direct effects of adiponectin on placental functions. In the first part of this work, we demonstrated that adiponectin *in vitro* reduces proliferation of BeWo and JEG-3 cell lines. Secondly, we showed that adiponectin stimulates syncytiotrophoblast

differentiation from villous trophoblast. Moreover, adiponectin upregulates the secretion of placental hormones as hCG and Leptin and the expression of the fusogenic protein syncytin-2. Finally, we showed that adiponectin stimulates extravillous trophoblast invasion by modulating the MMP/TIMP balance. This work thus shows for the first time that adiponectin is a new positive regulator of trophoblastic functions. Indeed, adiponectin promotes the formation of a functional placenta with secretory capacities from the syncytiotrophoblast and anchoring capacities from the extra-villous trophoblasts.

## INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

**Thierry FOURNIER**, Directeur de Recherche, à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques - INSERM U767 - Paris - Rapporteur

**Michèle GUERRE-MILLO**, Directeur de Recherche, à l'Institut Biomédical des Cordeliers - INSERM U465 - Paris - Rapporteur

**Marie-Noëlle DIEUDONNE**, Maître de Conférences, à l'Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines/Unité de Pathologie Cellulaire et Génétique au Centre Hospitalier Poissy St-Germain-en-Laye - EA 2493 - St-Germain-en-Laye - Directeur de thèse

**Sandrine BARBAUX**, Chargé de Recherche, à l'Institut Cochin - INSERM U1016/CNRS UMR8104 - Paris - Examineur

**Hélène JAMMES**, Chargé de Recherche, à l'INRA - UMR INRA-ENVA 1198, BDR - Jouy-en-Josas - Examineur

**Bernard MIGNOTTE**, Professeur des Universités, à l'Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines/Laboratoire de Génétique et Biologie Cellulaire (LGBC) - Versailles - Examineur

**Contact :** [dredval service FED : theses@uvsq.fr](mailto:dredval.service.FED@theses@uvsq.fr)