

# "ENVIRONNEMENT MATERNEL, FONCTION PLACENTAIRE ET PHÉNOTYPE DE LA DESCENDANCE" PAR ANNE COUTURIER-TARRADE

**Discipline : physiologie**

**Résumé :**

Au cours de mon parcours professionnel, mes recherches se sont portées sur le rôle de l'hétérodimère PPAR/RXR dans la fonction du placenta humain. J'ai montré son implication, non seulement dans la régulation de l'invasion des cellules trophoblastiques, mais également dans certains aspects de la fonction endocrine du placenta. Ensuite, je me suis intéressée aux voies de signalisation intracellulaire et aux modifications post-traductionnelles des récepteurs des rétinoïdes en présence d'un agent de stress oxydant. J'ai mis en évidence que la phosphorylation de RXR participe à la coopération entre l'As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> et l'acide rétinoïque en intégrant les signaux de transduction induits par ces deux agents. J'ai ensuite phénotypé le premier modèle murin de paraplégies spastiques héréditaires, maladie neurodégénérative, principalement liée à la mutation de la spastine. J'ai montré que cette mutation est responsable d'une axonopathie progressive, restreinte au système nerveux central et associée à un défaut de transport axonal. Ces anomalies sont localisées dans la région distale de l'axone où s'opère un changement de la dynamique des microtubules et ces lésions sont réversibles en présence d'agents pharmacologiques mitotiques.

Depuis 10 ans, mes recherches se focalisent sur l'origine développementale de la santé et des maladies ou DOHaD. Dans cette thématique, j'ai étudié les effets des perturbations de l'environnement maternel (nutrition hyperlipidique, diabète de type 1, modifications des flux utéro-placentaires, pollution gaz d'échappement de moteur diesel) sur le développement de l'unité foeto-placentaire de la génération F1, voire de la génération F2, avec un intérêt majeur pour la fonction placentaire. Ces perturbations conduisent à une hypotrophie foetale, très souvent associée à une diminution de la vascularisation placentaire. Depuis peu, mes recherches portent sur les effets des contaminants environnementaux maternels comme l'exposition aux nanoparticules métalliques manufacturées et aux particules de plastique sur la fonction placentaire et la descendance mais aussi sur le développement de nouvelles approches in vitro permettant d'évaluer la cytotoxicité et la génotoxicité des contaminants, notamment via des modèles cellulaires qui miment la barrière placentaire.

***Abstract:***

During my career, my researches have focused on the role of PPAR/RXR heterodimer in the placental function. I have demonstrated that this heterodimer involves, not only in regulating the invasion of trophoblastic cells, but also in the endocrine function of the human placenta.

Then, I was interested in intracellular signalling pathways and post-translational changes in retinoid receptors in the presence of an oxidizing stress agent. I have shown that RXR phosphorylation contributes to the cooperation between As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> and retinoic acid by integrating the transduction

signals induced by these two agents. I have investigated the phenotype of the first mouse model of hereditary spastic paraplegia, a neurodegenerative disease, mainly related to the spastin mutation. I have shown that this mutation is responsible for a progressive axonopathy,

restricted to the central nervous system and associated with an axonal transport defect. These abnormalities are localized in the distal region of the axon where a change in microtubule dynamics occurs and these lesions are reversible through mitotic pharmacological agents.

Since 10 years, my researches have focused on the developmental origins of health and disease (DOHaD). I have studied the disturbance effects of the maternal environment (hyperlipidic nutrition, type 1 diabetes, utero-placental flow disruption, diesel engine exhaust) on the foeto-placental

development of the F1 or even the F2 generation with a focus on the placental function. These disturbances lead oftenly to fetal hypotrophy

associated with a decrease in placental vascularization. Now, I am focusing on the effects of maternal environmental contaminants such as exposure to metal nanoparticles and plastic particles on placental function and offspring, but also on the development of in vitro approaches to assess cytotoxicity and genotoxicity of contaminants, through cellular models that mimic the placental barrier.

## INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

**Dr Nadia ALFAIDY, Directrice de Recherche INSERM, Rapporteur**

**Pr Dominique DARMAUN, Université de Nantes, Rapporteur**

**Pr Vincent SAPIN, Université Clermont Auvergne, Examineur**

**Dr Guillaume PIDOUX, Chargé de recherche INSERM, Rapporteur**

**Pr Isabelle GUENAL, Université de Versailles Saint-Quentin, Examinatrice**

**Contact :**

DSR - Service FED : [theses@uvsq.fr](mailto:theses@uvsq.fr)