



université PARIS-SACLAY

# « RÔLES DU FACTEUR PRÉIMPLANTATOIRE (PIF) DANS LE PLACENTA HUMAIN NORMAL ET PATHOLOGIQUE » PAR HADIA MOINDJIE

**Discipline : sciences de la vie et de la santé, Laboratoire : Gamètes - Implantation - Gestation -GIG**

## Résumé

Le placenta humain est un organe indispensable au bon déroulement de la grossesse. La villosité chorale est l'unité structurale et fonctionnelle du placenta. Elle est constituée essentiellement de cellules trophoblastiques. Les cytotrophoblastes extra-villeux (CTEV) présentent des propriétés invasives et assurent l'ancrage du placenta dans l'endomètre maternel. De plus, une apoptose physiologique assure le renouvellement des cytotrophoblastes tout au long de la grossesse. Le Facteur Préimplantatoire (PIF) est un peptide de 15 acides aminés, sécrété par des embryons viables. Le PIF exerce un effet autocrine positif sur le développement embryonnaire. Le PIF est également impliqué dans le contrôle de l'immunité et de l'inflammation dans divers types cellulaires. Au cours de ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés aux rôles du PIF dans le développement placentaire humain. Dans un premier temps, nous avons caractérisé l'expression protéique du PIF dans des placentas humains de 1er et 3ème trimestre de

grossesse. Nous avons montré que i) l'expression du PIF diminue au cours de la grossesse et ii) le PIF est majoritairement exprimé dans les CTEV. Dans un second temps, nous avons mis en évidence que le PIF i) favorise l'invasion trophoblaste et ii) inhibe l'apoptose des CTEV en régulant la voie de signalisation de p53. Par ailleurs, des altérations de l'invasion et de l'apoptose trophoblastiques sont associées à des pathologies de la grossesse telles que la pré-éclampsie et le retard de croissance intra-utérin. Ainsi, dans un dernier temps nous avons montré que l'expression du PIF est diminuée dans des placentas humains de 3ème trimestre issus de grossesses pathologiques par comparaison avec des grossesses normales. L'ensemble de ces résultats démontrent que le PIF est un nouvel acteur de la placentation humaine. De plus, le PIF pourrait être considéré comme un nouveau biomarqueur des pathologies de la grossesse.

### **Abstract**

Human placentation is a critical step in the establishment of a successful pregnancy. The chorionic villus constitutes the structural and functional unit of the placenta. The extravillous trophoblast (EVT) is a placental cell type that differentiates from the highly proliferative cytotrophoblast located at the base of the anchoring villous. EVT have invasive properties, essential for placenta anchoring in the endometrium and uterine artery remodeling. Moreover, programmed cell death is an active process required for normal trophoblastic cell turnover during pregnancy. Preimplantation Factor (PIF) is a 15-amino-acid peptide secreted by developing embryos. PIF exerts autotrophic and protective effects on the embryo. PIF is also implicated in the control of immune and inflammatory processes in various cell types. In this work, we aimed to determine the direct effects of PIF on human placental development. In a first part, we characterized PIF protein expression in first and third trimester human placentas. We showed that PIF protein expression i) decreased over the course of the pregnancy and ii) was higher in EVT compared to villous trophoblast. In a second part, we showed that PIF i) enhanced pro-invasive capacities and ii) prevented cell death by regulating p53 signaling pathway in human EVT. Dysfunction of trophoblastic invasion and apoptosis have been associated with pregnancy pathologies. Thereby, in a last part, we showed that PIF protein expression was lower in placentas from preeclampsia and intra-uterine growth restriction as compared with non-pathological placentas. Altogether, we highlighted for the first time, that PIF is a novel positive regulator of placental functions. PIF could be considered as a novel biomarker of a favorable outcome of pregnancy.

**M. François VIALARD**, Professeur des universités – praticien hospitalier, Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines - Directeur de these

**Mme Marie-Noëlle DIEUDONNE**, Professeur, Université de Versailles Saint Quentin - CoDirecteur de these

**M. Olivier SANDRA**, Chargé de recherche, Université de Paris-Saclay - Examineur

**Mme Virginie ROUILLER-FABRE**, Professeur, Université de Paris-Diderot - Rapporteur

**M. Daniel VAIMAN**, Directeur de recherche, Université Paris Descartes- Institut Cochin - Rapporteur

**M. Michael GRYNBERG**, Professeur des universités – praticien hospitalier, Université de Paris XIII - Examineur

**Contact :** DREDVAL - Service SFED : [theses@uvsq.fr](mailto:theses@uvsq.fr)