

Résumé

Expression des ARNm et des microARN dans les cellules de cumulus humains : impact de l'âge maternel

L'ovocyte se développe au sein d'un follicule, en contact étroit avec des cellules d'origine somatique, les cellules de cumulus (CC). Ces deux types cellulaires communiquent entre eux via des jonctions intercellulaires, permettant ainsi la régulation et la coordination du métabolisme pendant le développement et la maturation de l'ovocyte. Notre hypothèse est que l'expression et la régulation des gènes dans les CC joue un rôle crucial dans des fonctions essentielles pour la croissance de l'ovocyte et l'acquisition de sa compétence. Mes travaux de thèse comportent deux parties. Dans la première partie nous avons utilisé le séquençage haut débit pour examiner le répertoire des microARN (communément appelés miRNA) dans les cellules de cumulus et dans l'ovocyte. Les miRNA, séquences d'ARN non codantes dont la longueur varie entre 19 et 25 nucléotides, ont émergé récemment comme régulateurs majeurs de nombreux processus biologiques, dont le vieillissement. Nous avons identifié 32 miRNA spécifiquement dans les cellules de cumulus humains et seulement 3 dans l'ovocyte MII. Dans la seconde partie de nos travaux, nous avons analysé l'impact de l'âge maternel sur l'expression des gènes dans les cellules de cumulus. Alors qu'une baisse de la compétence de l'ovocyte avec l'avancement de l'âge maternel est bien établie, les bases moléculaires de ce phénomène demeurent peu connues. Dans une première étape pour aborder cette question, nous avons utilisé des puces à ADN pour analyser les profils d'expression des gènes des CC en fonction de l'âge maternel. De façon remarquable l'âge maternel impacte significativement l'expression de gènes qui sont critiques pour la maturation de l'ovocyte tels que les gènes impliqués dans l'angiogenèse, les voies de signalisation de TGF- β et de l'insuline. Par l'utilisation d'outils bioinformatiques, nous avons aussi identifié des miRNA potentiels régulateurs de gènes impliqués dans des processus ou des voies impactés par l'âge ; ils pourraient constituer de nouveaux biomarqueurs pour prédire un vieillissement ovarien prématuré ainsi que la qualité et la compétence de l'ovocyte.

Mots clés : Ovocyte humain ; cellules de cumulus ; âge maternel ; transcriptome ; microARN ; séquençage haut débit ; microarray.

Abstract

Expression of mRNAs and microRNAs in the human cumulus cells: impact of maternal age

The oocyte develops in a follicle where it is in close contact with cumulus cells (CCs), of somatic origin. The two cell types undergo a bidirectional communication via gap junctions, which results in the regulation and coordination of the metabolism during oocyte development and maturation. We assume that gene expression and regulation in the CCs play a crucial role in functions that are essential for oocyte growth and competence acquisition. The present study may be subdivided in two parts. In the first part we used deep sequencing to investigate the repertoire of miRNAs in the cumulus cells and the oocyte. MicroRNAs that are noncoding RNA sequences whose length is approximately 19-25 nucleotides have emerged as important regulators in many biological processes including aging. Our data showed that 32 miRNAs were specifically expressed in human cumulus cells while only 3 miRNAs were identified in MII human oocyte. The impact of maternal age on gene expression in cumulus cells was addressed in a second part of my thesis work. While the correlation of oocyte competence decline with advancing maternal age is well established, little is known on its molecular basis. In a first attempt to address this issue, we used microarrays to study gene expression profiles of human cumulus cells according to maternal age. Remarkably, maternal age greatly impacted expression of genes that are critical for oocyte maturation such as genes involved in angiogenesis, TGF- β signaling, and insulin signaling pathways. Also, using bioinformatic tools, we identified miRNAs that potentially target some of the genes involved in the aging-impacted processes and pathways; this could candidate them as new biomarkers to predict premature ovarian aging and oocyte quality and competence.

Key words: Human oocyte; cumulus cells; maternal aging; transcriptome; microRNAs; deep sequencing; microarray.