



ELSEVIER  
MASSON

Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
www.em-consulte.com

Gynécologie  
Obstétrique  
& Fertilité

Gynécologie Obstétrique & Fertilité 37 (2009) 917–920

Quatorzièmes Journées nationales de la FFER (Clermont-Ferrand, 18–20 novembre 2009)

## Approches non invasives de l'embryon : protéomique, métabolomique, dialogue ovocyte-cumulus

*Non invasive assessment of embryo quality: Proteomics, metabolomics and oocyte-cumulus dialogue*

D. Royère<sup>a,\*,b</sup>, P. Feuerstein<sup>b</sup>, V. Cadoret<sup>a,b</sup>, V. Puard<sup>b</sup>,  
S. Uzbekova<sup>b</sup>, R. Dalbès-Tran<sup>b</sup>, R. Teusan<sup>c</sup>, R. Houlgatte<sup>c</sup>,  
V. Labas<sup>b</sup>, F. Guérif<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Service de médecine et biologie de la reproduction, pôle de gynécologie-obstétrique, médecine fœtale et reproduction humaine, hôpital Bretonneau, CHRU de Tours, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex 1, France

<sup>b</sup> INRA-UMR 6175 « Physiologie de la reproduction et des comportements », CHU de Nantes, 44000 Nantes, France

<sup>c</sup> Plate-forme génopole Ouest, CHU de Nantes, 44000 Nantes, France

Reçu le 3 septembre 2009 ; accepté le 3 septembre 2009

### Résumé

Le développement de l'embryon préimplantatoire constitue avec l'implantation l'un des deux événements clés de l'obtention et de l'évolution future d'une grossesse. L'émergence des techniques d'Assistance médicale à la procréation chez l'Homme, de reproduction assistée chez l'animal, ont contribué à l'évolution de nos connaissances même si l'on est encore loin de prédire l'aptitude de l'embryon à poursuivre son développement jusqu'à la conception d'un petit vivant. Parmi les approches proposées pour mieux caractériser la viabilité d'un embryon, les approches non invasives occupent une place privilégiée pour des raisons évidentes liées au devenir des embryons transférés en AMP. Il en est ainsi pour les techniques qui s'efforcent de caractériser le sécrétome de l'embryon par une approche protéomique ou métabolomique. S'appuyant sur une identification directe des produits du métabolisme ou sur la détermination d'un profil caractéristique de la capacité de développement ou d'implantation, elles ont bénéficié de nombreuses avancées techniques qui rendent possible leur utilisation en embryologie clinique, sous réserve de leur validation. Le dialogue ovocyte-cumulus indispensable à l'acquisition par l'ovocyte de ses compétences méiotique comme développementale fait l'objet d'une attention particulière, notamment par l'analyse de l'expression de certains gènes ou protéines au niveau des cellules du cumulus. Sans pouvoir dire aujourd'hui laquelle ou lesquelles de ces approches se révélera suffisamment robuste et rentable pour devenir un outil d'aide à la décision en routine, il est vraisemblable que la capacité de sélectionner un embryon à fort potentiel de viabilité intégrera le cumul des critères morphologiques déjà utilisés et de biomarqueurs validés.

© 2009 Publié par Elsevier Masson SAS.

**Mots clés :** Embryon ; Développement préimplantatoire ; Sécrétome ; Protéomique ; Métabolomique ; Transcriptomique ; Dialogue ovocyte-cumulus

### Abstract

Preimplantation embryo development is one of the key features with implantation itself to achieve a pregnancy. Assisted Reproductive Technologies both in human and animal have improved our knowledge on these events, although it remains elusive to predict embryo potential to give a baby. Among various ways to define embryo viability, noninvasive approaches get a serious advantage linked to the final transfer of the embryo. Techniques devoted to characterize the embryo secretome using proteomic or metabolomic approaches may be non invasive. Based on a direct identification of products of the embryo metabolism or an assessment of profile(s) related with embryo viability, they have greatly improved their sensitivity to allow their use in clinical embryology, once validated. Oocyte-cumulus dialogue, as a key factor for oocyte competence to meiosis and embryo development, was particularly concerned with both genomic and proteomic assessment of cumulus cells. While it is not possible to designate at the time being which among these approaches will be robust and cost-efficient enough to help routinely the clinical

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : royere@med.univ-tours.fr (D. Royère).

embryologist in assisted reproductive techniques (ART), one can predict that our ability to select the “right” embryo will combine morphological criteria already available with validated biomarkers.

© 2009 Published by Elsevier Masson SAS.

**Keywords:** Embryo; Preimplantation development; Secretome; Proteomic; Metabolomic; Transcriptomic; Oocyte-cumulus dialogue

## 1. Introduction

Le développement de l’embryon avant l’implantation constitue l’un des deux événements clés de l’obtention et de l’évolution future de la grossesse. Les approches non invasives de la qualité ou viabilité embryonnaire sont d’autant plus justifiées que l’exigence de mieux la définir se renforce avec le souhait de plus en plus exprimé de réduire le risque de grossesse multiple en préservant les chances de conception pour le couple. L’approche morphologique, qu’elle concerne les étapes précoces de la fécondation, du développement embryonnaire ou l’ovocyte avant la fécondation conserve une place non négligeable mais a montré ses limites [1,2]. Ces approches fonctionnelles doivent répondre à certains critères, notamment :

- être non invasives pour l’embryon ;
- être adaptées à l’embryon et reproductibles ;
- pouvoir être mises en œuvre rapidement avec un délai de réponse court compatible avec le transfert en temps utile de l’embryon ;
- pouvoir être applicables en routine, être faciles à mettre en œuvre ;
- avoir un rapport coût-efficacité raisonnable ;
- être indépendantes d’autres critères notamment morphologiques pour gagner en pouvoir de discrimination ;
- idéalement reposer sur des hypothèses physiopathologiques précises.

C’est dans cet esprit que nous aborderons successivement les approches protéomique et métabolique concernant l’embryon, puis la contribution du dialogue ovocyte-cumulus à la compétence de l’ovocyte au développement.

## 2. Approche protéomique du sécrétome de l’embryon

Elle s’appuie sur le fait qu’au-delà de la génomique, les protéines sécrétées par un embryon attestent d’un profil réel d’expression de certains gènes et de ce fait peuvent prétendre à une activité fonctionnelle pouvant influencer le devenir de cet embryon.

### 2.1. Approches singulières sur protéines candidates

Elles ont été les premières mises en œuvre en raison de leur relative simplicité mais se sont toutes heurtées à certaines limites. C’est le cas pour le 1-O-alkyl-2-acétyl-sn-glycéro-3-phosphocholine plus communément dénommé *platelet activating factor* (PAF) facteur soluble autocrine sécrété par l’embryon et favorisant sa survie [3], la leptine dont la sécrétion refléterait l’aptitude de l’embryon à atteindre le stade de

blastocyste et pourrait intervenir dans le dialogue embryon-endomètre [4,5], l’acrogranine pour son action facilitante sur le développement du blastocyste chez la souris [6], la forme soluble d’HLA-G qui fait l’objet de controverses [7]. Quelle que soit la pertinence attribuable à chacun de ces facteurs pour refléter la viabilité de l’embryon, une remarque générale s’impose, la difficulté pour ne pas dire l’impossibilité de relier l’expression d’une molécule avec un phénomène aussi complexe et multifactoriel que la capacité d’un embryon à se développer et s’implanter.

### 2.2. Approches plus globales : *protein microarray*, *spectrométrie de masse*

Elles visent d’abord à définir un ou des profils protéiques de sécrétome associés avec la capacité de développement ou d’implantation, avant de caractériser d’éventuelles protéines candidates spécifiques de ces profils.

C’est ainsi qu’une approche ayant recours à des puces protéiques (*protein microarray*) a mis en évidence la décroissance dans le milieu de culture de facteurs tels que le récepteur soluble de type I du TNF, l’interleukine10, *macrophage stimulating protein alpha*, *stem cell factor*, CXCL13, TRAIL R3 et MIP 1b, tandis que la diminution de CXCL13 et GM-CSF était aussi associée avec l’implantation du blastocyste [8]. L’absence de protéine surreprésentée dans le sécrétome des embryons aptes à l’implantation reste surprenante.

L’application de la spectrométrie de masse au sécrétome de l’embryon est d’abord la conséquence de l’adaptation récente de cette technologie en termes de sensibilité et de taille des échantillons aux conditions de la culture *in vitro* de l’embryon. Brièvement, la méthodologie repose sur le principe d’une ionisation des espèces moléculaires présentes (ici peptides et protéines) et la détection des ions produits après migration dans un champ électrique selon le rapport masse sur charge de ces ions. Il existe une grande variété de techniques pour chaque étape, leur choix impliquant la source que l’on utilise (et sa préparation), les espèces moléculaires que l’on souhaite identifier, les quantités disponibles donc la sensibilité de la technique, les contraintes de temps à intégrer, sans oublier les coûts engendrés et les appareils et compétences disponibles [9]. Une approche de type *surface enhanced laser desorption and ionization time of flight* (SELDI-TOF) a été utilisée pour le sécrétome de l’embryon [10]. Des profils de sécrétion ont pu être associés avec la capacité de développement au stade de blastocyste [11,12] de même qu’avec le statut euploïde ou aneuploïde de l’embryon [10]. En particulier, l’ubiquitine s’est révélée un biomarqueur corrélé avec le développement au stade de blastocyste indépendamment de son rôle dans le processus de l’implantation [12]. L’impact de ces profils ou des

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3949909>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3949909>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)