

03/2006

Novedades en el diagnóstico genético preimplantacional



La tesis doctoral de Aida Pujol ha estudiado una variante del diagnóstico genético preimplantacional en la fecundación in vitro. Analizó la irregularidad numérica de los cromosomas en los ovocitos y el desarrollo embrionario mediante hibridación in situ fluorescente (FISH). Gracias a ello pudo identificar los diferentes mecanismos que producen esta anomalía.

Durant l'etapa reproductiva femenina, cada mes s'allibera un oòcit amb capacitat reproductiva, és a dir, un oòcit preparat per ser fecundat i donar lloc a un embrió. Aquest oòcit està en estadi de metafase II (MII) i té una cèl·lula annexa, el 1er corpuscle polar (1CP), que no té capacitat reproductiva. Ambdues cèl·lules queden englobades dins la mateixa coberta (zona pel·lúcida) i estan formades per 23 cromosomes amb 2 cromàtides. Aquestes dotacions cromosòmiques són complementàries. L'anàlisi citogenètica del 1CP permet una caracterització indirecta de l'oòcit en MII sense comprometre la seva capacitat

reproductiva. Això permet, dins un programa de fecundació in vitro (FIV), desenvolupar una variant del diagnòstic genètic preimplantacional en la que s'analitza el 1CP (DGP-1CP).

L'objectiu general d'aquest treball és estudiar la incidència d'aneuploïdia (alteració en el nombre de cromosomes) en els oòcits i en els primers estadis del desenvolupament embrionari.

S'han utilitzat oòcits descartats de cicles de FIV per a desenvolupar una metodologia de hibridació in situ fluorescent (FISH) que permet detectar nou cromosomes en 1CPs i en MII. Fins ara, les absències de cromosomes o cromàtides en 1CP es consideraven artefactes però la valoració de la complementarietat 1CP- MII realitzada constata que només ho són una minoria (25,8%).

Tant la freqüència d'aneuploïdia obtinguda per als nou cromosomes estudiats (47,5%) com el risc estimat d'aneuploïdia per els 23 cromosomes (57,2%) són molt elevats. El risc estimat de segregació anòmala per cromosoma analitzat és del 0,89%.

S'han identificat diferents mecanismes de generació d'aneuploïdies en l'oòcit: separació precoç de cromàtides germanes (observada amb més freqüència al 1CP que a la MII) i no-disjunció de cromosomes homòlegs en la meiosi i segregació anòmala en la mitosi de l'etapa proliferativa de la línia germinal (mosaïcisme gonadal). Aquest fenomen s'ha detectat en un 25,7% de les pacients analitzades i fa recomanable el diagnòstic prenatal a les pacients que quedin gestants després d'un DGP-1CP.

Aplicant DGP-1CP a dones amb cariotip normal (dones d'edat avançada), la incidència d'aneuploïdia per als nou cromosomes ha estat del 60,4%, corroborant a aquest grup com a grup de risc per la presència d'aneuploïdies. Aplicant-lo a dues pacients portadores de translocacions robertsonianes s'ha trobat una taxa d'aneuploïdia molt alta per als cromosomes no implicats en la translocació (91,7% i 72,7%), independentment de les alteracions observades per als cromosomes de la translocació.

L'anàlisi d'aneuploïdies en blastòmers de pacients portadors i portadores de translocacions recíproques mostra un alt índex d'aneuploïdies de cromosomes no implicats en la translocació (60,3%) i també un alt percentatge de mosaïcisme (58,7%), tenint en compte tant els cromosomes implicats com els no implicats en la translocació. S'han trobat embrions normals o equilibrats per la translocació però aneuploides per altres cromosomes.

Sembla necessari l'estudi seqüencial de la segregació dels cromosomes implicats en la translocació i de les aneuploïdies per altres cromosomes, en pacients portadors de translocacions.

Per a validar la interpretació del resultat de la FISH en l'anàlisi d'aneuploïdia en cèl·lules proliferants, s'han estudiat cèl·lules en estadi de G0 (cèl·lules de Sertoli) i cèl·lules proliferants (limfòcits). En aplicar FISH en cèl·lules en proliferació s'estima que el 10,8% de dobles marques en excés trobades, en comparació amb les trobades en cèl·lules no proliferants, no són senyals partits, sinó deguts al procés de replicació. L'aplicació de FISH en cèl·lules en proliferació, com són els blastòmers, pot dificultar la interpretació dels resultats de FISH. Caldria incloure marcadors de l'inici o el final de la replicació per tal de ser usats simultàniament amb les sondes diagnòstiques de FISH en realitzar un DGP en blastòmers.

El DGP per a la detecció d'aneuploïdies és un procediment més del que es disposa per tal d'oferir als pacients amb risc tot i que s'ha de valorar, en cada cas, si la seva aplicació pot ser beneficiosa.

Aïda Pujol Masana

Universitat Autònoma de Barcelona

aida@pujolmuntala.es

Referencias

Tesis: "Anàlisi citogenètica preimplantacional: alteracions cromosòmiques numèriques i estructurals", leída por Aïda Pujol, el 1 de junio de 2005, y dirigida por la Dra. Joaquina Navarro Ferreté y el Dr. Jordi Benet Català.

[View low-bandwidth version](#)