

04/2011

Nacimiento de dos hermanos sin el Síndrome de Von Hippel-Lindau gracias a una nueva técnica de diagnóstico genético



Investigadores de la UAB han conseguido, mediante el Diagnóstico Genético Preimplantacional (análisis genético y selección de embriones), el nacimiento de un niño y una niña sin el síndrome de Von Hippel-Lindau (enfermedad hereditaria autosómica dominante de inicio tardío que conduce al desarrollo de varios tumores benignos o malignos) en una familia que presentaba un alto riesgo de transmisión hereditaria de la enfermedad dado que su padre era afectado (heterocigoto para una mutación dominante en el gen VHL, supresor de tumores).

Es la primera vez todo el mundo que esto se consigue aplicando una variante del Diagnóstico Genético Preimplantacional, que el grupo llama DF-DGP o Diagnóstico Genético Preimplantacional para doble factor genético. En el DF-DGP se analiza en el mismo ciclo de

Fecundación in vitro (FIV), además de la mutación responsable de la enfermedad monogénica familiar, la dotación cromosómica completa de origen femenino.

Estos resultados, se han obtenido en la unidad de Biología Celular y Genética Médica de la Facultad de Medicina de la UAB en el grupo de la Dra. Joaquina Navarro y el Dr. Jordi Benet en colaboración con la Dra. Ester Fernández de la Fundación Jiménez Díaz de Madrid.

El síndrome de Von Hippel-Lindau es una enfermedad hereditaria autosómica dominante de inicio tardío que conduce al desarrollo de diversos tumores benignos o malignos en el cerebelo, la médula espinal, el tronco cerebral, la raíz nerviosa y renal, carcinomas, así como hemangioblastoma retinianos. Se presenta con una frecuencia de 1 a 36.000 nacidos vivos y se debe a mutaciones en una de las dos copias del gen VHL, que es un gen supresor de tumores.

Según los datos extraídos de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE), menos del 14% de los embriones seleccionados para el DGP para enfermedades monogénicas y transferidos acaban implantando y consiguiendo un embarazo. Una de las razones por esta baja tasa de implantación puede ser la presencia de alteraciones en el número de cromosomas (aneuploidías) en los embriones transferidos. Las aneuploidías que más frecuentemente presentan los embriones parecen tener su origen en el ovocito o gameto femenino, pero que habitualmente no se analizan.

Una familia en la que el progenitor masculino era afectado del síndrome VHL y la mujer tenía 30 años solicitaron ser incluidos en un ciclo de DF-DGP.

Para poder elegir para transferir al útero materno exclusivamente embriones que, además de ser no afectados por la mutación fueran euploides (cromosómicamente normales) para la dotación cromosómica de origen materno-y aumentar de esta manera sus posibilidades de implantación y supervivencia-, la investigación constó del análisis simultáneo de los dos factores genéticos: el estudio de la mutación familiar y el de los cromosomas del ovocito.

Se combinó, el análisis directo (minisequenciación) e indirecta (marcadores de ADN) de las mutaciones responsables en un blastómero de los embriones evolutivos a día 3 (embriones de 6-8 células) con el análisis de todos los cromosomas del correspondiente primer corpúsculo polar (1CP) mediante la Hibridación Genómica Comparada (CGH).

En primer lugar, se estudiaron los cromosomas de los ovocitos producidos en una ovulación inducida de forma estándar.

Cada 1CP se analizó por separado con la CGH. Este procedimiento, que puede evidenciar tanto ganancias como pérdidas cromosómicas presentes en el ovocito, se realiza en muy pocos centros en todo el mundo.

A continuación se identificó qué embriones, derivados de los ovocitos a los que se había inyectado un espermatozoide, habían recibido la mutación paterna y, por tanto, eran afectados del síndrome de VHL. Esto fue posible analizando el ADN de una célula, blastómero, extraída de cada uno de los embriones evolutivos originados.

Los resultados fueron que un total de nueve 1CPs los doce ovocitos obtenidos se biopsiar con éxito y, de éstos, todos se analizaron con la CGH: uno de ellos era aneuploides, mientras los

otros ocho eran totalmente euploides.

Todos los ovocitos inseminados constituyeron embriones evolutivos. Seis de los nueve embriones eran sanos para el síndrome de VHL y tenían buena calidad embrionaria. Cinco de estos embriones (83%) derivaban de ovocitos con 1CP euploide.

De acuerdo con estos resultados, dos embriones evolutivos, sin la enfermedad VHL y provenientes de ovocitos euploides se transfirieron al útero y lograron implantar y producir el nacimiento de un niño y una niña sin la enfermedad.

El DF-PGD, pues, ha resultado una herramienta muy útil para seleccionar embriones libres de enfermedades monogenéticas familiares y sin patología cromosómica, lo que puede posibilitar incrementar la tasa de implantación del DGP.

Joaquima Navarro

Àrea de Biologia Cel.lular

Joaquima.navarro@uab.cat

Referencias

"Outcome of twin babies free of Von Hippel-Lindau disease after a double-factor preimplantation genetic diagnosis: monogenetic mutation analysis and comprehensive aneuploidy screening". Obradors et al. Fertil Steril. 91(3):933.e1-7. Epub 2009

[View low-bandwidth version](#)