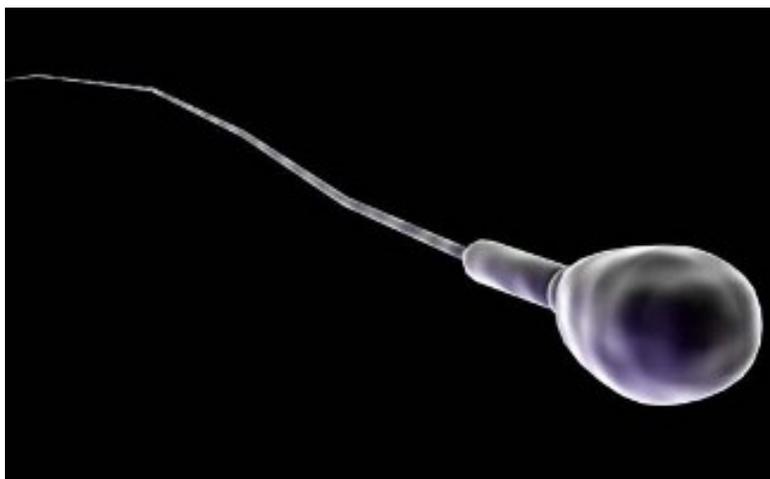


09/2013

Acumulación de anomalías cromosómicas en espermatozoides



Una investigación con participación de la UAB ha estudiado cómo los portadores de translocaciones recíprocas cromosómicas, una anomalía en la que se intercambia material genético entre dos cromosomas no homólogos, acumulan también otros tipos de anomalías en los cromosomas de sus espermatozoides. Conocer mejor la acumulación de estas anomalías ayuda a mejorar el asesoramiento a las personas que son portadoras de estas translocaciones cuando desean tener hijos.

Las translocaciones recíprocas son un tipo de anomalía cromosómica consistente en un intercambio de material genético entre dos cromosomas no homólogos. Los individuos portadores de estas reorganizaciones no suelen tener ningún rasgo fenotípico distintivo pero su fertilidad puede verse comprometida ya que presentan un riesgo incrementado de producir gametos con anomalías cromosómicas.

Las anomalías cromosómicas en los gametos de estos individuos pueden tener dos orígenes. Por un lado pueden ser debidas a la segregación no equilibrada de los cromosomas implicados en la translocación durante el proceso de la meiosis, la formación de los gametos. En el caso de este tipo de reorganizaciones, los cromosomas deben formar una estructura llamada cuadrivalente para poder aparear las regiones homólogas de todos los cromosomas (Figura 1).

El reparto de los cromosomas que forman esta estructura a las células hijas resultantes se puede dar según 5 modos de segregación diferentes. De todas las opciones, sólo una, la alternante, dará lugar gametos normales o equilibrados. El resto de segregaciones darán lugar a gametos con anomalías cromosómicas estructurales.

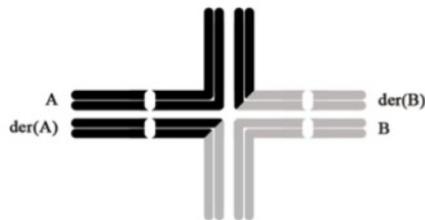


Figura 1: Diagrama del cuadrivalente que se formaría durante el apareamiento cromosómico a meiosis en una translocación recíproca. A y B son los cromosomas normales. Der (A) y der (B) identifican los cromosomas reorganizados.

Por otro lado, la presencia de los cromosomas translocados puede provocar un fenómeno de interferencia en la segregación de otros cromosomas no involucrados en la translocación. Es lo que se conoce como efecto inter cromosómico (ICE) y puede generar gametos con anomalías cromosómicas numéricas.

Para estimar el riesgo genético reproductivo de los individuos portadores de translocaciones se realizan estudios para valorar el contenido cromosómico de los espermatozoides. La técnica de análisis utilizada es la hibridación in situ fluorescente (FISH) que consiste en la utilización de sondas de ADN que reconocen específicamente secuencias concretas de los cromosomas y que se evalúa mediante microscopía de fluorescencia. Habitualmente, los estudios de segregación y de ICE se realizan de forma independiente.

La originalidad de nuestro estudio se basa en que se realizaron estos dos tipos de análisis sobre los mismos espermatozoides mediante dos rondas secuenciales de FISH. Esto permitió poder establecer una relación entre los dos eventos mencionados. Además, la población de estudio constó de ocho individuos portadores de diferentes translocaciones recíprocas y todos ellos habían mostrado en estudios previos incrementos de frecuencias de espermatozoides con anomalías numéricas.

En primer lugar, en todos los individuos, se valoró la segregación de los cromosomas reorganizados en una población de espermatozoides elegidos aleatoriamente. Por cada caso se utilizó una combinación de sondas de DNA específica que permitió identificar cada uno de los cromosomas implicados en la translocación (Figura 2). La frecuencia media de espermatozoides normales/equilibrados observada en los ocho individuos fue de 43.8 %. Este resultado se ajusta a los valores esperados para este tipo de reorganizaciones.

De forma paralela, también en todos los individuos, se analizó la presencia de anomalías numéricas para los cromosomas 13, 18, 21, X/Y (estudio de ICE) utilizando sondas de ADN específicas para estos cromosomas. Una vez identificados los espermatozoides portadores de anomalías cromosómicas, se eliminaron las señales de hibridación mediante un tratamiento

específico y los portaobjetos se sometieron a una segunda ronda de FISH para valorar el contenido referente a los cromosomas reorganizados.

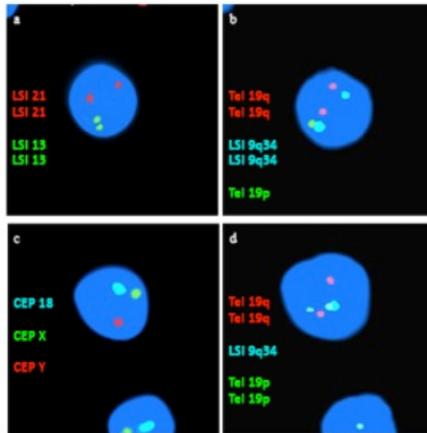


Figura 2: Imágenes de la FISH secuencial en espermatozoides de un portador de una translocación. En la columna de la izquierda se observan espermatozoides con anomalías numéricas para los cromosomas 13/21 (a) o X/Y/18 (c). En la columna de la derecha se observan los mismos espermatozoides hibridados con las sondas específicas para el estudio de la segregación de los cromosomas reorganizados.

Este diseño experimental permitió realizar el estudio del comportamiento de los cromosomas implicados en cada translocación en los mismos espermatozoides en los que se había llevado a cabo el estudio de ICE (Figura 2). En este caso, los resultados de segregación pusieron de manifiesto diferencias en el patrón de segregación que consistían en disminuciones significativas en dos de las frecuencias de segregación.

En resumen, en portadores de translocaciones recíprocas, la producción de gametos aneuploides o diploides se asocia preferentemente con modos de segregación desequilibrados los cromosomas reorganizados. Estos datos indican una acumulación de anomalías cromosómicas, tanto numéricas como estructurales, en los mismos espermatozoides. Esta información es relevante para la comprensión de los mecanismos meióticos de no disyunción en este tipo de reorganizaciones cromosómicas, y también para mejorar el asesoramiento genético reproductivo a ofrecer a los individuos portadores.

Anna Godo

anna.godo@uab.cat

Referencias

Godo A, Blanco J, Vidal F, Anton E. Accumulation of numerical and structural chromosome imbalances in spermatozoa from reciprocal translocation carriers. Hum Reprod 2013; 28(3):840-849

[View low-bandwidth version](#)