

Naixement de dos germans sense la Síndrome de Von Hippel-Lindau gràcies a una nova tècnica de diagnòstic genètic

04/2011 - **Medicina i Salut.** Investigadors de la UAB han aconseguit, mitjançant el Diagnòstic Genètic Preimplantacional (anàlisi genètica i selecció d'embrions), el naixement d'un i una nena sense la síndrome de Von Hippel-Lindau (malaltia hereditària autosòmica dominant d'inici tardà que condueix al desenvolupament de diversos tumors benignes o malignes) en una família que presentava un alt risc de transmissió hereditària de la malaltia donat que el seu pare n'era afectat (heterozigot per una mutació dominant en el gen VHL, supressor de tumors).



D'esquerra a dreta: Dr Jordi Benet (codirector), Dr Albert Obradors (primer autor del treball, part de la seva tesi doctoral), Dra Mariona Rius, Dra Maria Oliver, Dra Joaquina Navarro (codirectora), tots de la UAB, i Dra Esther Fernández de la Fundació Jiménez Díaz de Madrid.

És el primer cop arreu del món que això s'aconsegueix aplicant una variant del Diagnòstic Genètic Preimplantacional, que el grup anomena DF-DGP o Diagnòstic Genètic Preimplantacional per a doble factor genètic. En el DF-DGP s'analitza en el mateix cicle de Fecundació in vitro (FIV), a més de la mutació responsable de la malaltia monogenètica familiar, la dotació cromosòmica completa d'origen femení.

Aquests resultats, s'han obtingut a la unitat de Biologia Cel·lular i Genètica Mèdica de la Facultat de Medicina de la UAB en el grup de la Dra. Joaquina Navarro i el Dr. Jordi Benet en col·laboració amb la Dra. Ester Fernández de la Fundació Jiménez Díaz de Madrid. El treball es produeix en el marc de la Càtedra de Recerca Eugèn-UAB.

La síndrome de Von Hippel-Lindau és una malaltia hereditària autosòmica dominant d'inici tardà que condueix al desenvolupament de diversos tumors benignes o malignes en el cerebel, la medulla espinal, el tronc cerebral, l'arrel nerviosa i renal, carcinomes, així com hemangioblastomes retinians. Es presenta amb una freqüència d'1 a 36.000 nascuts vius i es deu a mutacions en una de les dues còpies del gen VHL, que és un gen supressor de tumors.

Segons les dades extretes de la Societat Europea de Reproducció Humana i Embriologia (ESHRE), menys del 14% dels embrions seleccionats per al DGP per a malalties monogèniques i transferits acaben implantant i aconseguint un embaràs. Una de les raons per aquesta baixa taxa d'implantació pot ser la presència d'alteracions en el nombre de cromosomes (aneuploidies) en els embrions transferits. Les aneuploidies que més freqüentment presenten els embrions semblen tenir el seu origen en l'òcit o gàmeta femenina, però que habitualment no s'analitzen.

Una família en la que el progenitor masculí era afectat de la síndrome VHL i la dona tenia 30 anys van sol·licitar ser inclosos en un cicle de DF-DGP.

Per tal de poder triar per a transferir a l'úter matern exclusivament embrions que, a més de ser no afectats per la mutació fossin euploides (cromosòmicament normals) per a la dotació cromosòmica d'origen matern -i augmentar d'aquesta manera les seves possibilitats d'implantació i supervivència-, la recerca va constar de l'anàlisi simultani dels dos factors genètics: l'estudi de la mutació familiar i el dels cromosomes de l'òcit.

Es va combinar, l'anàlisi directa (miniseqüenciació) i indirecta (marcadors d'ADN) de les mutacions responsables en un blastòmer dels embrions evolutius a dia tres (embrions de 6-8 cèl·lules) amb l'anàlisi de tots els cromosomes del corresponent primer corpuscle polar (1CP) mitjançant la Hibridació Genòmica Comparada (CGH).

En primer lloc, es van estudiar els cromosomes dels oòcits produïts en una ovulació induïda de forma estàndard.

Cada 1CP es va analitzar per separat amb la CGH. Aquest procediment, que pot evidenciar tant guanys com pèrdues cromosòmiques presents en l'òcit, es realitza en molts pocs centres arreu del món.

A continuació es va identificar quins embrions, derivats dels oòcits als que s'havia injectat un espermatozoide, havien rebut la mutació paterna i, per tant, eren afectats de la síndrome de VHL. Això va ser possible analitzant el DNA d'una cèl·lula, blastòmer, extreta de cada un dels embrions evolutius originats.

Els resultats foren que un total de nou 1CPs dels dotze oòcits obtinguts es van biopsiar amb èxit i, d'aquests, tots es van analitzar amb la CGH: un d'ells era aneuploid, mentre els altres vuit eren totalment euploides. Tots els oòcits inseminats van constituir embrions evolutius. Sis dels nou embrions eren sans per la síndrome de VHL i tenien bona qualitat embrionària. Cinc d'aquests embrions (83%) derivaven d'oòcits amb 1CP euploide. D'acord amb aquests resultats, dos embrions evolutius, sense la malaltia VHL i provinents d'oòcits euploides es van transferir a l'úter i van aconseguir implantar i produir el naixement d'un nen i una nena sense la malaltia. El DF-PGD, doncs, ha resultat una eina molt útil per a seleccionar embrions lliures de malalties monogenètiques familiars i sense patologia cromosòmica, la qual cosa pot possibilitar incrementar la taxa d'implantació del DGP.

Joaquima Navarro

Departament de Biologia Cel·lular, de Fisiologia i d'Immunologia

Àrea de Biologia Cel·lular

"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