

RIESGOS DE ALTERACIONES EPIGENÉTICAS EN LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA: IMPRONTA GENÓMICA Y ENFERMEDADES RELACIONADAS.

Arnau Collell, Coral; Art de Genética ; 2013-2014
Tutor: Dra. Fanny Vidal

INTRODUCCIÓN

Las tecnologías de la reproducción asistida (TRAs) ofrecen un tratamiento contra la infertilidad a millones de parejas sin hijos en todo el mundo. Actualmente las TRAs representan del 1 al 4 % de los nacimientos anuales en los países industrializados y su uso sigue creciendo rápidamente. A excepción de un aumento de los incidentes de los nacimientos múltiples, estas tecnologías se consideran seguras. No obstante estudios realizados durante la última década han sugerido un aumento en la incidencia de los trastornos de la impronta genómica en los niños concebidos por TRA. En concreto, se ha visto un aumento en el riesgo de sufrir el síndrome de Beckwith-Wideman (BWS), de Angelman (AS), de Silver Russell (SR) y el retinoblastoma.

OBJETIVOS

1. Comentar la epigenética, impronta, metilación y el establecimiento de estos patrones durante el desarrollo embrionario y gametogénico (Fig.1).
2. Revisar qué posibles procesos de las TRAs pueden producir alteraciones epigenéticas (Tabla 1).
3. Repasar las alteraciones en los patrones de metilación más comunes en el cultivo y maduración de embriones y ovocitos (Tabla 2).
4. Revisar el estado actual de los trastornos de la impronta genómica vinculados a las TRAs (Tabla 3).

MATERIAL Y METODOS

Revisión bibliográfica

Búsqueda en:

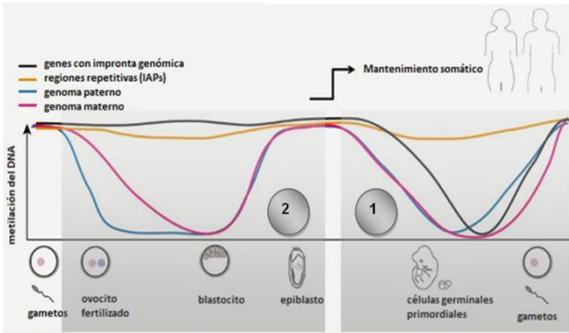
1. PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

2. Medline <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/medline>

Palabras clave: "risk of ARTs defects"; "Imprinting disorders"; "DNA methylation"; "ARTs and imprinting disorders" etc.

RESULTADOS

FIGURA 1: Establecimiento de los patrones de metilación :



En el establecimiento de los patrones epigenéticos hay dos ventanas críticas de metilación y desmetilación: 1) Durante la gametogénesis en el feto 2) Durante el desarrollo del embrión preimplantatorio.

TABLA 1: Procedimientos en las TRAs que alteran los patrones de metilación:

Procedimientos de ART	Referencias
Inducción artificial de la ovulación con grandes dosis de gonadotropinas	Sato et al 2007 ¹
Condiciones de cultivo	DeBaun et al 2003 ² ; Gicquel et al 2003 ³ ; Maher et al, 2009 ⁴
Criopreservación de embriones	Emiliani et al, 2000 ⁵ ; Honda et al, ⁶
Día en el que se transfiere el embrión	Miura et al 2005 ⁷
Factores de riesgo no conocidos : Background del paciente Infertilidad (anormalidades genéticas en las células germinales) Ambiente y/o estilo de vida	Ibala-Romdhane et al, 2011 ⁸

TABLA 2: Principales alteraciones presentes en la obtención *CIV y *MIV

	Genes alterados	Técnica	Referencias
Espermatozoides	H19 IGF2	Alteraciones debidas a fertilidad del donante y no a las técnicas utilizadas.	Ibala-Romdhane et al, 2011 ⁸
	H19 LIT1 IGF2r y MEST SNRPN	Cultivo y maduración	Genus et al, 2007 ⁹ Genus et al, 2003 ¹⁰ Genus et al, 2006 ¹¹ Borghol et al, 2005 ¹² Chen et al, 2009 ¹³
Embriones	H19	Cultivo y maduración de embriones	Ibala-Romdhane et al, 2011 ⁸

*CIV (cultivo in vitro) *MIV (maduración in vitro)

TABLA 3: Trastornos de la impronta genómica vinculados a las TRAs

Enfermedad	Locus y Genes	Aumento de incidencia debido a las TRAs:	Referencia
BWS	11p15.5	4,2 veces mayor	DeBaun et al, 2003 ² ; Maher et al, 2003 ¹⁴ ; Gicquel et al, 2003 ³ ; Halliday et al, 2004 ¹⁵ ; Chang et al, 2004 ¹⁶ ; Rossignol et al, 2003 ¹⁷ ; Sutcliffe et al, 2007 ¹⁸ ; Doornbos et al 2007 ¹⁹ ; Lim et al, 2009 ²⁰ ;
AS	15q11.2-q13	Se desconoce	Ludwig et al 2005 ²¹ ; Orstavik, et al 2003 ²² ; Amor et al, 2008 ²³
SRS	11p15	Se desconoce	Amor et al, 2008 ²³ ; Blike et al, 2006 ²⁴ ; Wakeling, et al, 2010 ²⁵
Retinoblastoma	13q14	De 4,2 a 6,7 veces mayor	Moll et al, 2003 ²⁶ ; Lee et al, 2004 ²⁷ ; Bradbury et al, 2001 ²⁸

CONCLUSIONES

1. El conocimiento de los diferentes ciclos de reprogramación epigenética durante la gametogénesis y el desarrollo embrionario, han sido claves a la hora de relacionar las TRAs con las epimutaciones que conducen a un desarrollo anormal y la aparición de diferentes trastornos.
2. Los diferentes estudios han sugerido que la IVC y la MVI de ovocitos y embriones junto con la superovulación pueden tener efectos en el epigenoma de los embriones. En contraste las epimutaciones del espermatozoides pueden ser asociadas en gran medida a la propia fertilidad paterna.
3. La relación entre los trastornos de impronta y las TRAs han estado más convincentes para BWS que en AS y efimeros para SRS y Retinoblastoma.
4. A la hora de establecer la relación entre las TRAs y los trastornos de la impronta genómica, la mayoría de investigadores concluyen que se requiere de más estudios. La variedad de opiniones respecto a la relación entre ambos factores; recae en la variabilidad en los protocolos de ART y la poca frecuencia de los trastornos de impronta genómica.

REFERENCIAS

1. Sato A, Otsu E, Negishi H, Utsunomiya T, Arima T. Hum. Reprod. 22: 26-35. 2. DeBaun MR, Niemitz EL, Feinberg AP. Am. J. Hum. Genet.; 72: 156-60. 3. Gicquel C, Gaston V, Mandelbaum J, Siffroi JP, Flahault A, Le Bouc Y. Am J Hum Genet.; 72(5):1338-1341. 4. Maher ER, Brueton LA, Bowdin SC, et al. J Med Genet.; 40(1):62-64. 5. Emiliani S, Van den Bergh M, Vannin AS, Biramane J, Englert Y. Hum. Reprod. 15: 905-10. 6. Honda S, Weigel A, Hjeltnelund LM, Handa JT, Res. Commun. 282: 493-8. 7. Miura K, Niihara N. J. Hum. Genet.; 50: 1-6. 8. Ibala-Romdhane S, Al-Khatib M, Khoueiry R, Blachere T, Guerin JF, Lefevre A. Eur J Hum Genet.; 19:1138-43. 9. Geuns E, Hilven P, Van Steirteghem A, Liebaers I, De Rycke M, J Med Genet.; 44:144-7. 10. Geuns E, De Rycke M, Van Steirteghem A, Liebaers I. Hum Mol Genet.; 12:2873-9. 11. Geuns E, de Temmerman N, Hilven P, van Steirteghem A, Liebaers I, De Rycke M. Eur J Hum Genet.; 15:352-61. 12. Borghol N, Lornage J, Blachere T, Sophie Garret A, Lefevre A. Genomics; 87:417-26. 13. Chen SL, Shi XY, Zheng HY, Wu FR, Luo C. Fertil Steril.; 94:2356-8. 14. Maher ER, Brueton LA, Bowdin SC, et al. J Med Genet.; 40(1):62-64. 15. Halliday J, Oke K, Breheny S, Algar E, Amor D. (Am J Hum Genet.; 75(3):526-528. 16. Chang AS, Moley KH, Wangler M, Feinberg AP, DeBaun MR. Fertil Steril.; 83(2):349-354. 17. Rossignol S, Steunou V, Chalas C, et al. J Med Genet.; 43(12):902-907. 18. Sutcliffe AG, Peters C, Bowdin S, et al. Hum Reprod.; 21(4):1009-1011. 19. Doornbos ME, Maas SM, McDonnell J, Vermeiden JP, Hennekam RC. Human Reproduction.; 22:2476-2480. 20. Lim D, Bowdin SC, Tee L, et al. 24(3). 741-40. doi:10.1093/humrep/den406. 21. Ludwig M, Katalinic A, Gross S, Sutcliffe A, Varon R, Horsthemke B. 42(4):289-291. 22. Orstavik KH, Eiklid K, van der Hagen CB, et al. Am J Hum Genet. 2005; 72(1):218-219. 23. Amor D J., Halliday J. 23(12). 2826-34. doi:10.1093/humrep/den310. 24. Blike J, Terhal P, van den Bogaard MJ, et al. Am J Hum Genet.; 78(4):604-614. 25. Wakeling EL, Amero SA, Alders M, et al. J Med Genet.; 47(11):760-768. 26. Moll AC, Imhof SM, Cruysberg JR, Schouten-van Meeteren AY, Boers M, van Leeuwen FE. Lancet.; 361(9354): 309-310. 27. Lee I, Finger PT, Grifo JA, Rausen AR, Rebarber A, Barad DH. Br J Ophthalmol.; 88(8):1098-1099. 28. Bradbury BD, Jick H. Br J Clin Pharmacol.; 58(2):209-211.