

REPROTEC

RELACIÓN ENTRE
LOS NIVELES DE
FRAGMENTACIÓN
DEL ADN
Y EL CONTENIDO
CROMOSÓMICO
ESPERMÁTICO.

Vanesa Rawe^{1,3} y Javiel Vendrell²

A través de la interacción entre diferentes equipos de investigación; ¹Fundación PROCREA, ²Sistemas Genómicos, Valencia, España y ³REPROTEC, Buenos Aires, Argentina hemos podido determinar el beneficioso uso de Columnas de Anexinas en relación al contenido cromosómico del espermatozoide. El siguiente reporte será en parte publicado en RBMonline en 2014.

A pesar de que un espermograma brinda considerable información acerca de las características de la muestra, no es informativo acerca de los niveles de fragmentación del ADN y contenido cromosómico. Hoy en día, el estudio de fragmentación del ADN (a través de la técnica de TUNEL) en muestras de semen es recomendado en hombres con algún trastorno andrológico como ser: varicocele, testículos en ascensor, edad avanzada (>45 años), teratozoospermia severa (índice de Kruger <4%), leucocitospermia, fumadores severos, con tratamiento de quimio o radioterapia, con intentos previos de reproducción asistida con fallas de fertilización o embriones de mala calidad, y casos de pérdidas gestacionales tempranas. Por su parte, el estudio del contenido cromosómico se realiza para evaluar la composición genética del gameto masculino determinando su dotación cromosómica. Para esto, se puede emplear la Hibridación In-situ con

Fluorescencia (FISH) en espermatozoides. La técnica de FISH consiste, básicamente, en marcar los cromosomas con sondas previamente seleccionadas. Estas sondas son fragmentos de ADN fluorescentes que, observados al microscopio, se identifican como 'marcas' en el núcleo espermático.

¿CÓMO SE PUEDEN MEJORAR LOS NIVELES DE FRAGMENTACIÓN DEL ADN?

Uno de los métodos empleados para lograr una disminución de los niveles de fragmentación del ADN espermático al momento de un tratamiento es a través del uso de Columnas de Anexinas V. Se trata de un método no invasivo de selección espermática. Las mismas pueden ser usadas para separar espermatozoides fragmentados cuando se los expone a un campo magnético de alto poder en una columna. En los últimos congresos nacionales e internacionales se han reportado resultados de bioseguridad y eficacia de esta técnica y también se expusieron resultados de un número importante de nacimientos sanos a partir de esta técnica acoplada al FIV/ICSI. También se observaron resultados beneficiosos en algunos casos de baja complejidad en las cuales la concentración de espermatozoides y su movilidad (pero no así los niveles de fragmentación) son normales.

¿ENRIQUECEN LAS COLUMNAS DE ANEXINAS LOS NIVELES ESPERMATOZOIDES CON NORMAL NÚMERO DE CROMOSOMAS?

El nuevo estudio nos informa sobre un efecto adicional que tienen las Columnas de Anexinas sobre una muestra espermática afectada con altos niveles de fragmentación del ADN y niveles de FISH alterado (aneuploidías cromosómicas). Se trabajó sobre una población de pacientes con TUNEL y FISH alterados y se comprobó que el uso de gradientes y Columnas de Anexinas enriquece las muestras espermáticas en espermatozoides sanos en términos de la fragmentación del ADN, y lo más novedoso: el contenido cromosómico.

Estos hallazgos son importantes porque es la primera vez que se describe, de una forma directa, el efecto beneficioso de las Columnas de Anexina sobre las anomalías cromosómicas en los espermatozoides, además del efecto sobre la fragmentación del ADN. Este descubrimiento, además de tener una utilidad clínica, abre la puerta al entendimiento de procesos biológicos poco conocidos en el espermatozoide y en su biogénesis. Los resultados obtenidos permiten sugerir que puede existir una relación

entre las alteraciones en el número de cromosomas y la muerte selectiva de una subpoblación de espermatozoides en un eyaculado. Estos dos acontecimientos se conocen por separado y de forma aislada. No obstante, es difícil explicar si existe una conexión entre ellos.

A la luz de nuestros resultados, parece ser que puede existir una relación entre aquellos espermatozoides que presentan una alteración en el número de los cromosomas (llamados técnicamente “espermatozoides aneuploides”) y un proceso que provoca su muerte, su exclusión biológica y su incapacidad para la fecundación de un ovocito. Desde un punto de vista biológico, esta correlación es enormemente interesante. Nuestro equipo ha propuesto un modelo para intentar explicar esta sucesión hipotética de acontecimientos. Nuestro modelo sugiere que los espermatozoides aneuploides pueden recibir una marca o etiquetado bioquímico o molecular, que dirija a estos espermatozoides a una muerte celular. Esta marca puede desencadenar una serie de procesos biológicos irreversibles, que pueden empezar por la degradación de alguna de las estructuras celulares necesarias para la generación de la energía celular (las mitocondrias), desestabilizar el ADN nuclear fragmentándolo y finalmente emitiendo unas marcas externas en la célula que provocan el reconocimiento de estos

espermatozoides por la maquinaria de eliminación celular, es decir la activación del sistema inmunitario y la exclusión definitiva de estos espermatozoides.

Esta serie de acontecimientos podría explicar porque algunos varones con niveles elevados de alteraciones cromosómicas o niveles elevados de fragmentación del ADN, pueden sufrir un proceso de infertilidad prolongada y un bajo éxito reproductivo. De ahí la importancia de introducir el estudio del FISH y la fragmentación del ADN en los espermatozoides de estos pacientes en el estudio básico de la infertilidad o subfertilidad del varón.

Afortunadamente, existen técnicas que nos permiten intentar contrarrestar estos efectos biológicos. En concreto, la técnica de la selección genético de los embriones sanos, conocida como Diagnóstico Genético Preimplantación (DGP), en combinación con el uso de las Columnas de Anexinas en espermatozoides, nos puede acercar cada vez más al objetivo final de las parejas con estos inconvenientes, que no es otro que intentar conseguir el embarazo de la forma más segura posible.

Ciclo propuesto para explicar la eliminación de espermatozoides con alteraciones cromosómicas. A pesar de la eliminación de la mayoría de los espermatozoides aneuploides dentro del tracto genital masculino por células del sistema inmunitario, en algunos pacientes este 'sistema de control' falla y un gran número de espermatozoides anormales (fragmentados y con anormal número de cromosomas) son eyaculados. En estos pacientes, las Columnas de Anexina podrían ayudar a eliminar los espermatozoides defectuosos y mejorar así la calidad de la muestra seminal.

Imagen 1 ▼

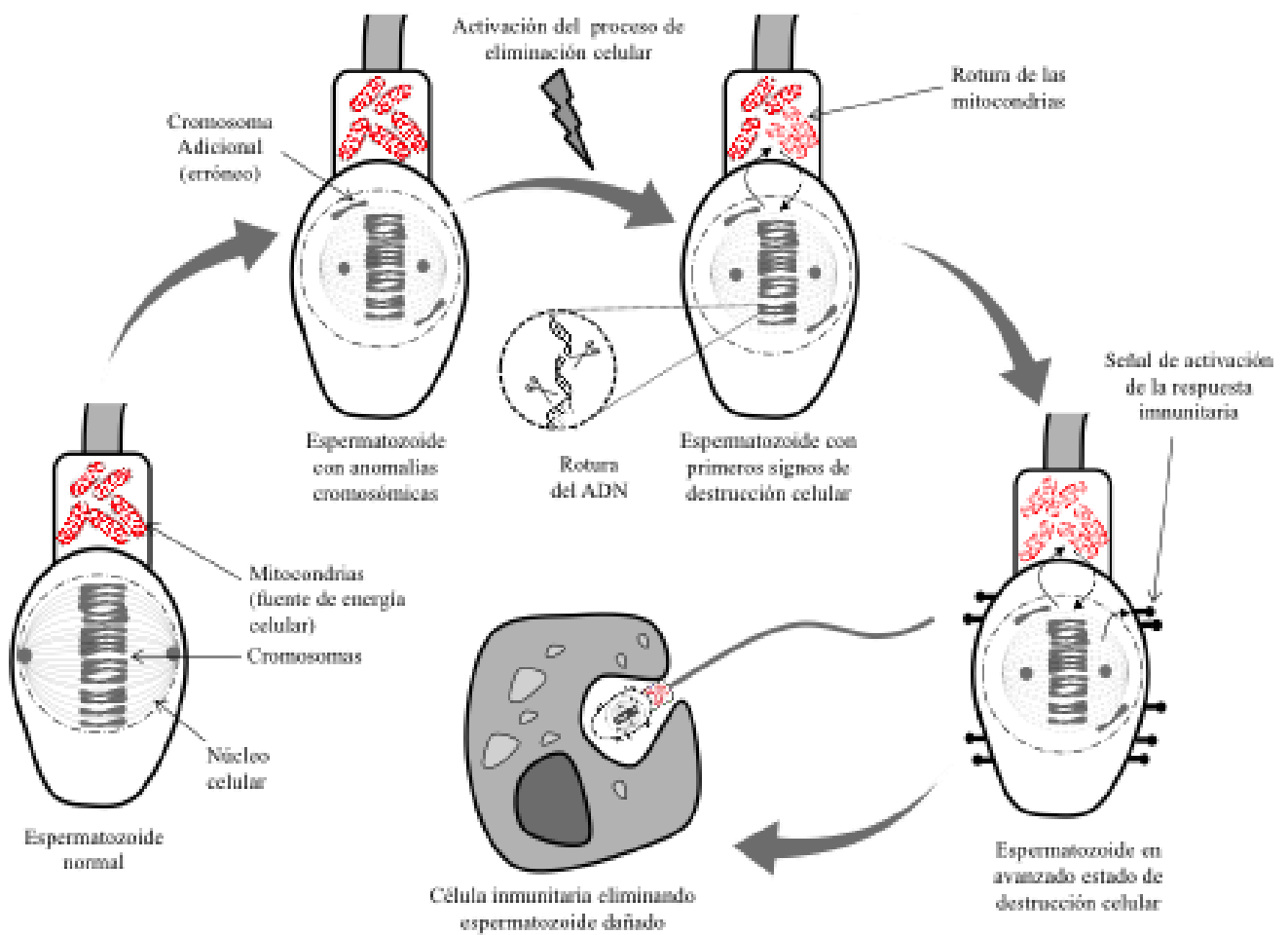


Imagen 1 ▲

NOTA

Especial agradecimiento a Dr. Frank Künkel, Global Head of Export, Miltenyi Biotec, Lab Systems y Alexander Andera por el continuo apoyo y ayuda práctica en protocolos de investigación relacionados con MACS.

VANESA RAWE
JAVIEL VENDRELL



www.repro-tec.com

www.repro-bank.com