

Medicent Electrón. 2018 oct.- dic.;22(4)

HOSPITAL UNIVERSITARIO GINECOBSTÉTRICO MARIANA GRAJALES

## COMUNICACIÓN

### Mecanismos relacionados con el origen de las aneuploidías humanas en la avanzada edad materna

### Mechanisms related to the origin of human aneuploidies in advanced maternal age

**María Elena de la Torre Santos<sup>1</sup>, Manuela Herrera Martínez<sup>2</sup>**

1. Hospital Universitario Ginecobstétrico Mariana Grajales. Santa Clara, Villa Clara. Cuba. Correo electrónico: [mariats@infomed.sld.cu](mailto:mariats@infomed.sld.cu)
2. Universidad de Ciencias Médicas, Villa Clara. Cuba.

### RESUMEN

La fertilidad femenina se restringe a partir de los 35 años, debido a la reserva limitada de ovocitos y al incremento de aberraciones cromosómicas, fundamentalmente aneuploidías. La separación prematura de las cromátidas hermanas, la no disyunción en meiosis I o II y la segregación reversa son los errores más frecuentes en la segregación meiótica. En las mujeres añosas estos errores son explicados por el deterioro en la cohesión entre los cromosomas homólogos y las cromátidas hermanas, aunque la recombinación aberrante, el acortamiento de los telómeros y las alteraciones de la microcirculación alrededor del folículo también han sido relacionados. En mujeres jóvenes las aneuploidías se deben a la inestabilidad del huso y formación de husos multipolares. El efecto de la avanzada edad materna no está limitado a la meiosis, errores en las divisiones mitóticas posteriores a la fertilización y el incremento de ADN mitocondrial también están vinculados con las aneuploidías.

**DeCS:** segregación cromosómica/genética, no disyunción genética, edad materna.

### ABSTRACT

Female fertility is restricted from the age of 35 due to the limited reserve of oocytes and the increase of chromosomal aberrations, mainly aneuploidies. Premature separation of sister chromatids, non-disjunction in meiosis I or II and reverse segregation are the most common errors in meiotic segregation. In older women these errors are explained by the deterioration in cohesion between homologous chromosomes and sister chromatids, although aberrant recombination, shortening of telomeres and microcirculatory alterations around the follicle have been also related. In young women aneuploidies are due to the instability of the spindle and the formation of multipolar

spindles. The effect of advanced maternal age is not limited to meiosis; errors in mitotic divisions after fertilization, and increased mitochondrial DNA are also linked to aneuploidies.

*DeCS*: chromosome segregation/genetics, nondisjunction, genetic, maternal age.

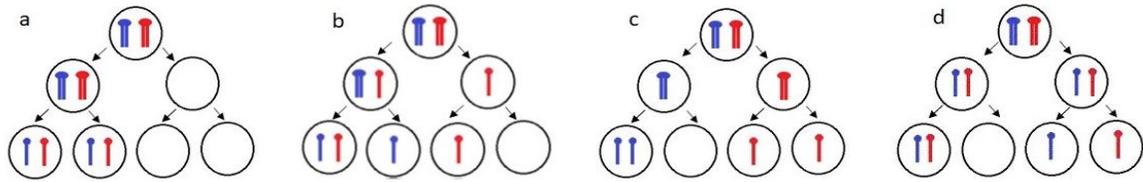
La reproducción es el mecanismo biológico esencial en el mantenimiento de las especies. El desarrollo de la sociedad y las características de la vida moderna han condicionado la decisión de posponer la maternidad hacia la segunda mitad de la tercera década de la vida o hacia la cuarta. Las mujeres nacen con una reserva limitada de ovocitos que declina gradualmente con la edad, esto causa la disminución de la fertilidad y el incremento de aneuploidías, precisamente en una etapa donde muchas desean procrear. Los grandes avances de las ciencias médicas han ampliado la cantidad y calidad de vida humana, pero hasta el momento, no han logrado extender el período fértil femenino, campo donde aún hay zonas inasequibles.

Las aberraciones cromosómicas son la principal causa de pérdidas gestacionales, originan entre el 60 y 70 % de los abortos espontáneos del primer trimestre. Las numéricas representan el 90 % de las halladas en ovocitos y cerca del 50 % en espermatozoides. Aneuploidías de los 22 autosomas se han informado en restos de abortos espontáneos y en embriones de reproducción asistida, pero la frecuencia observada de las trisomías varía considerablemente en abortos espontáneos y en recién nacidos, según el cromosoma involucrado; sin embargo, el efecto deletéreo de las monosomías autosómicas impide que las gestaciones sean reconocidas clínicamente.<sup>1,2</sup> La incidencia de las aneuploidías autosómicas en recién nacidos vivos es del 0,2 %; los que presentan trisomías 13, 18 y 21 tienen mayores probabilidades de sobrevivir, debido al menor contenido de genes en estas cromosomas.<sup>1</sup>

Los índices de aneuploidías se relacionan con el incremento de la edad materna, se originan por errores en la segregación meiótica de los cromosomas. En 1933, Penrose describió la asociación entre la no disyunción meiótica y la Trisomía 21.<sup>1</sup> Durante años se ha reconocido que el mecanismo responsable de la mayoría de las aneuploidías es la no disyunción en la meiosis materna, ya sea en la primera o en la segunda división meiótica. Sin embargo, estudios recientes han confirmado que la separación prematura de las cromátidas hermanas es mucho más frecuente que la no disyunción.<sup>3,4</sup>

Los errores de segregación cromosómica ocurren con igual frecuencia en meiosis I y meiosis II.<sup>3</sup> Durante la meiosis I los cromosomas homólogos se aparean y forman los bivalentes, cuando ocurre no disyunción, los bivalentes no se separan y ambos homólogos migran hacia el mismo polo. Si hay separación prematura de las cromátidas hermanas, estas se separan y segregan independientemente con distribución inadecuada de una de las cromátidas separadas con el otro homólogo del par cromosómico (Figuras 1a y 1b). Ambos errores en meiosis I originan un gameto heterodisómico. La separación prematura de las cromátidas hermanas, especialmente de los cromosomas pequeños, es el mecanismo más frecuente en el origen de las aneuploidías. Durante la meiosis II se dividen las cromátidas hermanas; en este punto, el error en la segregación provoca que ambas migren hacia el mismo polo, esto origina un gameto isodisómico.<sup>1</sup> (Figura 1c)

Los estudios del primer y segundo cuerpo polar han facilitado el análisis de la segregación reversa, error que ocurre cuando las cromátidas hermanas segregan en meiosis I, en lugar de los cromosomas homólogos. Este tipo de error conlleva a un número correcto de cromosomas en el ovocito y el primer cuerpo polar, pero como las parejas de cromátidas son heterocigotas para los centrómeros porque tienen diferente origen parental, suelen presentar problemas en la alineación del huso durante la metafase II.<sup>3</sup> (Figura 1d).



**Figura 1.** Representación esquemática de errores en la segregación durante la meiosis

- a) No disyunción en meiosis I
- b) Separación prematura de las cromátidas hermanas
- c) No disyunción en meiosis II
- d) Segregación reversa

Varias hipótesis tratan de explicar las causas de los errores de segregación cromosómica meiótica, unas se relacionan con la edad materna avanzada y otras responden a su presencia en mujeres jóvenes. La teoría de la producción en línea plantea que durante la vida adulta los ovocitos maduran en el mismo orden en que la ovogonia correspondiente entra en meiosis en la vida fetal, las que lo hacen más tarde forman quiasmas defectuosos que llevan a la no disyunción. La suposición de la reserva limitada de ovocitos presupone que solo el folículo más óptimo completa la meiosis I y eventualmente la ovulación; como el número de folículos antrales disminuye con el incremento de la edad materna, existe mayor probabilidad de que uno no óptimo intervenga en la ovulación y sea más propenso a errores en la disyunción meiótica.<sup>1</sup>

La hipótesis de Gauden del compromiso de la microcirculación reconoce que la no disyunción tiene lugar por una serie de eventos en cascada: los desbalances hormonales reducen la cantidad de vasos de la microcirculación alrededor del folículo, esto disminuye el riego sanguíneo, se acumula ácido láctico en la célula folicular, hay contracción del tamaño del huso y se incrementa la probabilidad de errores meióticos. Un modelo alternativo relaciona el alelo E4 de la apolipoproteína E con errores en meiosis II a través del compromiso vascular por el incremento del colesterol plasmático o por una afectación en la estabilidad de los microtúbulos. Recientemente se informó la asociación del alelo T de la presenilina 1 con no disyunción en meiosis II en mujeres menores de 35 años.<sup>5</sup>

Los telómeros ofrecen estabilidad cromosómica en las células germinales, su acortamiento predispone a la segregación anormal de los cromosomas durante la meiosis y a aneuploidías en los ovocitos humanos y en estadios tempranos de la división embrionaria.<sup>6</sup> La apolipoproteína E regula la dinámica de los telómeros y las mujeres con el alelo E4 tienen seis veces más riesgo de acortamiento telomérico.<sup>5</sup>

La recombinación aberrante predispone a la no disyunción en los gametos. La reducción del número de recombinaciones y entrecruzamientos, así como la formación de quiasmas cercanos al telómero o al centrómero favorecen la no disyunción. El modelo de dos golpes presupone que algunas configuraciones de recombinación son procesadas incorrectamente en mujeres con edades avanzadas debido a los fallos del huso; el primer golpe crea configuraciones de entrecruzamiento susceptibles a la no disyunción, y el segundo, la reducción de la cohesión cromosómica.<sup>7</sup>

El deterioro de la cohesión entre los cromosomas es clave en el origen de las aneuploidías en las madres añosas.<sup>3</sup> Las conexiones físicas entre los cromosomas homólogos y los centrómeros hermanos durante la meiosis son esenciales en la segregación y dependen de la cohesina, que se une a los cromosomas durante la fase S y se degrada en anafase. En las células germinales femeninas la fase S ocurre durante el desarrollo fetal y la división celular se termina decenas de años después, por lo tanto, los complejos de cohesina deben permanecer durante los años que dura el dictioteno, de lo contrario no se asegura la correcta segregación cromosómica durante la meiosis. La cohesión centromérica es deficiente en mujeres con edades avanzadas; se encontró una distancia entre los cinetocoros hermanos del 25 al 50% mayor. Además, los bivalentes se separan con mayor frecuencia y parejas de univalentes segregan de manera descoordinada.<sup>3</sup>

Las aneuploidías también afectan los ovocitos de mujeres jóvenes, se ha observado que en estas células el control del ensamblaje del huso meiótico es menos riguroso, esto permite que aquellas con cromosomas mal alineados en el huso continúen la división celular. La ausencia de centros de

organización de microtúbulos en ovocitos propicia la inestabilidad del huso meiótico y la formación de husos multipolares. Por otra parte, los defectos de la recombinación homóloga influyen en la cohesión entre bivalentes y cromátidas hermanas.<sup>3</sup>

El efecto de la avanzada edad materna no se limita a la meiosis. Las divisiones mitóticas siguientes a la fertilización dependen de proteínas y RNAm transcritos por el ovocito, por lo que sus deficiencias incrementan la ocurrencia de aneuploidías, fundamentalmente monosomías, explicadas por anafase retardada y fallo en la captura de los cromosomas por los microtúbulos del huso.<sup>8</sup>

Las mitocondrias y el ADN mitocondrial también juegan un papel importante durante el desarrollo embrionario temprano. El aumento del ADN mitocondrial en los embriones de mujeres mayores de 38 años y en embriones aneuploides, independientemente de la edad de la madre, se relaciona con el incremento del metabolismo y la reducción de la viabilidad embrionaria, lo que confirma el papel de las mitocondrias en la génesis de las aneuploidías en la edad materna avanzada.<sup>9</sup>

El complejo proceso de la meiosis es controlado por múltiples genes, cuyas mutaciones incrementan la predisposición a la no disyunción. Las mutaciones de los genes SMC1 $\beta$  y Rec8, que codifican subunidades de cohesina, originan gametos aneuploides. El gen SYCP3 codifica una proteína del complejo sinaptonémico y se ha propuesto su relación con las aneuploidías hereditarias por línea materna. El producto génico de SGOL2 es necesario en la protección de la cohesión centromérica durante la meiosis y su pérdida origina gametos aneuploides.<sup>10</sup>

La meiosis ha sido estudiada en diferentes animales, pero no es prudente asumir que en todos los organismos ocurre de la misma manera. En el campo del complejo control meiótico y la explicación de sus frecuentes errores existen zonas de incertidumbre y grandes interrogantes que los científicos aún deben desentrañar.

Estimular la reproducción en edades inferiores a los 35 años es una buena medida promocional, pero no la opción para gran número de mujeres. La decisión personal de la edad para reproducirse debe ser respetada por la comunidad científica, y en sus manos está la responsabilidad de continuar investigando las causas y mecanismos de las aneuploidías, hasta llegar a comprender la manera de prevenirlos con una terapéutica apropiada.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses en el presente artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang J. CC. Autosomal aneuploidy. En: Gersen SL, Keagle MB. The Principles of Clinical Cytogenetics. 3.<sup>a</sup> Ed. New York: Springer; 2013. p. 113-37.
2. Soler A, Morales C, Mademont-Soler I, Margarit E, Borrell A, Borobio V, *et al.* Overview of Chromosome Abnormalities in First Trimester Miscarriages: A Series of 1,011 Consecutive Chorionic Villi Sample Karyotypes. *Cytogenet Genome Res* [internet]. 2017 Aug. [citado 20 ene. 2018];152(2):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/477707>
3. Webster A, Schuh M. Mechanisms of Aneuploidy in Human Eggs. *Trends in Cell Biology* [internet]. 2017 Jan. [citado 29 ene. 2018];27(1):[aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0962892416301325>
4. Sakakibara Y, Hashimoto S, Nakaoka Y, Kouznetsova A, Hog C, Kitajima TS. Bivalent separation into univalents precedes age-related meiosis I errors in oocytes. *Nat Commun* [internet]. 2015 Jul. 1 [citado 20 ene. 2018];6[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/ncomms8550.pdf>
5. Bhaumik P, Ghosh S, Feingold E, Ozbek U, Sarkar B, *et al.* Combined association of Presenilin-1 and Apolipoprotein E polymorphisms with maternal meiosis II error in Down syndrome births. *Genet Mol Biol* [internet]. 2017 [citado 20 ene. 2018];40(3):[aprox. 9 p.]. Disponible en: [www.scielo.br/pdf/gmb/v40n3/1415-4757-gmb-1678-4685-GMB-2016-0138.pdf](http://www.scielo.br/pdf/gmb/v40n3/1415-4757-gmb-1678-4685-GMB-2016-0138.pdf)

6. Treff NR, Su J, Taylor D, Scott Jr. RT. Telomere DNA Deficiency Is Associated with Development of Human Embryonic Aneuploidy. PLoS Genet [internet]. 2011 Jun. 30 [citado 20 ene. 2018];7(6):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1002161>
7. Lamb NE, Feingold E, Savage A, Avramopoulos D, Freeman S, Gu Y, *et al.* Characterization of Susceptible Chiasma Configurations that Increase the Risk for Maternal Nondisjunction of Chromosome 21. Hum Mol Genet [internet]. 1997 Sep. 1 [citado 19 ene. 2018];6(9):[aprox. 9 p.]. Disponible en <https://academic.oup.com/hmg/article/6/9/1391/2901205>
8. Fragouli E, Alfarawati S, Spath K, Jaroudi S, Sarasa J, Enciso M, *et al.* The origin and impact of embryonic aneuploidy. Hum Genet [internet]. 2013 Apr. 26 [citado 19 ene. 2018];132(9):[aprox. 13 p.]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00439-013-1309-0>
9. Fragouli E, Spath K, Alfarawati S, Kaper F, Craig A, Michel CE, *et al.* Altered Levels of Mitochondrial DNA are associated with female age, aneuploidy, and provide an independent measure of embryonic implantation potential. PLoS Genet [internet]. 2015 Jun. 3 [citado 19 ene. 2018];11(6):[aprox. 18 p.]. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosgenetics/article/file?id=10.1371/journal.pgen.1005241&type=printable>
10. OMIM. SHUGOSHIN-LIKE 2; SGOL2 [internet]. Baltimore, Maryland: Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine; 2010 [citado 19 ene. 2018]. Disponible en: <http://omim.org/entry/612425?search=SGOL2&highlight=sgol2>

Recibido: 27 de abril de 2018

Aprobado: 17 de septiembre de 2018

*María Elena de la Torre Santos.* Hospital Universitario Ginecobstétrico Mariana Grajales. Santa Clara, Villa Clara. Cuba. Correo electrónico: [mariats@infomed.sld.cu](mailto:mariats@infomed.sld.cu)