

1.1.2.3.- anomalies cromosòmiques en gàmetes de parelles infèrtils i estèrils amb cariotip normal

Que el cariotip constitucional (en cèl.lules somàtiques) sigui normal no vol dir que no hi pugui haver línies cel.lulars amb cromosomopaties en diverses parts de l'organisme, en forma de mosaics confinats. Especial rellevància tenen, en el tema que es discuteix, les anomalies cromosòmiques en gònades, ja que aquestes anomalies cromosòmiques es transmeten als gàmetes i a la descendència, ocasionant moltes vegades infertilitat o fins i tot esterilitat.

1.1.2.3.1.- oòcits

L'estudi dels oòcits és difícil i tots els estudis publicats s'han realitzat a partir d'oòcits de dones incluídes en programes de reproducció assistida. Pellestor analitza els oòcits humans no fecundats *in vitro* i troba una taxa d'anomalies cromosòmiques del 24%, de les quals 22.9% són anomalies numèriques i 1.2% estructurals (Pellestor 1991).

La taxa detectada per Veiga en oòcits és del 26.5%, del qual un 15.4% correspon a aneuploidies (definida com dues vegades el nivell d'hiperhaploidia), un 4.3% a la presència de cromosomes fragmentats en metafase II, i un 6.8% a oòcits no reduïts degut a la no-extrusió del corpuscle polar, i per tant diploids (Veiga et al. 1987).

Munné estudia els primers corpuscles polars, que contenen la dotació cromosòmica complementària de l'oòcit en meiosi II, per tal de només fertilitzar els oòcits sense cromosomopaties, i troba un 33.3% d'aneuploidies: en un 10.3% afecta el cromosoma 13, en un 3.5% el cromosoma 16, en un 8.0% el 18, en un 10.3% el 21 i en un 9.2% el cromosoma 22 (Munné et al. 2000).

Verlinsky estudia el primer i el segon corpuscle polar i troba fins a un 40% d'oòcits amb algun error en almenys un dels dos corpuscles polars analitzats: en el primer l'error més freqüent és la falta d'una cromàtide (52.2% dels casos amb errors al primer corpuscle polar) i en el segon el més freqüent és la presència d'una cromàtide extra (46.4% dels casos amb errors en aquest segon corpuscle) (Verlinsky et al. 1998).

S'observa que la taxa d'hipohaploidies és similar en oòcits a la d'hiperhaploides i s'arriba a la conclusió que la no-disjunció meiòtica en la dona no és un procés aleatori, ja que en els grups de cromosomes A, B i C (cromosomes de l'1 al 12) les taxes són inferiors a la teòrica, mentre que en el grup D (13,14 i 15) és superior i en el grup G (21 i 22) és molt superior (Pellestor 1991).

1.1.2.3.2.- espermatozoides

L'estudi dels espermatozoides és més senzill i hi ha bastants més estudis publicats, ja sigui en ejaculat o en biòpsia testicular, per fecundació d'oòcits de hamster o bé per FISH en nuclis descondensats. Sembla que la tècnica

utilitzada i el protocol seguit tenen una influència en els resultats, així que cal ser curosos en les comparacions (Egozcue et al. 1997).

Pellestor publica una taxa d'anomalies cromosòmiques en espermatozoides de l'11%, on un 3.5% són anomalies numèriques i un 7.3% estructurals (proporció inversa a la que es dona en gàmetes femenins), i amb un excés d'hipohaploides (Pellestor 1991).

Sembla que les aneuploidies es reparteixen equitativament entre tots els grups de cromosomes (Pellestor 1991), a excepció dels cromosomes 21, X i Y, en els que es demostra una predisposició a la no-disjunció durant l'espermatogènesi (Downie et al. 1997). Aquesta predisposició a la no-disjunció es manté en pares amb un fill amb trisomia 21 i s'incrementa en pares amb dos fills amb trisomia 21 (Egozcue et al. 2000).

En un estudi portat a terme per Blanco i al., la taxa de disomia pel cromosoma 21 era significativament més elevada que pel cromosoma 6, i els resultats eren similars en el grup control i el grup de pares amb un descendent amb trisomia 21; però en els dos únics casos on la trisomia 21 era per no-disjunció d'origen patern, la taxa de disomia 21 en espermatozoides sí que estava significativament augmentada respecte a la resta de casos control (Blanco et al. 1998).

L'anàlisi directa en nuclis descondensats d'espermatozoides per FISH en homes de parelles amb avortaments de repetició demostren una incidència augmentada d'anomalies cromosòmiques i, per tant, una implicació de les cromosomopaties en espermatozoides en les pèrdues embrionàries i fetals (Rubio et al. 1999).

1.1.2.4.- anomalies anatòmiques uterines

Les anomalies estructurals de l'úter poden interferir mecànicament en la implantació normal i en el creixement i desenvolupament de la placenta. Aquesta causa és la responsable dels avortaments en el 10-15% de les dones amb avortaments espontanis (Hill 1994; Sargent 1995), especialment en el segon trimestre de la gestació.

Les anomalies uterines poden ser congènites o adquirides, sent les més freqüents l'alteració dels conductes de Müller en les congènites i en les adquirides els miomes uterins, les adherències intrauterines, l'endometriosi i la insuficiència cervical.

1.1.2.5.- factors endocrins

Els processos d'implantació i placentació depenen d'una complexa interacció d'efectes hormonals sobre l'ovari i l'úter. Entre un 5 i un 20% de les dones amb avortaments espontanis pateixen insuficiència o excés hormonal, fet que pot

provocar l'avortament espontani durant el primer trimestre de la gestació (Hill 1994; Sargent 1995). El cos luti deficient (dèficit de progesterona) és la principal causa, ja que després de la setena setmana seria l'expressió d'una alteració trofoblàstica o de la síntesi de progesterona. No hi ha prou dades per afirmar si hi ha o no relació entre avortament espontani i hipersecreció de LH en la fase fol·licular del cicle (Comino 1997).

Altres trastorns endocrins no pertanyents a l'aparell reproductor, com ara diabetis o disfunció de la tiroides, també s'havien relacionat amb avortaments espontanis, però estudis recents demostren que no causen avortaments si no és en situacions de greu descompensació. Així mateix, tampoc s'estima que hi tingui cap paper l'alteració de la funció suprarrenal i paratiroide (Comino 1997).

1.1.2.6.- infeccions

Entre un 5 i un 15% dels avortaments es donen en el context d'una malaltia infecciosa en la mare, tant per bacteris com per micoplasmes, virus, fongs i protozous (Hill 1994; Sargent 1995; Silvestre 1998). La majoria dels estudis es basen en mostres petites i no sempre s'aïlla el gèrm en la mare, la placenta i el fetus. A més, és difícil distingir entre la infecció secundària després de la mort fetal i la infecció primària responsable d'aquest fet.

Els darrers treballs publicats apunten al fet que les malalties infeccioses són una causa infreqüent d'avortament espontani, ja que pràcticament per cap agent infecciós s'ha pogut demostrar un paper etiològic en l'avortament de repetició, encara que sigui capaç de produir un avortament espontani. L'única malaltia amb un paper etiològic demostrat és la sífilis (Viscasillas 1997).

La infecció podria produir alteracions anatòmiques o genètiques en l'embrió o fetus que podrien arribar a comprometre la seva viabilitat. L'efecte de cada un dels agents infecciosos sobre l'embrió o el fetus depèn també del moment de la gestació en què es produeix la infecció.

1.1.2.7.- factors immunològics

En els darrers anys s'ha postulat que les dones podrien sofrir processos de rebuig contra l'embrió (ja que tant l'embrió com el trofoblast contenen antígens HLA heredats del pare i per tant estranys per a la mare) i també processos auto-immunes (Hill 1994; Sargent 1995).

En el moment actual s'accepta que existeix una interacció entre el sistema immunitari matern i el sistema reproductiu durant la gestació, i que el sistema immunitari matern pot tant afavorir com interferir en el desenvolupament de la unitat fetoplacentària.

En condicions normals, la concepció desencadenaria una resposta immunitària dominada fonamentalment per la porció humoral (producció d'anticossos) davant de la porció cel.lular (acció dels limfòcits T, responsables del rebuig de l'injert), especialment en les zones veïnes a l'unitat fetoplacentària. Sembla que aquesta *dominància humoral* resultaria essencial per evitar el rebuig de l'aloinjert fetal.

Aquests mateixos autors posen de manifest que, si es desconeixen encara exactament en què consisteix aquest equilibri immunològic normal de la gestació i aquesta resposta protectora materna, no es disposa d'un mètode diagnòstic adequat i fiable per tal d'identificar les parelles en les quals l'alteració immunològica pugui ser la causa de l'avortament (Balasch et al. 1997).

Des de fa temps es coneix l'associació entre els trastorns del teixit connectiu, especialment del lupus eritematós sistèmic, i un augment de pèrdues embrio-fetals. Actualment se sap que les dones amb lupus que tenen un augment del risc de pèrdues embrio-fetals són les que tenen anticossos antifosfolipídics (AAF) circulants, especialment l'anticoagulant lúpic i els anticossos anti-cardiolipina, i que aquestes pèrdues poden ser l'única manifestació de la malaltia autoimmune en aquestes dones.

Les pèrdues embrio-fetals associades als anticossos anti-fosfolipídics poden deure's a diversos factors fisiopatològics, entre els que s'inclouen: els fenòmens trombòtics, la disfunció de certes citoquines, les alteracions de la implantació embrionària i les alteracions en la secreció d'hormones placentàries (Balasch 2001b).

Es desconeix si la relació dels anticossos anti-fosfolípidics i les pèrdues embrio-fetals són de causa, de conseqüència o de coincidència, però el que sembla clar és que s'associen a pèrdues embrio-fetals però no a esterilitat. La incidència d'aquests anticossos en la població formada per dones en programes de fecundació *in vitro* és major, però no sembla que afectin a la possibilitat d'aquestes dones de tenir una gestació normal a terme (Balasch 2001a).

1.1.2.8.- altres factors

Hi ha d'altres factors que també s'ha vist que poden tenir un paper en un avortament espontani. Entre ells destaquen els factors ambientals, les drogues, els anticonceptius, el tabac, ...

Hi ha grups que han demostrat relació entre avortaments espontanis de primer trimestre amb cariotip normal i dones fumadores de cigarretes (Kline et al. 1995), i també amb dones no-fumadores però amb una ingesta de més de 100 mg de cafeïna al dia (Cnattingius et al. 2000).

També hi ha autors que postulen una associació entre avortament espontani i l'ocurrència d'algun esdeveniment negatiu en la vida recent de la dona gestant que li hagi provocat una situació d'estrès (Neugebauer et al. 1996), i una influència de la personalitat o de l'estat afectiu sobre l'eficiència de la reproducció femenina, si bé l'evidència és escassa, contradictòria i de difícil interpretació (Guerra 1997).

1.2.- Anomalies cromosòmiques embrio-fetals

1.2.1.- incidència

Tot i les dificultats en l'estudi citogenètic dels embrions de primer trimestre, tots els autors estan d'acord en que la taxa d'anomalies cromosòmiques en avortaments espontanis és superior al 50%. Pocs estudis se circumscriuen únicament al primer trimestre de la gestació i els resultats depenen de l'amplitud de la mostra, del teixit analitzat i de la tècnica utilitzada.

Segons estimacions de Burgoyne, la taxa d'anomalies cromosòmiques en el conjunt de totes les gestacions podria molt bé situar-se en més del 80% en les setmanes 5 i 6 de l'gestació, entre el 70 i 80% en el període comprès entre les 7 i les 10 setmanes, en el 62.7% a les 11 setmanes i en el 53.9% a les 12 setmanes (Burgoyne et al. 1991). Aquestes estimacions es veuen confirmades per dades publicades des dels anys setanta, en que la taxa d'avortaments espontanis de fins a la 12 setmana de gestació es del 78%, del 62% i del 70%, respectivament (Roberts i Lowe 1975; Edmonds et al. 1982; Edwards 1986).

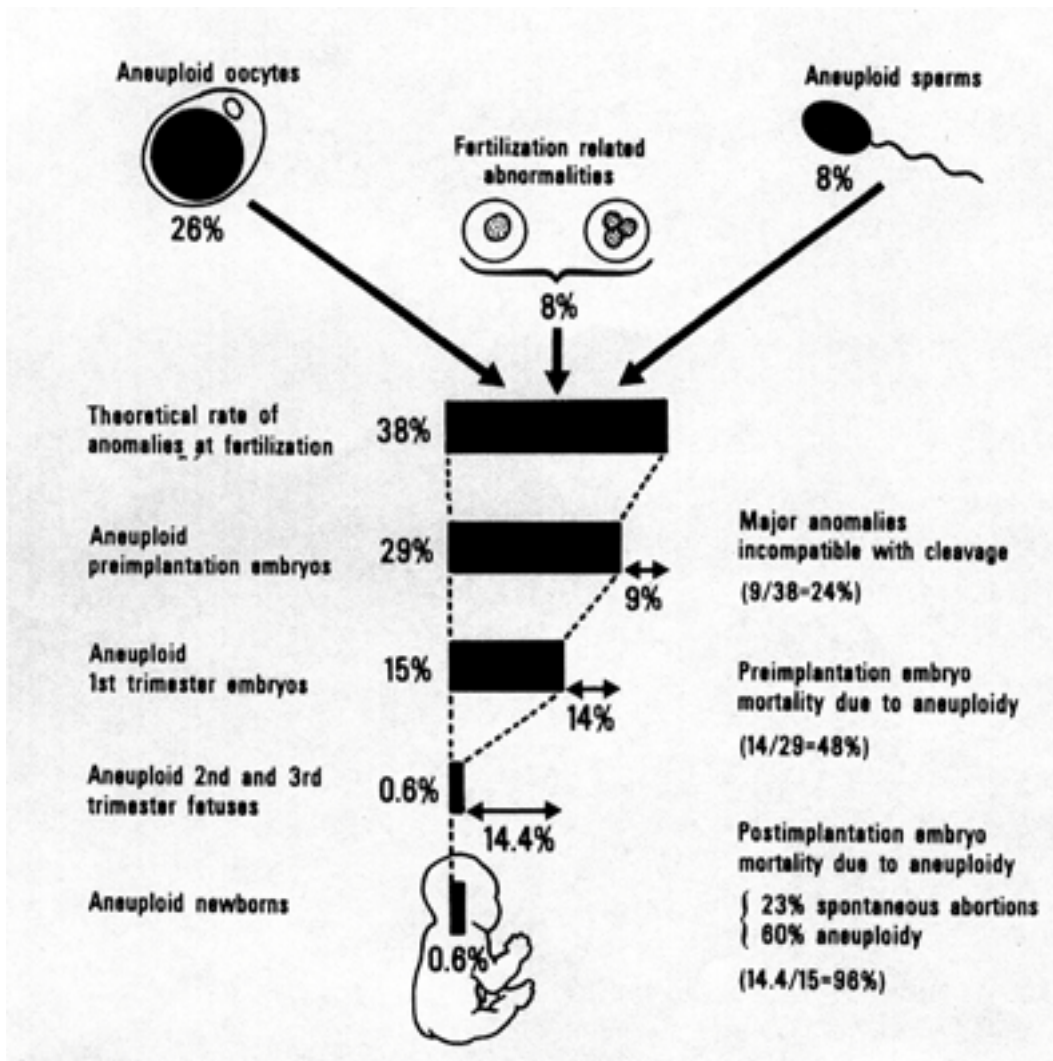


Fig.1.3.- Model proposat, a partir de les dades proporcionades per FIV, sobre l'acció de la selecció natural contra les concepcions amb una anomalia cromosòmica (Plachot et al. 1988).

La taxa d'anomalies cromosòmiques en nascuts a terme morts està a l'entorn del 6% (probablement aquest valor està subestimat) i en nascuts a terme vius en el 0.6%. Una altra dada significativa és que només sobreviuen al naixement 1/300 fetus amb monosomia X, un 2.8 % de les trisomies 13, un 5.4 % de les

trisomies 18, i finalment un 21.1 % de les trisomies 21 (i només aquests darrers poden arribar a la pubertat o a l'edat adulta) (Egozcue et al. 2000).

En quant a anomalies numèriques dels cromosomes sexuals, sembla que sobreviuen un 55% dels 47,XXY i un 70% dels 47,XXX (Jacobs 1990).

Aquestes dades posen de manifest que la selecció natural aconsegueix eliminar la quasi totalitat de les anomalies cromosòmiques autosòmiques que es produeixen en el moment de la concepció o durant les primeres fases del desenvolupament embrionari (Egozcue 1997).

Un estudi multicèntric realitzat el 1988, basat en les dades proporcionades per les tècniques de fecundació *in vitro*, proposa un model de com actua la selecció natural en contra dels embrions portadors d'una anomalia cromosòmica desequilibrada (Plachot et al. 1988). Aquest model es pot veure resumit a la figura 1.3, pàgina 19.

El model proposa, des del punt de vista de l'acció de la selecció natural, que, si la probabilitat que un zigot tingui una anomalia cromosòmica transmesa per l'òocit, l'espermatozoide o els dos és del 30%, i la probabilitat que es produeixi una anomalia cromosòmica durant la fertilització és del 8%, llavors la taxa d'anomalies cromosòmiques en el moment en què s'ha produït la fertilització és del 42% (encara que a la figura 1.3 hi figura, de forma errònia, la xifra del 38% com a suma del 26% aportat pels oòcits, el 8% pels espermatozoides i el 8% de les anomalies lligades a la fertilització).

Si la taxa d'anomalies cromosòmiques en embrions preimplantats s'ha vist que és del 29%, llavors vol dir que la majoria de fetus anormals s'eliminen com a avortaments espontanis (un 23% post FIV). De fet, només un 0.6% de les concepcions desequilibrades escapen de la selecció natural i donen lloc a un nen amb una anomalia cromosòmica.

1.2.2.- revisió històrica

L'any 1963 es publiquen les primeres dades que demostren la importància de les anomalies cromosòmiques en els avortaments espontanis (Carr 1963). Des de llavors se succeeixen les publicacions de noves sèries d'estudis citogenètics en avortaments espontanis que van incrementant la importància de les anomalies cromosòmiques en aquests fetus.

A la taula 1.1, pàgina 22, es poden veure els resultats obtinguts en nou d'aquestes series publicades, en un període que abarca des del 1967 al 1987. La proporció d'anomalies cromosòmiques trobades va des del 22 al 59.1%. En totes elles s'estudien avortaments espontanis de primer i segon trimestre de la gestació, i la tècnica utilitzada és el cultiu llarg de teixits fetals, restes deciduo-ovulars, vellositats coriòniques, ... L'índex d'anomalies cromosòmiques augmenta amb un major èxit en el cultiu (més casos cariotipats respecte al total de mostres cultivades) i amb una major proporció de mostres de primer trimestre de la gestació.

Taula 1.1.- Resultats obtinguts en nou de les primeres series publicades.

publicació	% anomalies cromosòmiques	% resultats (èxit cultiu)
Carr 1967	22	56.75
Boué et al. 1967	37.8	70
Kajii et al. 1973	54	70
Lauritsen 1976	55	88.54
Takahara et al. 1977	47	64.7
Geisler i Kleinebrecht 1978	39	53
Hassold et al. 1978	46.6	91.8
Hassold et al. 1980	50	89.3
Kalousek 1987	59.1	80.2

L'experiència de l'equip i el desenvolupament de tècniques citogenètiques més acurades és fonamental de cara a la detecció de més anomalies cromosòmiques. J.H.Ford, en un estudi en avortaments de primer trimestre per cultiu llarg de vellositats des de l'any 1982 al 1994, exposa com la taxa de cariotips normals evoluciona en la seva sèrie de 1.543 mostres des del 94.1% del 1982 al 38.5% del 1993, i com la raó sexual entre cariotips normals femenins i masculins passa del 4.33 en el 1985 a entre 1.1 i 1.9 en els darrers anys (Ford et al. 1996).

1.2.3.- tipus d'anomalies cromosòmiques

Els principals tipus de cromosomopaties són les anomalies numèriques i les estructurals. Si la dotació cromosòmica normal en l'espècie humana és de $2n=46$ cromosomes, les anomalies numèriques es poden catalogar segons el nombre de dotacions de n cromosomes o bé si la variació en el nombre és d'un o més cromosomes individuals.

Així doncs, les poliploidies són quan hi ha un nombre de cromosomes múltiple de $2n$ (triploidia: $3n$, tetraploidia: $4n$) i les aneuploidies és quan la variació afecta a un o pocs cromosomes individuals (trisomia: $2n+1$, monosomia: $2n-1$).

El resultat de les aneuploidies és molt diferent si el cromosoma afectat és autosòmic o sexual, ja que les anomalies d'aquests darrers sempre tenen un efecte més lleu sobre el fenotip.

Les aneuploidies més freqüents en els avortaments espontanis són en primer lloc les trisomies, que en les sèries descrites suposen el 46-62% del total d'anomalies cromosòmiques, seguit per les poliploidies (12-22%) i les monosomies (9-24%), que fan referència sobretot a la monosomia X. Les anomalies estructurals són les menys freqüents i la seva freqüència oscil·la entre el 3 i el 6% del total d'anomalies cromosòmiques (Taula 1.2).

Taula 1.2.- Distribució de les anomalies cromosòmiques trobades en avortaments espontanis, segons el tipus d'anomalia cromosòmica.

publicació	trisomies	poliploidies	monosomia X	anomalies estructurals
Boué et al. 1967	54%	20%	16%	
Carr 1967	52%	22%	24%	
Kajii et al. 1973	62.2%	18.3%	14.6%	3.6%
Creasy et al. 1976	50%	17.8%	24%	3.5%
Lauritsen 1976	46%	19%	29%	3%
Takahara et al. 1977	56.4%	22.3%	12.8%	
Geisler i Kleinebrecht 1978	60%	14%	20%	6%
Chandley 1981	50.9%	22.8%	19.9%	3.9%
Eiben et al. 1987	62.1%	21.6%	10.5%	4.7%
Strom 1992	77.2%	10.1%	11.3%	1.26%
Be et al. 1997	61.6%	20.4%	10.6%	4.9%
Gardó 1992	55.7%	23.5%	15.6%	5.2%
Sánchez 1999	64.1%	28.3%	7.5%	1.9%
Grimoldi et al. 2001	61%	12.3%	9.2%	4.1%

De tota manera, si analitzem les trisomies per cada parell de cromosomes per separat, veiem que la freqüència de la trisomia 16 (que és la més freqüent entre les trisomies) és equiparable a la freqüència amb que es donen altres anomalies, com ara la triploidia o la monosomia X (cada una d'elles amb un 8-9%, aproximadament, del total d'avortaments espontanis amb anomalies cromosòmiques).

1.2.3.1.- trisomies

Les trisomies autosòmiques són sempre el grup majoritari de les anomalies cromosòmiques observades, que es troben en un 23.5% dels avortaments espontanis i en un 51.6% dels que presenten anomalies: les més freqüents en totes les sèries són les que impliquen als cromosomes 16, 22, 21 i 15 (Egozcue 1997) i les freqüències respectives s'exposen a la taula 1.3, pàgina 25, elaborada a partir d'altres sèries .

L'origen de les trisomies es la no-disjunció, que pot donar lloc a cèl·lules trisòmiques i monosòmiques (si es dona en la mitosi), o potencialment trisòmiques i monosòmiques (si es dona en la meiosi) (Fig.1.4, pàgina 26).

S'han descrit casos corresponents als quatre errors meiòtics possibles: segons l'origen sigui patern o matern, i segons es produeixi en la meiosi I o en la meiosi II (Fig.1.4, pàgina 26). En la gran majoria dels casos l'error es dona en la primera divisió meiòtica materna (Egozcue 1997). En els casos d'origen matern la no-disjunció és en meiosi I en un 80% dels casos i en meiosi II en el

20% restant. Quan l'origen és patern, aquesta relació s'inverteix: el 80% de casos de no-disjunció paterna es donen en meiosi II i el 20% restant en la meiosi I.

Taula 1.3.- Incidència de trisomies en els avortaments espontanis (el percentatge és respecte al total de trisomies)

cromosoma	% en avortaments
16	31.0
22	11.4
21	10.5
15	7.4
14	4.8
8	4.6
18	4.6
13	4.1
7	4.0
2	4.0
4	2.4
9	2.3
20	2.2
10	2.0
12	1.2
6	0.9
3	0.9
5	0.3
11	0.3
17	0.3
19	0.2
1	molt rar

Obtinguda a partir de les dades publicades per: Andrews i Roberts 1982; Boué et al. 1975; Bourrouillou et al. 1986; Burgoyne et al. 1991; Creasy et al. 1976; Hassold et al. 1980; Kajii et al. 1980; Stene i Stene 1984; Warburton et al. 1986; Warburton et al. 1980.

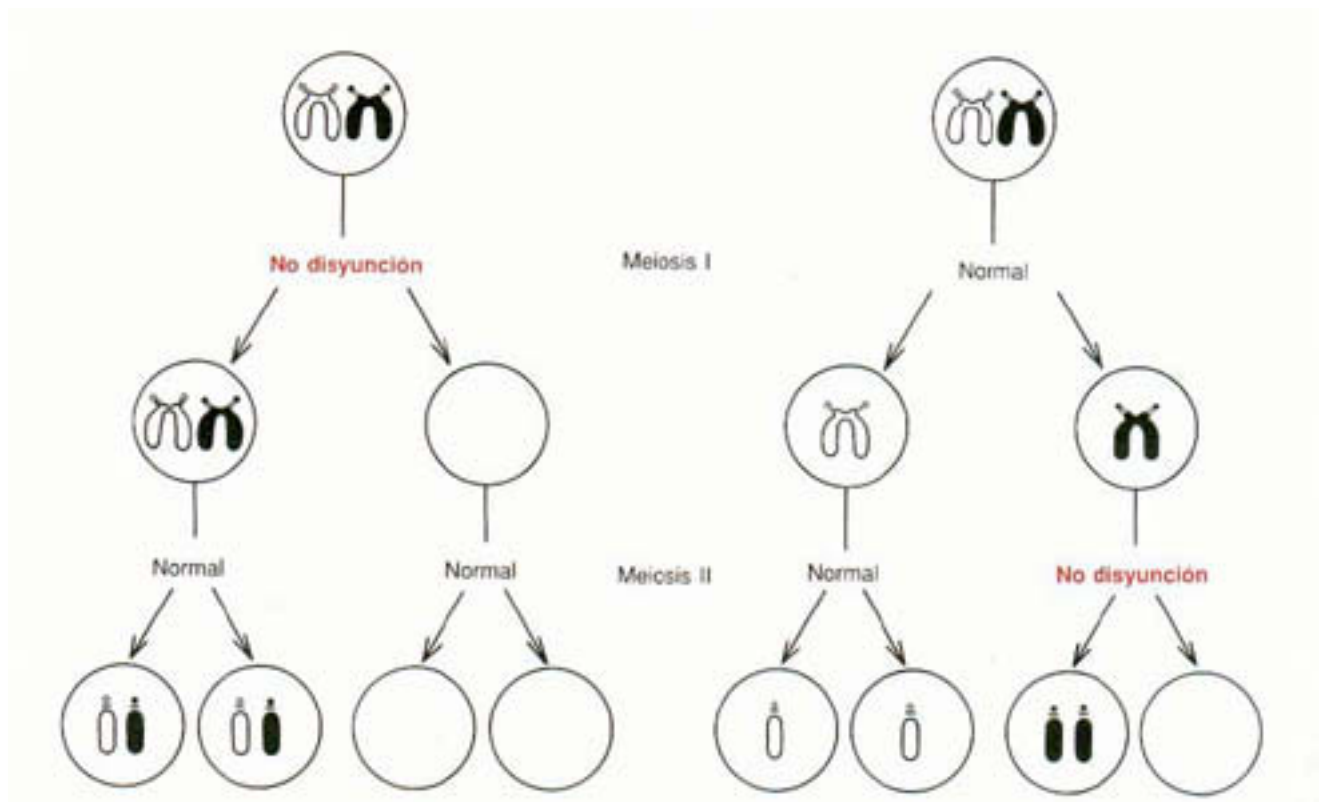


Fig.1.4- Esquema de no-disjunció meiótica. Si es dóna en la meiosi I, els gàmetes resultants seran tots anòmals (disòmic o nul·lisòmic), però si es dóna en la meiosi II la meitat dels gàmetes resultants seran normals i l'altra meitat anòmals.

En la figura 1.5, pàgina 27, es pot veure un cariotip de trisomia 16, la trisomia més freqüent en avortaments espontanis de primer trimestre, i que per contra no se sol detectar en fetus de gestacions més avançades. La figura 1.6, també a la pàgina 27, correspon a la imatge d'un embrió malformat, que després es comprovà que era portador d'una trisomia pel cromosoma 16.



Fig. 1.5.- cariotip 47,XX,+16, obtingut en el present treball

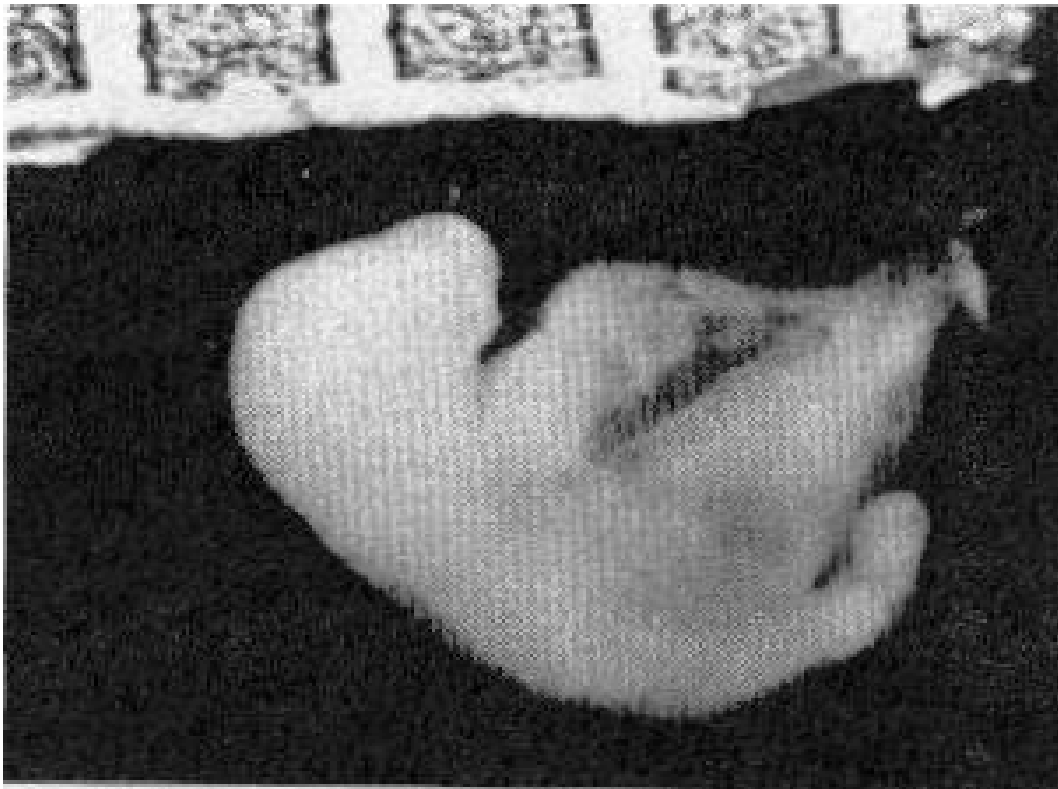


Fig. 1.6.- embrió malformat, portador d'una trisomia 16.

Però R.R.Angell ha proposat un altre model, anomenat *predivisió*, que consisteix en una divisió prematura dels centròmers en la primera divisió meiótica, que dóna lloc cromàtides independents (Fig.7). Si en aquesta Meiosi I es produeix una no-disjunció, una cèl.lula filla rebrà un cromosoma sencer i una cromàtide de l'homòleg i l'altra cèl.lula filla rebrà només una cromàtide. Això dóna com a resultat final una cèl.lula potencialment trisòmica, dues cèl.lules normals i una cèl.lula potencialment monosòmica, el que és una proporció molt diferent a l'obtinguda pel model clàssic de no-disjunció en Meiosi I (Hassold et al. 1978; Angell 1991; Angell et al. 1991; Egozcue 1997; Hassold i Hunt 2001).

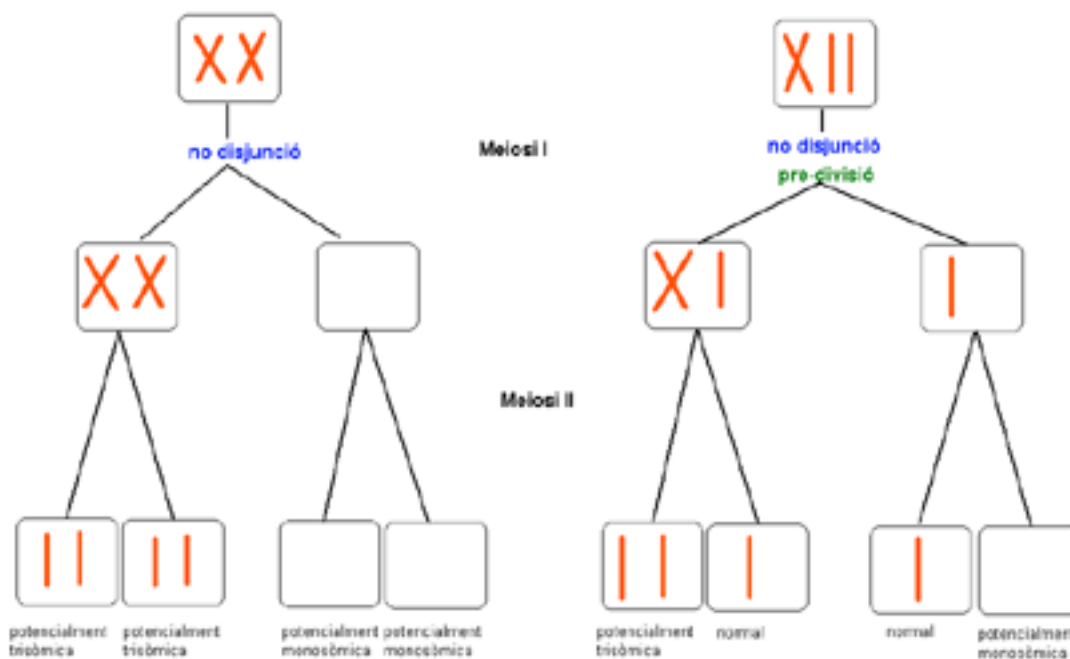


Fig.1.7.- Esquema dels productes obtinguts amb divisió prematura de centròmers (diagrama de la dreta), on el 50% dels gàmetes resultants són normals. A l'esquerra, esquema sense predivisió, on tots els gàmetes són anormals.

En un 4-5% dels casos la no-disjunció és mitòtica, és a dir que es produeix en l'embrió o el fetus (Egozcue 1997); en aquests casos es produirà la coexistència de dues o més línies cel·lulars amb cariotip diferent, que segons l'etapa en que es produeix i de com es distribueixi més endavant entre les diferents estructures d'origen fetal, podran donar lloc a discrepàncies, mosaicismes confinats o mosaicismes generalitzats.

L'edat materna avançada és molt important en la gènesi de la majoria, sinó de totes, les trisomies autosòmiques, i la magnitud d'aquest efecte és inversament proporcional a la mida dels cromosomes (Hassold et al. 1984). S'han descrit diverses hipòtesis que intenten explicar l'alta incidència de trisomies en mares d'edat avançada.

Edwards proposa tres hipòtesis: dues són per fenòmens de no-disjunció en la primera divisió meiótica de l'oòcit i l'altra per no-disjunció en la segona divisió meiótica, que s'acaba en el moment de la fecundació (Edwards 1986).

Una primera hipòtesi proposada per Edwards postula que es produeix un error en l'aparellament d'alguns cromosomes homòlegs (asinapsi) en els oòcits que es formen més tard en l'ovari fetal, que a la vegada són els fol·licles que maduraran més tard en la vida reproductiva adulta.

La segona es basa en que la separació dels cromosomes homòlegs durant la llarga fase del dictiotè en l'ovari adult (desinapsi) augmenta les probabilitats d'una segregació anormal en els oòcits de la dona d'edat avançada.

La tercera hipòtesi proposada per Edwards es basa en estudis en animals, que demostren que el fus meiótic pot resultar inestable en oòcits no fertilitzats durant un cert temps, donant lloc a una no-disjunció dels cromosomes en anafase II. Si això fos cert també en l'espècie humana, els oòcits presents en l'ovari de la dona d'edat avançada podrien tenir també aquesta inestabilitat en el fus meiótic i per tant ser més propensos a la no-disjunció en l'anafase de la segona divisió meiótica, que es completa quan es produeix la fecundació.

Un fenomen que explica l'augment de trisomies en dones d'edat avançada és el que relaciona la no-disjunció amb la quantitat i posició de la recombinació entre cromosomes homòlegs en la primera divisió meiótica. Se sap des de fa anys que en mamífers hi ha diferències en el grau de recombinació meiótica segons el sexe: en femelles la taxa de recombinació és més elevada que en mascles, i en aquests darrers la recombinació es dona preferencialment en les regions més distals dels cromosomes (Hassold et al. 2000).

Si s'analitzen els casos de trisomia 21 per no-disjunció materna en meiosi I, es posa de manifest que la no-disjunció del cromosoma 21 està relacionada amb una significant reducció de la recombinació en meiosi I. El parell de cromosomes 21 no s'aparella o no es recombina, formant així el que

s'anomena *bivalent aquiasmàtic*, en un 35% dels casos, i en el casos on sí que es produeixen quiasmes, només se'n produeix un per parella de cromosomes homòlegs, que se situa preferentment en la regió distal 21q.

Mentre que els bivalents aquiasmàtics són responsables de la majoria dels casos de 47,XXY d'origen patern i d'un 20-40% de les trisomies dels cromosomes 15, 18, 21 i dels cromosomes sexuals d'origen matern durant la meiosi I, sembla que no té influència en l'origen de la trisomia 16. Per contra, els intercanvis distals sembla que tenen una important contribució en les trisomies 21 i 16, però no s'han identificat en cap altra trisomia.

Per últim, en aquest mateix treball de revisió, Hassold et al. (2000) proposen que la relació entre no-disjunció i edat materna vindria donat per la interacció de dos fenòmens implicats, un d'ells dependent i l'altre independent de l'edat materna. L'establiment d'una configuració no òptima de quiasmes (per exemple un bivalent amb un únic intercanvi distal) en l'oòcit fetal seria un fenomen independent de l'edat i el processament anormal d'aquest bivalent en la metafase I seria dependent de l'edat.

Així doncs, el procés de no-disjunció seria igual en dones de diferents edats, i l'increment de trisomies amb l'edat seria degut que l'ovari de la dona gran és menys eficient que l'ovari jove en processar diferents tipus de configuracions d'intercanvi per recombinació en meiosi I (Hassold et al. 2000).

Els estudis de recombinació fets en meiosi II han relacionat la no-disjunció amb un augment de la recombinació, especialment restringit a la regió proximal 21q (Lamb et al. 1996). La conclusió és que l'excés de recombinació dóna lloc a una no-disjunció en Meiosi I, encara que, segons com es doni el repartiment de les cromàtides, a vegades pot semblar una no-disjunció en Meiosi II.

Sobre l'efecte de l'edat paterna en les cromosomopaties dels avortaments espontanis hi ha encara poques dades publicades.

Griffin troba un increment significatiu de no-disjunció dels cromosomes sexuals, tant en meiosi I com en meiosi II, en espermatozoides d'homes de més de 50 anys respecte a homes joves de menys de 30 anys (Griffin et al. 1995). L'efecte és clarament significatiu en les disomies XX i XY, al límit en la YY, i no detecten efecte en la disomia pel cromosoma 18 ni per diploidia.

En aquesta mateixa línia, Bosch també demostra un increment lineal d'aneuploidies en espermatozoides a partir dels 55 anys en un primer estudi (Bosch et al. 1998), i en un segon estudi, més recent, un increment significatiu de diploidia i una significància marginal per la disomia dels cromosomes sexuals (Bosch et al. 2001)

Respecte a les anomalies numèriques dels autosomes, Hatch publica un estudi que, amb un nombre de casos molt reduït, mostra una relació significativa de l'edat paterna avançada només amb la trisomia 22 en avortaments espontanis (Hatch et al. 1990).

Per últim i en referència a les anomalies estructurals en espermatozoides, Templado ha publicat recentment un estudi que demostra un increment linial amb l'edat de la freqüència mitja de duplicacions i delecions, de disomies i de diploidies (Templado et al. 2001). Els autors postulen que l'augment de les anomalies cromosòmiques estructurals amb l'edat podria ser degut a una acumulació progressiva de lesions cromosòmiques o a falles en el sistema de reparació del DNA.

1.2.3.2.- poliploidies

Agrupen les triploidies (tres dotacions de cromosomes, o sigui $3n=69$ cromosomes) i les tetraploidies ($4n=92$ cromosomes).

Les **triploidies** estan presents en el 2% de les concepcions, el 8% dels avortaments espontanis i es troben en el 16% dels avortaments amb una anomalia cromosòmica. El 99.9% dels casos acaba amb un avortament espontani (Egozcue 1997).

Els cariotips possibles són: 69,XXY (el més freqüent), 69,XXX, i 69,XYY; aquest darrer s'ha trobat en molt pocs casos, el que s'explica perquè l'avortament d'un embrió amb aquesta dotació cromosòmica és molt precoç i no s'arriba a detectar, i perquè aquestes cèl·lules creixen molt malament en cultiu, i costa d'obtenir un resultat citogenètic d'aquests casos que sovint queden dins

del grup de no-creixement. Un 5% de les triploidies estan associades a d'altres anomalies cromosòmiques, com ara disomia (68 cromosomes) o tetrasomia (70, 71 o 72 cromosomes) (Boué et al. 1985).

El nombre més elevat de dotacions de cromosomes pot ser el resultat de diferents mecanismes: no-reducció en la primera o segona divisió meiótica materna, el que comportaria un zigot amb dues dotacions maternes i una paterna; no-reducció en la primera o segona divisió meiótica paterna, el que donaria lloc a un zigot amb una dotació materna i dues de paternes, provinents d'un sol espermatozoide diploid; i per dispèrmia, és a dir la fecundació d'un oòcit per dos espermatozoides, el que sumaria dues dotacions paternes i una materna. S'anomenen embrions diàndrics quan tenen dues dotacions paternes i una materna, i els embrions digínics tenen dues dotacions maternes i una paterna.

Està ben establert que la majoria de gestacions triploides espontànies són d'origen patern i originats per dispèrmia (un 61.6%), mentre que en un 8.3% són per fecundació amb un espermatozoide diploid, i la resta són d'origen desconegut. Els pocs casos d'origen matern són deguts a errors en la meiosi II (Edwards 1986; Zaragoza et al. 2000).

L'índex de triploidies en els avortaments espontanis de gestacions aconseguides per fecundació *in vitro* s'ha vist que és molt més elevat que entre els avortaments espontanis de gestacions clínicament reconegudes (6% vs.

1.5%). Gran part d'aquests embrions ja no seran detectats en fases més tardanes (Plachot 1989).

Els zigots triploides detectats després d'una FIV degut a l'observació directa de tres pronuclis, i per tant descartats, són un bon material per a estudiar l'origen de les triploidies. Macas i col., a partir de zigots amb tres pronuclis obtinguts per ICSI, posen de manifest que en homes estèrils (oligozoospèrmics) la majoria de les triploidies són d'origen patern, degut a espermatozoides diploids (Macas et al. 2001).

Egozcue i col. aprofundeixen en aquest tema i conclueixen que, en les triploidies d'embrions obtinguts per ICSI d'homes oligospèrmics, criptospèrmics i azoospèrmics, l'origen es deu a un espermatozoide no reduït en el 33.3% dels casos (Egozcue et al. 2002). Aquest és un valor molt diferent al 8.3% que es dona en la població general (homes nosmospèrmics).

Les **tetraploidies** són menys freqüents i es troben al 2.5% dels avortaments y en el 5.4% dels avortaments amb anomalia cromosòmica (Egozcue 1997). Tots són avortats. Tots els casos reportats tenen com a cromosomes sexuals XXXX o XYY. La tetraploidia és un esdeveniment post-concepcional com a resultat d'un error en la citocinesi de la primera divisió mitòtica del zigot (Boué et al. 1985). Un altre origen també pot ser la fecundació d'un oòcit no reduït (i per tant diploid) per dos espermatozoides o per un espermatozoide no reduït (Egozcue 1997).