

Curso de Citogenética y genética en infertilidad y reproducción

Abordaremos las causas citogenética, genéticas y epigenéticas que se encuentran relacionadas con la infertilidad. Trabajaremos desde un marco teórico y de aplicación de casos reales, con el fin de establecer bases sólidas para el asesoramiento genético de las parejas.

FUNDAMENTOS

Según la Organización Mundial de la Salud, alrededor de 50 millones de parejas en el mundo se encuentran afectadas por infertilidad. Y se estima que entre el 10% y el 15% de las parejas infértiles son por causas genéticas. Uno de cada 1000 varones y una de cada 2500 mujeres nacidas, presentan anomalías en sus cromosomas sexuales. Además, uno de cada 500 en la población general nace con algún rearrreglo cromosómico equilibrado que contribuye a la infertilidad y abortos recurrentes. Entre 1/500 hasta 1/250 de las mujeres son portadoras de la premutación para la fragilidad del X, alteración que no solo se asocia con falla ovárica prematura, sino además con un riesgo de 50% de tener hijos varones con retardo mental.

Las causas genéticas y genómicas de la infertilidad se pueden dividir en anomalías citogenéticas, defectos génicos y alteraciones epigenéticas. El estudio de la infertilidad masculina se centra en los factores genéticos que afectan la espermatogénesis e incluye anomalías cromosómicas numéricas como el síndrome de Klinefelter, anomalías cromosómicas estructurales como microdeleciones del cromosoma Y, ciertas mutaciones génicas individuales, enfermedades sindrómicas y mutaciones epigenéticas. Por su parte, el estudio de la infertilidad femenina incluye anomalías cromosómicas como el síndrome de Turner, así como mutaciones genéticas y epigenéticas identificadas como causas de hipogonadismo hipogonadotrópico, insuficiencia ovárica prematura, endometriosis y síndrome de ovario policístico.

De esta manera, la evaluación del factor genético se ha convertido imprescindible en el ejercicio de la buena práctica en medicina reproductiva, no solo por el valor diagnóstico, pronóstico y terapéutico sino por la conducta preventiva que puede optar la pareja con mayor riesgo genético.

Duración del curso

6 semanas

Dirigido a:

Graduados y estudiantes avanzados de Genética, Bioquímica, Biología, Medicina, Biotecnología, Tecnología médica y carreras afines a las ciencias biológicas y de la salud, interesados en conocer y/o actualizarse respecto a las bases citogenéticas, genéticas y epigenéticas de la infertilidad y reproducción.

Objetivos

- Interpretar y debatir los aspectos genéticos relacionados con la infertilidad.
- Familiarizarse con las técnicas empleadas para la determinación de las distintas condiciones genéticas.
- Comprender el origen de las anomalías cromosómicas. Analizar las limitaciones reproductivas de los pacientes portadores de anomalías balanceadas.
- Analizar las consecuencias y probabilidades teóricas y empíricas de transmisión de una anomalía cromosómica.
- Reconocer los heteromorfismos cromosómicos que se encuentran en mayor proporción en la población infértil en comparación con la población fértil.
- Identificar las regiones críticas de los cromosomas sexuales relacionados con la infertilidad masculina y femenina.
- Comprender la aplicación, alcances y limitaciones de los paneles génicos de portadores.
- Analizar los alcances, ventajas y aplicaciones de los diagnósticos genéticos preimplantacionales PGT-A y niPGT-A
- Incentivar la lectura, discusión, análisis y crítica de artículos científicos en el área.

¿Qué medios utilizaremos y cómo se desarrolla nuestra dinámica?

La totalidad del curso se desarrollará en la plataforma educativa **Edredo**. Desde dicho sitio se trabajarán:

✓ **Clases teóricas** presentadas en modo de video siguiendo el temario correspondiente a cada semana. Acompañadas de su respectivo Pdf para ser descargado.

✓ **Seminarios:** Cada semana los participantes leerán y analizarán un artículo científico relacionado al tema tratado en la semana y se utilizará el foro general para sus debate, intercambio de opiniones y consultas.

✓ **Foro de discusión y consulta**, donde diariamente, los docentes a cargo estarán a disposición para realizarles consultas abiertas.

Programa

Semana 1: Bases genéticas de la infertilidad. Conceptos generales y recomendaciones. Estudio del cromosoma y su herencia.

Video 1. Bases genéticas de la infertilidad masculina y femenina.

Temas incluidos en el video:

- Causas genéticas de la infertilidad masculina.
- Causas genéticas de la infertilidad femenina.
- Recomendaciones de estudios genéticos en la pareja infértil: clasificación
- Recomendaciones de estudios genéticos en la mujer.
 - Cariotipo materno.
 - Cariotipo de abortos.
 - Fibrosis Quística.
 - X frágil.
- Recomendaciones de estudios genéticos en el hombre.

- Cariotipo paterno.
 - Microdeleciones del cromosoma Y.
 - FISH en espermatozoides. Test SAT.
 - Fragmentación del ADN espermático. Halosperm.
- Recomendaciones de estudios genéticos en la pareja: enfermedades recesivas.

Video 2: El cromosoma, su herencia y su estudio..

Temas incluidos en el video:

- Estructura del cromosoma
- Función
- El cariotipo humano normal
- El estudio del cariotipo desde las técnicas de citogenética convencional, molecular y citogenómica.
- Nomenclatura internacional ISCN
- La división meiótica como principal fuente de anomalías cromosómicas

Seminario 1: *"Diagnóstico genético de la fibrosis quística: Una experiencia provincial de 10 años, Mendoza, Argentina"*. Dr Eduardo Raúl Lentini,¹ Mgter Luz Marina Navarta,² Lic Adriana López Millán³. Revista de la Asociación Médica Argentina, Vol. 130, Número 2 de 2017

Semana 2: Formación de cigotos aneuploides y Anomalías cromosómicas

Video 3: Formación de cigotos aneuploides.

Temas incluidos en el video:

- No disyunción en meiosis I y meiosis II.
- Formación de gametas aneuploides.
- Porcentajes esperados de aneuploidías en cigotos.
- Las variantes de la no-disyunción.

- No-disyunción mitótica en cigotos normales y en cigotos aneuploides.
- Conversión génica.
- Disomía uniparental.

Video 4: Aneuploidías e infertilidad.

Temas incluidos en el video:

- Tipos de aneuploidías
- Prevalencia en la población
- Síndrome de Turner
- Síndrome de Klinefelter
- Síndrome de triple X
- Polisomía del Y
- Anomalías en amenorrea primaria y secundaria

Video 5: Anomalías cromosómicas estructurales e infertilidad.

Temas incluidos en el video:

- Inversiones pericéntricas y generación de gametas.
- Translocaciones recíprocas y generación de gametas.
- Translocaciones Robertsonianas y generación de gametas.
- Anomalías cromosómicas estructurales e infertilidad masculina y femenina.
Una selección de casos.

Seminario 2: "*Estudio cromosómico en abortos espontáneos*". Silvia Castillo Taucher^{1,2}, Ana María Fuentes Soto¹, Alejandro Paulos Millanao¹, Eduardo de la Rosa Rebaza.^{1,3}. REV CHIL OBSTET GINECOL 2014; 79(1): 40 - 46.

Seminario alternativo o complementario: "Localization of the SRY Gene on Chromosome 3 in a Patient with Azoospermia and a Complex Karyotype 45,X/46,X,i(Y)(q10)/46,XX/ 47,XX,i(Y)(q10)". Linda C. Barnabas y colaboradores. Cytogenet Genome Res. 2018; November 23: 1 - 6. S. Karger AG, Basel

Material adicional. *"Study of frequency and types of chromosomal abnormalities in phenotypically female patients with amenorrhea in Eastern Indian population"*. Shanoli Ghosh¹, Sanchita Roy² and Ajanta Halder¹. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2020

Semana 3: Cromosomas sexuales.

Video 6: Cromosomas sexuales.

Temas incluidos en el video:

- Evolución de los cromosomas sexuales heteromórficos.
- Estructura del cromosoma X.
- Composición del cromosoma X.
- Deleciones del X asociadas a amenorrea primaria y falla ovárica precoz.
- Translocaciones del X e infertilidad femenina.
- Síndromes asociados a la infertilidad femenina
- Estructura del cromosoma Y.
- Composición del cromosoma Y.
- Microdeleciones del cromosoma Y.
- Mutaciones génicas que afectan a la infertilidad.
- Síndromes asociados a la infertilidad masculina.

Seminario 3: *"Insuficiencia ovárica primaria familiar asociada a una translocación X;autosoma"*. Gilligan M., Boquete H., Llano M., Suárez M., Azaretzky M., Arroyo MV.* , Rozental S., Fideleff H. Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Vol 48, Nro .

EVALUACION PARCIAL 1

Semana 4: Heteromorfismos cromosómicos, variantes eucromáticas y cromosomas supernumerarios.

Video 7: Cromatina y Heteromorfismos cromosómicos.

Temas incluidos en el video:

- Composición y distribución de la cromatina.
- Tipos de heterocromatina.
- Variantes de la heterocromatina.
- Variantes normales según el ISCN 2020.
- Heteromorfismos cromosómicos: heterocromatina, tallos satelitales y satélites.
- Variantes eucromáticas normales

Video 8: variantes eucromáticas y cromosomas supernumerarios

Temas incluidos en el video:

- Cromosomas marcadores
- Nomenclatura de los marcadores antes y después de conocer su origen.
- Clasificación de los cromosomas marcadores: minutos, anillos y duplicaciones invertidas.
- Características y frecuencia en la población general y en la población infértil.
- Técnicas utilizadas para estudiar a los cromosomas supernumerarios.
- Análisis de casos clínicos.

Seminario 4: "*Effect of chromosomal polymorphisms of different genders on fertilization rate of fresh IVF–ICSI embryo transfer cycles*". Ji Liang, Yongsheng Zhang, Yang Yu, Wentao Sun, Jili Jing, Ruizhi Liu. Reproductive BioMedicine Online (2014) 29, 436–444

Semana 5: Pruebas génicas en la pareja. Epigenética y pruebas epigenéticas en infertilidad.

Video 9: Paneles génicos

Temas incluidos en el video:

- ¿Qué es un test genético de portadores?
- ¿A quién se recomienda realizar un test de portadores?
- Objetivos y utilidad de los test genéticos de portadores.
- Técnicas utilizadas para los tests.
- Ejemplos de kits comerciales
- Enfermedades analizadas.
- Endogamia.
- Ventajas y limitaciones de los tests.

Video 10: Epigenética en e infertilidad.

Temas incluidos en el video:

- Infertilidad masculina.
- Mecanismos de regulación epigenética.
- Metilación del ADN.
- Histonas.
- miARNs.
- Nuevas aproximaciones.
- Infertilidad femenina.
- Endometriosis.
- El papel de los miARNs en la endometriosis.

- Metilación del ADN en la endometriosis.
- Edad materna avanzada.
- Infertilidad y ambiente: efecto en el varón.
- Infertilidad y ambiente: efecto en la mujer.
- Técnicas de reproducción asistida y epigenética.

Seminario 5: Análisis de casos hipotéticos donde se deben analizar los resultados de los estudios genéticos junto a los antecedentes familiares y, a partir de ellos, brindar el asesoramiento genético a la pareja.

Semana 6: Pruebas genéticas preimplantacionales.

Video 11: PGT-A. Test genético preimplantatorio de aneuploidías. Colaboración de Igenomix.

Temas incluidos en el video:

- Objetivos del PGT-A
- Indicaciones para realizar un PGT-A.
- Evolución de las técnicas utilizadas.
- Mosaicismos embrionarios.
- Interpretación de los resultados de un PGT-A.
- ¿Qué embriones son aptos para implantación?
- Avances sobre el PGT-A no invasivo.

Video 12: niPGT-A a partir del ADN libre en medio de cultivo.

Video 13: niPOC: análisis no invasivo de ADN circulante fetal para abortos espontáneos

Colaboración de Igenomix

Seminario 6: "*Diagnóstico genético preimplantatorio por hibridación genómica comparada en array en biopsia de trofoblasto en portadores de reordenamientos equilibrados*". Ducatelli y colaboradores. Revista SAEGRÉ - Volumen XXI - No 2: 5 -11.

EVALUACIÓN FINAL

¿Cómo se evaluará este curso?

El sistema de evaluación que se ha implementado tiene dos instancias:

Evaluación de participación en los seminarios: Implica el seguimiento de las cuestiones propuestas para el análisis de los artículos científicos que dan inicio a cada semana. Esta instancia corresponde al 50% de la aprobación del curso.

Evaluaciones parciales: apuntan a conocer el resultado de los logros que Ud. ha alcanzado y abarcará la totalidad de los temas teóricos y prácticos desarrollados. Habrá dos evaluaciones parciales.

Todas las evaluaciones tendrán una instancia recuperatoria en caso de que no se haya alcanzado el puntaje fijado para la aprobación de las mismas. En todas ellas, Ud. recibirá la correspondiente devolución, lo que le permitirá conocer y valorar sus aciertos e identificar los errores cometidos.

Son condiciones para aprobar el curso:

- Aprobar el 60% de los ítems planteados en la evaluación parcial o el recuperatorio, en caso de ser desaprobado.
- Participar activamente en el debate de los artículos científicos incluidos en las semanas (OBLIGATORIO)

Acreditación

Para acceder al Certificado del curso, es necesaria la aprobación de las evaluaciones previstas.

El certificado de aprobación es emitido por el Instituto de Citogenética Humana CROM y avalado por el Colegio de Licenciados en Genética. Incluye carga horaria y calificación final en una escala del 1 al 10.

Profesorado

Claudia Ipucha 🇨🇺

Licenciada en Genética

Directora de CROM

<https://www.linkedin.com/in/claudia-ipucha-genetista/>