

EFFECTES DE LA FUSIÓ CEL·LULAR I LA DIVISIÓ DIRECTA EN EL DESENVOLUPAMENT EMBRIONARI

Quera Roldán, Mariona*; Florensa Bargalló, Mireia; Esbert Algam, Marga

IVI Barcelona

Ronda General Mitre, 14 08017 Barcelona

mariona.quera@ivi.es, mireia.florensa@ivi.es, marga.esbert@ivi.es

INTRODUCCIÓ

La introducció de la tecnologia *time-lapse* a la embriologia clínica ha suposat un gran avenç, que ha contribuït a ampliar i millorar els coneixements sobre el desenvolupament embrionari. El *time-lapse* ha aportat informació tant del tipus de divisions cel·lulars associades a la citocinesis i cariocinesis, com dels temps en els que tenen lloc aquests fenòmens. A més una de les avantatges d'aquesta tecnologia és que ofereix la possibilitat d'avaluar amb més detall, de forma no invasiva i de manera més flexible el desenvolupament dels embrions.

Edwards i col·laboradors varen ser els primers en relacionar el temps de la primera divisió mitòtica (divisió primerenca) amb millors taxes de gestació, definint la primera divisió mitòtica com la divisió del zigot a un embrió de dos cèl·lules entre les 25-27h (Edwards RG. et al. 1984). Actualment diverses publicacions han proposat l'ús de la morfocinètica com a paràmetre complementari per la selecció embrionària (Lemmen JG. et al 2008, Meseguer M. et al 2011, Basile N. et al 2014, Rubio I. et al 2014).

D'altra banda, alguns autors han establert, que el cicle cel·lular ha de durar idealment entre 10 i 12 hores, permetent la replicació completa de tot el genoma i posterior citocinesis (Aguilar J. et al 2014).

La identificació de nous fenòmens que impliquen una divisió anòmala de l'embrió és només possible utilitzant la tecnologia *time-lapse* ja que aquesta informació és perd amb la valoració morfològica clàssica per les seves limitacions, fonamentalment la subjectivitat associada al criteri de l'embrióleg i la observació estàtica i rígida dels embrions (Scott L. et al 2003). Dos dels fenòmens observats són les fusions (F; reducció en el número de cèl·lules durant la citocinesis) i les divisions directes (DD; pas d'una cèl·lula directament a tres o més cèl·lules). L'impacte d'aquests fenòmens durant la divisió cel·lular podria estar relacionat amb la disminució del potencial d'implantació de l'embrió.

En aquest sentit Hickman i col·laboradors van quantificar que el percentatge d'embrions que patien fusions era del 10% i que la taxa d'implantació d'aquests embrions era significativament més baixa (Hickman et al. 2012).

Per altra banda el grup de Rubio va estudiar la divisió directa de les blastòmeres, i va observar que la incidència d'aquest fenomen era del 14% i que la capacitat d'implantació embrionària també es veia compromesa (Rubio I. et al 2012). Altres articles recents han recolzat aquesta teoria (Ando et al. 2012, Liu Y. et al 2014, Desai N. et al 2014, Athayde K. et al 2014, Ciray HN. et al 2014).

JUSTIFICACIÓ

Una bona valoració de la qualitat embrionària és essencial ja que l'objectiu dels tractaments de reproducció assistida és aconseguir un embaràs amb un recent nascut viu sa idealment a partir de la transferència d'un únic embrió.

Per tant, un cop identificats aquests fenòmens el que ens correspon preguntar és: quina o quines en són les possibles causes? I Quins són els efectes?.

L'objectiu d'aquest estudi és avaluar si factors com l'edat materna i la qualitat seminal influeixen en la incidència de la fusió cel·lular i/o la divisió directa i la repercussió d'aquests fenòmens en el desenvolupament embrionari.

MATERIAL I MÈTODES

Estudi retrospectiu on es van analitzar 4518 embrions obtinguts a partir de 702 cicles de fecundació in vitro consecutius fets entre 2013 i 2015 a l'IVI Barcelona. En tots els casos, el mètode d'inseminació va ser l'ICSI. El cultiu i monitorització embrionaris es van realitzar en

un incubador amb sistema *time-lapse* incorporat (Embryoscope®, Vitrolife). Les imatges es van gravar automàticament en set plans focals cada 10 minuts.

Els resultats obtinguts van ser analitzats a partir de models de regressió logística i multinomial.

RESULTATS

Es van observar fusions en 138 embrions (3.05%), divisions directes en 368 (8.14%) i en 104 (2.30%) es van observar els dos fenòmens (fusions i divisions directes).

No es van trobar diferències estadísticament significatives en la mitjana d'edat de les pacients quan es comparava la presència o no de F i/o DV (37.3 ± 2.61 vs. 37.4 ± 4.06 and 37 ± 3.2 vs. 37.5 ± 4.08 respectivament) Fig 1.

En relació a la qualitat seminal, es van estudiar tres grups de pacients en funció de la concentració i mobilitat espermàtica, oligozoospermia, oligoastenozoospermia i normozoospermia. La incidència de F i/o DV era similar en els tres grups estudiats F (29.6, 23.4 i 19.1%) i DV (40.7, 29.8 i 37.4%) Fig 2.

La presència de F o DV afecta negativament al desenvolupament embrionari. La probabilitat que un embrió arribi a l'estadi de blastocist és significativament més baixa (*odds ratio* (OR) 0.49; 0.33, respectivament) i la probabilitat que sigui un embrió no viable augmenta (OR 2.13; 3.94, respectivament).

CONCLUSIONS

Segons els resultats obtinguts, ni l'edat materna ni la qualitat seminal afecten la probabilitat d'experimentar una F o DV. D'altra banda, la presència de fusions i divisions directes es correlaciona amb una baixa taxa de blastocist i una alta probabilitat de ser descartat degut a una mala qualitat embrionària.

REFERÈNCIES

- Aguilar J. et al. (2014). The human first cell cycle: impact on implantation. *Reprod Biomed Online*. 2014 Apr; 28(4):475-484
- Ando H. et al. (2012). Time-lapse embryo observation identifies abnormal cleavage as a poor prognosis on implantation: crumble and twist. *Hum Reprod*. 2012 27 (suppl 2): ii103-ii105
- Athayde Wirka K. et al. (2014). Atypical embryo phenotypes identified by time-lapse microscopy: high prevalence and association with embryo development. *FertilSteril*. Jun; 101(6):1637-1648

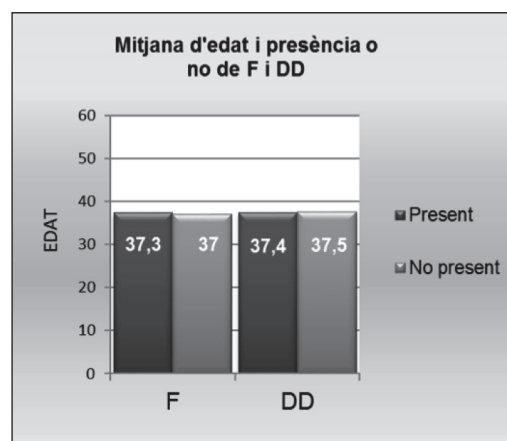


Fig. 1.

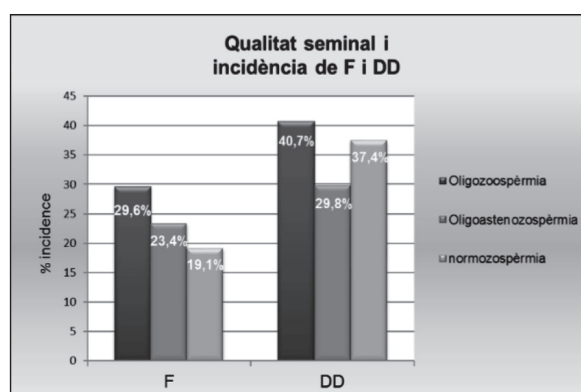


Fig. 2.

Basile N. et al. (2014). Increasing the probability of selecting chromosomally normal embryos by time-lapse morphokinetics analysis. *FertilSteril*. Mar; 101(3): 699-704.

Ciray HN. et al. (2014). Time-Lapse User Group. Proposed guidelines on the nomenclature and annotation of dynamic human embryo monitoring by a time-lapse user group. *Hum Reprod*. Dec;29(12):2650-2660.

Desai N. et al. (2014). Analysis of embryo morphokinetics, multinucleation and cleavage anomalies using continuous time-lapse monitoring in blastocyst transfer cycles. *Reprod Biol Endocrinol*. Jun 20; 12:54

Edwards RG. et al. (1984). Factors influencing the success of in vitro fertilization for alleviating human infertility. *J In Vitro Fert Embryo Transf*. Mar;1(1):3-23.

Hickman CFL. et al. (2012). Reverse Cleavage: its significance with regards to human embryo morphokinetics, ploidy and stimulation protocol. *Hum Reprod*. 27 (suppl 2): ii103-ii105.

- Lemmen JG. et al. (2008). Kinetic markers of human embryo quality using time-lapse recordings of IVF/ICSI-fertilized oocytes. *Reprod Biomed Online* Sep; 17(3):385-91.
- Liu Y. et al. (2014). Prevalence, consequence, and significance of reverse cleavage by human embryos viewed with the use of the Embryoscope time-lapse video system. *FertilSteril*. Nov; 102(5):1295-1300.
- Meseguer M. et al. (2011).. The use of morphokinetics as a predictor of embryo implantation. *Hum Reprod*. Oct; 26(10):2658-71.
- Rubio I. et al. (2014). Clinical validation of embryo culture and selection by morphokinetic analysis: a randomized, controlled trial of the EmbryoScope. *FertilSteril*. 2014 Nov; 102(5):1287-1294.
- Rubio I. et al. (2012). Limites implantation succes of direct-cleaved human zygots: a time-lapse study. *FertilSteril*; Dec; 98(6):1458-1463.
- Scott L. (2003). The biological basis of non-invasive strategies for selection of human oocytes and embryos. *Human Reprod Update* 9:237-249.