

De bijdrage van paternaal chromatine aan chromosoom-segregatiefouten in humane pre-implantatie embryo's.

Gepubliceerd: 13-03-2012 Laatst bijgewerkt: 30-04-2024

Het doel van het onderzoek is: 1. De epigenetische verschillen tussen pericentrisch heterochromatine op paternale en maternale chromosomen in het humane embryo verder in kaart brengen; 2. Analyseren in hoeverre deze verschillen invloed hebben op de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Seksuele functie- en fertiliteitsstoornissen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON35343

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Impact van paternaal chromatine op aneuploidy in het embryo.

Aandoening

- Seksuele functie- en fertiliteitsstoornissen

Synoniemen aandoening

Embryokwaliteit, zaadkwaliteit

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Portugal National PhD grant aan M. Avo Santos: Fundacao para a Ciencia e Tecnologia (FCT) Project no SFRH/BD/39063/2007

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: aneuploidie, pericentrisch heterochromatine, pre-implantatie embryo's

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Voor het eerste deel is de primaire uitkomstparameter de aanwezigheid en lokalisatie van een aantal eiwitten dat het pericentrisch heterochromatine markeert in humane op verschillende momenten gedurende de ontwikkeling.

Daarnaast zal een aantal kinetochoreiwitten, en eiwitten die belangrijk zijn bij het functioneren van het spindle assembly checkpoint worden bestudeerd, naast mRNA expressie van relevante genen.

Voor het tweede deel is de primaire uitkomstmaat de frequentie van "alignment failure" van paternale vs. maternale chromosomen in gefixeerde triploide zygoten behandeld met spoelfiguur-remmer, gevolgd door herstel.

Secundaire uitkomstmaten

N.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Uit eerder onderzoek is gebleken dat de incidentie van chromosoom segregatie fouten erg hoog is in de eerste klievingsdelingen van humane embryo's ontstaan na in vitro fertilisatie (IVF). Deze fouten kunnen ontstaan als onjuiste aanhechtingen van de microtubuli aan de kinetochoren in de centromeren niet goed gesignaleerd en/of gecorrigeerd worden door de eiwitten van het *spindle assembly checkpoint*. Onderzoek naar de oorzaak van aneuploidie in embryo's is tot nu toe vooral gericht op de bijdrage van de eicel. Naar de mogelijke rol van de zaadcel is nog weinig onderzoek gedaan.

DNA is verpakt in histonen, dat samen het chromatine vormt. Histonen kunnen gemodificeerd worden door methylering, acetylering en andere posttranslationele

modificaties. Dergelijke "marks" leveren epigenetische informatie en delen het chromosoom in functionele gebieden, waaronder het pericentrische heterochromatine. Dit gebied, dat direct naast het centromeergebied ligt, is erg belangrijk in de context van celdeling. Een juiste samenstelling van de epigenetische informatie in dit gebied is cruciaal voor een juiste verdeling van chromosomen over de dochtercellen in somatische cellen.

Op het moment van bevruchting is het grootste deel van het paternale genoom verpakt in protamines, kleine eiwitten die het mogelijk maken al het DNA in de compacte spermakop te vouwen. Een uitzondering daarop zijn enkele specifieke gebieden in het genoom, die verpakt blijven door histonen. Na bevruchting worden de protamines heel snel vervangen door histonen die door de eicel geleverd worden. Het is aangetoond dat de reeds aanwezige histonen in de zaadcellen behouden blijven na bevruchting, in de paternale pronucleus. Wij hebben verder aanwijzingen dat bepaalde gemodificeerde histonen die door de zaadcel worden ingebracht, betrokken zijn bij de vorming van pericentrisch heterochromatine op de paternale chromosomen in het embryo. In dit licht is het interessant dat ook is aangetoond dat bij subfertiele mannen die een IVF behandeling ondergaan, een hoger aandeel histonen aanwezig blijven in rijpe zaadcellen.

Onze hypothese is dat paternale en maternale chromosomen verschillen wat betreft de epigenetische samenstelling van het pericentrische chromatine. Wij verwachten dat dit een invloed heeft op het segregatie gedrag van paternale versus maternale chromosomen, waarbij de paternale chromosomen mogelijk een hogere kans hebben op foutieve chromosoomsegregatie.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is:

1. De epigenetische verschillen tussen pericentrisch heterochromatine op paternale en maternale chromosomen in het humane embryo verder in kaart brengen;
2. Analyseren in hoeverre deze verschillen invloed hebben op de vorming van het kinetochore, een gespecialiseerde eiwitstructuur die noodzakelijk is voor aanhechting van de microtubuli en eiwitten van het zgn. spindle assembly checkpoint;
3. Om te bepalen of er een verschil is in de snelheid waarmee paternale en maternale chromosomen verkeerde aanhechting aan de spoelfiguur corrigeren en geordend worden op de metafase plaat.

Onderzoeksopzet

In het eerste deel van deze studie zullen observaties worden gedaan d.m.v. immunofluorescentie en qRT-PCR, op gefixeerd materiaal; humane triploïde zygoten en restembryo's. Voor het tweede deel wordt een bekende assay toegepast op triploïde zygoten, die inzicht geeft in het vermogen van chromosomen om foutieve aanhechtingen te corrigeren. Bij deze assay is bekend dat chromosomen die vaker vertraagd zijn bij de ordenen van alle chromosomen op de

metafaseplaat, een verhoogde kans hebben op daadwerkelijke foutieve segregatie van chromosomen.

Inschatting van belasting en risico

De eerste fase van de studie zal geen invloed hebben op de standaard IVF behandeling en er zal alleen gebruik gemaakt worden van restembryo*s. Deze studie zal de zwangerschapskans niet negatief beïnvloeden en ook zal het geen negatief effect hebben op gezondheid van moeder en kind. De resultaten van deze studie kunnen bijdragen aan onze kennis van de factoren die het ontstaan van embryo aneuploidie beïnvloeden.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Postbus 2040
3000 CA Rotterdam
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Postbus 2040
3000 CA Rotterdam
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Getekend informed consent formulier

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Geen restembryo's over

Alleen restembryo's met >50% fragmentatie of degeneratie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 25-04-2012

Aantal proefpersonen: 621

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-03-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL38053.000.11