

**MANLAB**<sup>®</sup>

Diagnóstico Bioquímico y Genómico

## El polimorfismo 9ph ó inv (9) tendría un rol significativo en pacientes con problemas reproductivos

**>>>** La información brindada por el laboratorio citogenético es fundamental tanto para la genética médica como para el estudio de enfermedades causadas por anomalías numéricas y/ o estructurales en los cromosomas. En la actualidad está en discusión también su utilidad en problemas relacionados con la infertilidad. En el siguiente trabajo presentado por laboratorios MANLAB se estudia si el polimorfismo 9ph ó inv (9) tendría un rol significativo en pacientes con problemas reproductivos.

### **>>> AUTORES**

Corominas A (1), Laiseca J (1)<sup>1</sup>, Serale C (1), Matilla Mendez L (1), Castañón A. (2) Cruz C. (1), Refort J.P (1), Perez M.S. (2), Benasayag S (1).

1-Fundagen; 2- Manlab, Buenos Aires, Argentina.  
benasayag@fundagen.com.ar

### **>>> INTRODUCCIÓN:**

La Citogenética es el campo de la genética que comprende el estudio de la estructura, función y comportamiento de los cromosomas. El conjunto de los cromosomas ordenados de acuerdo a su morfología y tamaño constituye el cariotipo (Figura 1). En la especie humana, el cariotipo está formado por 46 cromosomas (23 pares)

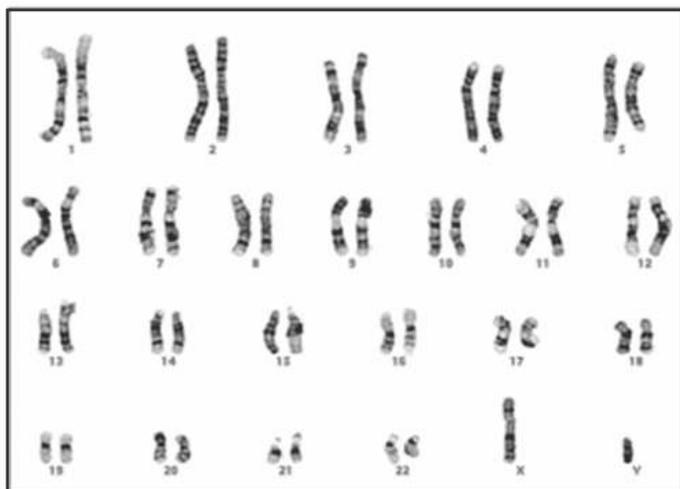
organizados en 22 pares autosómicos y un par sexual (femenino XX, masculino XY). (1) El cromosoma está formado a su vez, por dos cromátides unidas por un centrómero. Éste se divide en dos brazos, el brazo corto denominado con la letra p y el brazo largo denominado con la letra q. Toda la información genética de un individuo está contenida en los cromosomas.

El análisis cromosómico usualmente se lleva a cabo en células en mitosis (división celular), cuando los cromosomas se hacen visibles como entidades independientes al microscopio óptico. Luego de identificar cada cromosoma por su forma, tamaño y propiedades de tinción características, se puede confeccionar el cariotipo.

Muchas de las alteraciones citogenéticas

son características de una enfermedad en particular o de un subtipo de la enfermedad. Por ello, alteraciones cromosómicas específicas proveen información para el diagnóstico, pronóstico, tratamiento y asesoramiento para la futura descendencia.

>> **Figura 1:** Cariotipo masculino normal 46,XY portinción bandeo G1



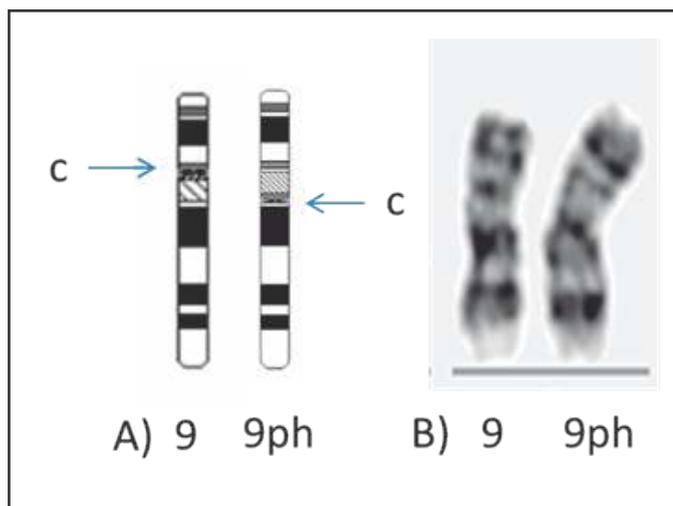
El genoma humano se divide en dos partes funcionalmente diferentes, eucromatina y heterocromatina, que pueden visualizarse en los cromosomas. La eucromatina es la parte más activa del genoma y más rica en genes, mientras que la heterocromatina está formada por secuencias de ADN altamente repetidas no codificantes. (2) Estas regiones de heterocromatina, están sujetas a polimorfismos.

Los polimorfismos en citogenética son variantes morfológicas en algunos segmentos cromosómicos que son considerados normales en la población general, sin que esto repercuta en una patología específica. Estas variantes morfológicas se expresan en el tamaño de la heterocromatina de los cromosomas 1, 9, 16 y en los acrocéntricos (13, 14, 15, 21, 22 e Y).

De los cromosomas no acrocéntricos, el cromosoma 9 presenta la mayor cantidad de variaciones morfológicas. Estas variantes incluyen: 9qh+ (mayor cantidad de heterocromatina en el brazo largo del 9), 9qh- (menor cantidad de heterocromatina en el brazo largo del 9), 9ph también denominado inv. (9) (p11q13) (se refiere a que la heterocromatina se ubica en el brazo corto

del 9) (Figura 2), entre otros, y se encuentran aproximadamente en el 1,5% de la población general(3).

>> **Figura 2:** A) Ideograma del cromosoma 9 normal y 9ph. B) Cromosoma 9 normal y 9ph observados al microscopio óptico por tinción bandeo G. La inversión del bloque heterocromático del cromosoma 9 (9ph) implica un corrimiento posicional del centrómero (C) que podría generar un apareamiento menos estable en meiosis. Fuente: Fundagen



Durante mucho tiempo el rol de la heterocromatina en el genoma humano fue desconocido, ya que variaciones en dicha región son consideradas clínicamente no significativas; es decir, se consideran variantes normales en la población general que pueden ser transmitidas a la descendencia o aparecer de novo. Sin embargo, su estudio detallado en poblaciones con fallas reproductivas sigue siendo discutido y controversial.

La infertilidad se refiere a aquellas parejas que, pudiendo concebir, no son capaces de llevar a término un embarazo. La definición de esterilidad es más estricta, y se refiere al fallo de concebir, generalmente relacionada con la no existencia de gametas funcionales.

Durante la meiosis (división celular de las gametas) se producen dos divisiones celulares consecutivas después de un ciclo de replicación del ADN. La primera división requiere un proceso de reconocimiento y apareamiento de los cromosomas homólogos, que es la base de la recombinación genética. Los mecanismos subyacentes a la

relación entre la infertilidad y la presencia de las variantes cromosómicas no se comprenden completamente(4).

### >>> OBJETIVO:

Estudiar la prevalencia del polimorfismo 9qh+ y del 9ph (ó inversión del cromosoma 9) en muestras recibidas en dos Centros de Genética de Buenos Aires de población que accede a diagnóstico citogenético y evaluar su frecuencia en pacientes con trastornos reproductivos.

### >>> MATERIALES Y MÉTODOS:

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo. Se estudió la prevalencia de dos polimorfismos del cromosoma 9 en 4744 muestras de pacientes consecutivas recibidas en Fundagen y Manlab en el año 2018. Se analizaron los cariotipos de pacientes con diagnóstico clínico de infertilidad, esterilidad y abortos espontáneos con cariotipo normal y la prevalencia del polimorfismo 9ph y 9qh+, y se los comparó con la población que consultó por diagnósticos no relacionados con los anteriores (retrasos mentales y madurativos, dismorfias y otros). La significancia estadística se evaluó por el método Chi cuadrado.

### >>> RESULTADOS:

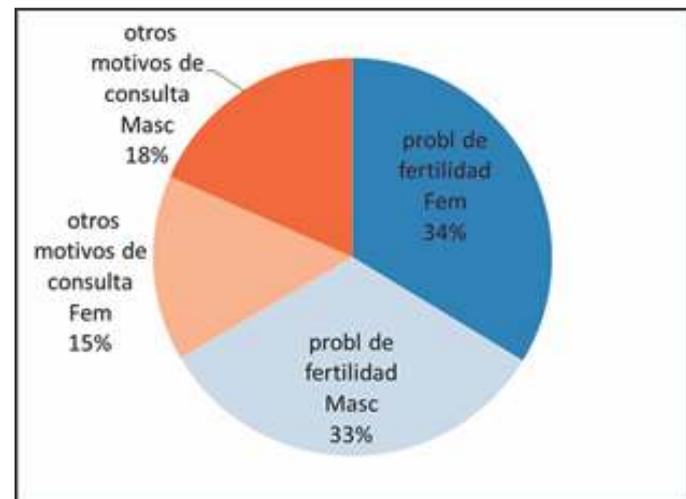
De los 4744 pacientes consecutivos con cariotipo normal, 3150 consultaron por problemas de fertilidad (1596 cariotipos femeninos, 34%; 1554 cariotipos masculinos, 33%); 1594 consultaron por otros motivos (720 cariotipos femeninos, 15%; 874 cariotipos masculinos, 18%)(Figura 3).

En aquellos pacientes que consultaron por problemas de fertilidad, se estudió la prevalencia de los polimorfismos del cromosoma 9, incluyendo el 9qh+ y el 9ph. Si bien no se observó una diferencia significativa entre cariotipos femeninos y masculinos en la distribución del 9qh+, sí se observó diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la distribución del otro polimorfismo estudiado: 9ph. (Figura 4; tabla 1).

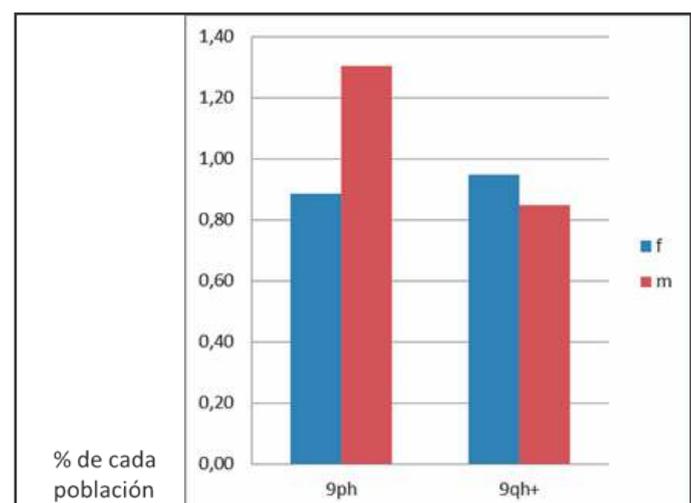
Si bien se observa una prevalencia similar de 9qh+ en pacientes femeninos y masculinos cuyo

motivo de consulta es por problemas de fertilidad, se observa una mayor prevalencia de la inversión del bloque heterocromático del cromosoma 9 en pacientes masculinos.

>> **Figura 3:** Los problemas de fertilidad incluyen consultas por esterilidad, infertilidad y abortos a repetición. El total de la muestra suma 4744 pacientes atendidos.



>> **Figura 4:** Prevalencia de polimorfismos del cromosoma 9 en pacientes que consultan por fertilidad.



>> **Tabla 1:** Prevalencia de polimorfismos del cromosoma 9 en pacientes que consultan por fertilidad. (% de la población estudiada)

	9ph	9qh+
Femenino	0,88	0,95
Masculino	1,30	0,85

# ELITE InGenius

## PCR Real Time

### Totalmente Automatizado

**COVID-19**  
**CORONAVIRUS**  
 -DISPONIBLE-

#### Patógenos de trasplante

- CMV
- EBV
- BKV
- VZV
- HSV1
- HSV2
- Parvovirus B19
- Adenovirus
- Enterovirus
- JCV
- HHV6
- HHV7
- HHV8
- Toxoplasma gondii
- Hepatitis E (RUO)
- WNV
- Aspergillus

#### Infecciones Resistencia a Antibióticos

- MRSA/SA
  - S. aureus
  - mecA/mecC
- C. difficile
  - Toxin A
  - Toxin B
- CRE 21
  - KPC
  - IMP, VIM, NDM
  - OXA
- ESBL
  - CTX-M-1,15
  - CTX-M-9,14
- Colistin Resistance
  - mcr1
  - mcr2

#### Meningitis

- Viral panel 1
  - HSV1
  - HSV2
  - VZV
- Viral panel 2
  - Enterovirus
  - Parechovirus
  - Adenovirus
- Bacterial panel
  - N. meningitidis
  - S. pneumoniae
  - H. influenzae

#### Infecciones Respiratorias

- Viral panel
  - Flu A
  - Flu B
  - RSV
- Bacterial panel
  - C. pneumoniae
  - M. pneumoniae
  - Legionella pn.
- MTB + Resistance
  - MTB complex
  - Rifampicin resistance
  - Isoniazid resistance
- COVID-19

#### Onco-Hematológicas

- Coagulation factors panel
  - Factor V
  - Factor II
  - MTHFR

#### Enfermedades de transmisión sexual

- MG + Resistance
  - M. genitalium
  - Macrolide resistance
- STI PLUS Panel
  - C. trachomatis
  - N. gonorrhoeae
  - M. genitalium
  - T. vaginalis
- C. trachomatis

#### Gastro-Intestinal Infection

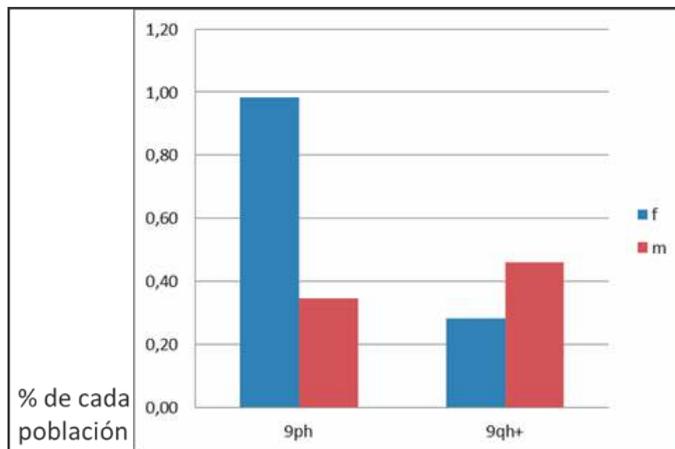
- Norovirus
  - Genotypes I & II
- Viral Panel
  - Rotavirus
  - Adenovirus
  - Astrovirus
- Bacterial panel
  - Campylobacter spp.
  - Salmonella spp.
  - Y. enterocolitica
- Parasitic panel
  - G. lamblia
  - C. parvum
  - E. histolytica


**BIODIAGNOSTICO**

+54 11 4300 9090 | [info@biodiagnostico.com.ar](mailto:info@biodiagnostico.com.ar) | [www.biodiagnostico.com.ar](http://www.biodiagnostico.com.ar)

Luego se estudió la prevalencia de los polimorfismos del cromosoma 9, incluyendo el 9qh+ y el 9ph en aquellos pacientes que consultaron por otras causas no relacionadas a problemas de fertilidad (Tabla 2 y Figura 5).

>> **Figura 5:** Prevalencia de polimorfismos del cromosoma 9 en pacientes que consultan por otras causas.



>> **Tabla 2:** Prevalencia de polimorfismos del cromosoma 9 en pacientes que consultan por otras causas (% de la población estudiada).

	9ph	9qh+
Femenino	0,98	0,28
Masculino	0,34	0,46

\*p=0.02

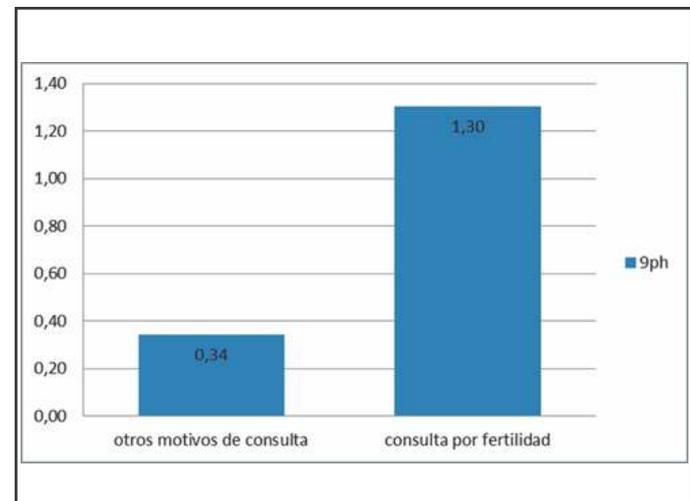
Si bien se observa una prevalencia estadísticamente similar de 9qh+ en pacientes femeninos y masculinos cuyo motivo de consulta es por otras causas, se observa una menor prevalencia de la inversión del bloque heterocromático del cromosoma 9 en pacientes masculinos.

En la población femenina no se observa diferencia de prevalencia del 9ph entre problemas de fertilidad y otras causas de consulta (no se muestra gráfico), pero en la población masculina, se observa una subrepresentación del 9ph en consultas por otras causas, y una prevalencia mayor en consultas por causas de fertilidad (Figura 6).

A su vez, consecuentemente, se observa diferencia estadísticamente significativa (p=0.02) entre población femenina y masculina que con-

sulta por causas de fertilidad. De esta manera, el riesgo (*odds ratio*, OR) de portar la inversión del bloque heterocromático del cromosoma 9 (9ph) en la población masculina infértil, es de 3.79 (1.07-16.03).

>> **Gráfico 6:** Prevalencia del 9ph en pacientes masculinos.



>>> **DISCUSIÓN:**

Como mencionamos anteriormente, los polimorfismos son regiones de heterocromatina que están amplificadas o disminuidas en determinados cromosomas, afectando no solamente el tamaño del cromosoma, sino también su localización. Estas variantes morfológicas son actualmente consideradas normales dentro de la población general, sin que esto repercuta en una patología específica (5,6); sin embargo, su estudio detallado en poblaciones con fallas reproductivas ha sido discutido y controversial (2-7). Existen autores que concluyen que las variantes cromosómicas no tienen efectos fenotípicos y, por otro lado, también hay un número considerable de publicaciones que aportan datos en sentido contrario (2,8,9,10).

Los mecanismos subyacentes a la relación entre la infertilidad y la presencia de tales variantes cromosómicas no se comprenden completamente. Una de las hipótesis actuales se basa en un posible efecto negativo de los polimorfismos en el acoplamiento y segregación de cromosomas meióticos. En este sentido, algunos estudios han demostrado que los heteromorfismos en un estado heterocigótico podrían causar inesta-

bilidad en el emparejamiento de cromosomas homólogos durante la profase I, promoviendo una segregación cromosómica anómala durante la meiosis. Esta situación podría, conducir a frecuencias más altas de aneuploidías en las gametas resultantes (11,12,13).

Se sabe que la región pericéntrica del cromosoma 9 situada entre las regiones 9p11-12 y 9q11-12/13 es rica en heterocromatina en la que abundan repeticiones de ADN satélite. La secuenciación del ADN y la cartografía del cromosoma 9 ha permitido demostrar recientemente, que este cromosoma es estructuralmente muy polimórfico y contiene la región más larga de heterocromatina que hay en los seres humanos (14)

En los últimos años, varios estudios han analizado la relación entre las alteraciones cromosómicas y la infertilidad (15). En alguno de estos estudios se ha visto que las variantes cromosómicas se encuentran en una frecuencia más ele-

vada en pacientes infértiles que en la población general (16,2,17) En este trabajo, se pudo demostrar una relación significativa entre los pacientes masculinos portadores de la variante 9ph y la infertilidad.

Si bien existe numerosos datos a favor de la hipótesis del papel del 9ph en la infertilidad, la European Cytogeneticists Association (ECA) no recomienda incluir la inversión del cromosoma 9 (9ph) en los informes citogenéticos (18,19). Sin embargo, al no existir una directiva específica, pueden producirse discrepancias entre laboratorios. Es por esto que, a fin de evitar confusiones, creemos que es recomendable informar la variante 9ph ó inv (9) (p11q13), pero detallando claramente que se trata de una variante de la normalidad sin efectos clínicamente relevantes demostrados hasta el momento (11).

Aún con los avances que presenta la citogenética molecular, la citogenética clásica

## ¡NUEVOS PRODUCTOS!



ORIGEN: ALEMANIA

**EUROIMMUN**

**Biocientífica**  
Calidad en Reactivos. Excelencia en Biotecnología.

(54-11) 4857.5005 @ VENTAS@BIOCIENTIFICA.COM.AR

WWW.BIOCIENTIFICA.COM.AR ¡SEGUINOS EN LAS REDES!

## PCR REAL TIME Y ELISA DETECCIÓN DE SARS-CoV-2

### PCR REAL TIME

PRODUCTO: EUROREALTIME.  
CÓDIGO: MP 2606

- ✓ Kit IVD con marca CE (Unión Europea)
- ✓ Detección específica de SARS-CoV-2
- ✓ Detección rápida y simple del patógeno en un solo paso
- ✓ Alta sensibilidad
- ✓ Solo una reacción por muestra

¡PRODUCTO  
AUTORIZADO  
POR ANMAT!

### ELISA

CÓDIGO: EI 2606-9601 G / EI 2606-9601 A  
PRESENTACIÓN: 96 DET.

- ✓ Kit IVD con marca CE (Unión Europea)
- ✓ Detección de anticuerpos Anti SARS-CoV-2
- ✓ Tipo de anticuerpos: IgG e IgA
- ✓ Antígeno: Dominio S1 de la proteína espiga, elevada especificidad y sensibilidad
- ✓ Producto en proceso de registro

MÁS INFORMACIÓN SOBRE  
ESTOS PRODUCTOS:

CLICK  
ACÁ



sigue siendo una herramienta fundamental para la detección de aberraciones cromosómicas incluyendo ganancias y pérdidas de segmentos del genoma y rearrreglos entre cromosomas, siendo esto crucial al momento de definir el diagnóstico de un paciente con problemas de infertilidad. La prevalencia de un 15% de Esterilidad sin causa aparente (ESCA) según la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ESRM) dentro de la población de individuos con infertilidad, denota la importancia del análisis de los polimorfismos como el estudiado en este trabajo.

### >>> CONCLUSIÓN:

La prevalencia general de los polimorfismos estudiados coincide con la literatura (20,21,22,23). Nuestros resultados indican que el polimorfismo 9ph en la población masculina podría asociarse a fallas reproductivas. Muchas de las causas de las fallas reproductivas siguen siendo desconocidas. Los polimorfismos podrían ser uno de los factores que perturben la gametogénesis normal, generando una estructura de apareamiento menos estable, con menor número de crossing overs o promoviendo por efecto inter cromosómico, una migración no adecuada de los cromosomas circundantes en anafase.

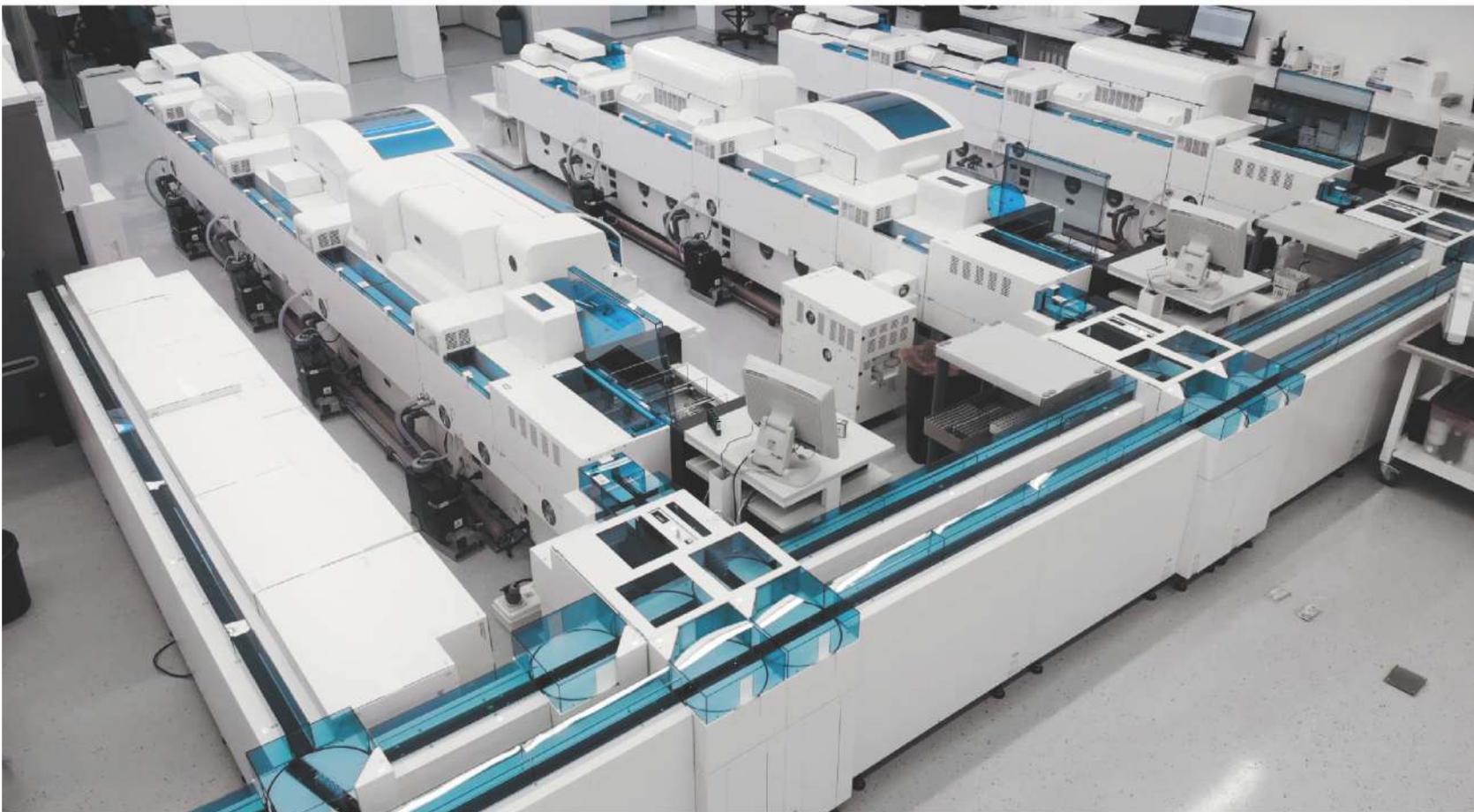
La diferencia entre la biología de la ovogénesis y la espermatogénesis se revela también en éste área, donde una alteración cromosómica similar se relaciona con una disminución en la fertilidad sólo para la población masculina.

El estudio de aneuploidías en espermatozoides por medio de técnicas de citogenética molecular como el FISH (Fluorescencia por hibridación in situ), podrá ahondar en los mecanismos causantes de la disminución en la fertilidad de esta población y eventualmente contribuir a disminuir la población de pacientes con esterilidad sin causa aparente. Aún con los avances que presenta la citogenética molecular y la biología molecular, la citogenética clásica continúa siendo una herramienta fundamental para los médicos en su ardua tarea de definir el diagnóstico de un paciente ante problemas de fertilidad. ■

### >>> BIBLIOGRAFÍA:

1. Benasayag S, Gallino I. Bases citogenéticas para la práctica hematológica. De lo supuesto a lo expuesto en nomenclatura citogenética. Revisión Hematología, 2010, Vol. 14 N° 2: 58-68.
2. Madon PF, Athalye AS, Parikh FR. Polymorphic variants on chromosomes probably play a significant role in infertility. *Reprod Biomed Online*, 2005, 11:726-32.
3. Nadezda K, et al. Heteromorphic variants of chromosome 9. *Molecular Cytogenetics*, 2013, 6:14.
4. Feride IS, et al. Chromosome heteromorphisms: an impact on infertility. *J Assist Reprod Genet*, 2008, 25:191-195.
5. Mattei MG, Luciani J. Heterochromatin from chromosome to protein. *Atlas of Genetics and Cytogenetic in Oncology and Hematology*. Infobiogen, 2003, p. 7.
6. Coco, FR, et al. Riesgo genético reproductivo en portadores de rearrreglos cromosómicos. *Fertilidad*, 2005, 1/4: 25-36.
7. Duzcan F, Munevver G, Ozan G, Bagci H. Cytogenetic studies in patients with reproductive failure. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2003, 82:53-6.
8. Gardner RJ, Stuhlerland SR. Variant chromosomes and abnormalities of no phenotypic consequence. *Chromosome abnormalities and genetic counselling*. Eds. Gardner RJ, Stuhlerland JR. Oxford Univ. Press, 2004, 233-248.
9. Wyandt HE, Tonk VS. Atlas of human chromosome heteromorphisms. Ed. Kluwer. Academic Publishers, 2004.
10. Christofolini, et al. Correlation between Chromosomal Variants and Male Infertility in a Population of Brazilian Infertile Men. *Reproductive Sys Sexual Disord*, 2012, 1:1.
11. Solari AJ, Ponzio R, Rey Valzacchi G. Synaptonemal complex karyotyping in an oligospermic patient with heterochromatin duplication in chromosome n. 9. *Medicina (B Aires)*, 1991, 51: 217-21.
12. Garcia-Peiro A, Oliver-Bonet M, Navarro J, Abad C, Guitart M, et al. Sperm DNA integrity and meiotic behavior assessment in an infertile male carrier of a 9qh+++ polymorphism. *J Biomed Biotechnol*, 2011, 2011: 730847.
13. Codina-Pascual M, Navarro J, Oliver-Bonet M, Kraus J, Speicher MR, et al. Behaviour of human heterochromatic regions during the synapsis of homologous chromosomes. *Hum Reprod*, 2006, 21: 1490-7.
14. Humphray SJ, Oliver K, Hunt AR, Plumb RW, Loveland JE, Howe KL, et al. DNA sequence and analysis of human chromosome 9. *Nature*, 2004, 429:369-74.
15. Nakamura Y, Kitamura M, Nishimura K, Koga M, Kondoh N, Takeyama M, et al. Chromosomal variants among 1790 infertile men. *Int J Urol*, 2001, 8:49-52.
16. Yakin K, Balaban B, Urman B. Is there a possible correlation between chromosomal variants and spermatogenesis? *Int J Urol*, 2005, 12:984-9.
17. Rueda J, Moreno JM, Ochoa I, Gil L, López JJ, Lloret M et al. Chromosome heteromorphisms in infertile couples. *Chromosome Res*, 2007, 15:35-36.
18. Hastings R, Cavani S, Bricarelli FD, Patsalis PC, Kristoffersson U, ECA PWG Co-ordinators. Cytogenetic guidelines and quality assurance: A common European framework for quality assessment for constitutional and acquired cytogenetic investigations. *Eur J Hum Genet*, 2007, 15:525-7.
19. Hastings R, Howell R, Dagna F, Kristoffersson U, Cavani S. A common European framework for quality assessment for constitutional, acquired and molecular cytogenetic investigations. *ECA newsletter*, 2012, 29:7-25.
20. Belangero SI, Christofolini DM, Bianco B, Gava MM, Wroclawski ER, Barbosa CP. Male infertility related to an aberrant karyotype, 46,XY,9ph,9qh+. *Fertil Steril*, 2009, 91(6):2732.
21. Yuksel S, Savaci S, Ekici C, Kurtoglu E, Korkmaz S, Yesilada E. Prevalence of Pericentric Inversion of Chromosome 9 In Eastern Anatolia Region and Relationship to Reproductive Efficiency. *EJMO*, 2018, 2(1):40-42.
22. Mierla D, Stoian V. Association of Pericentric Inversion of Chromosome 9 and Infertility in Romanian Population. *Maedica (Buchar)*, 2012, 7(1):25-29.
23. Muthuvel A, Ravindran M, Chander A, Subbian C. Pericentric inversion of chromosome 9 causing infertility and subsequent successful in vitro fertilization. *Niger Med J*, 2016, 57(2):142-144.

MÁS DE 40 AÑOS DE TRAYECTORIA  
EXCELENCIA DIAGNÓSTICA AL SERVICIO DE LA SALUD



Un laboratorio de vanguardia internacional en la Argentina.

Tecnología y profesionales con los más altos valores humanos abocados a ofrecer la máxima precisión y calidad diagnóstica para el bienestar de nuestros pacientes.

**Labmedicina**  
ANÁLISIS CLÍNICOS

Acreditado: NORMA - ISO 15189\*

Alcances de acreditación en: [www.oaa.org.ar](http://www.oaa.org.ar)

 (+011) 154 092 2001  (+011) 5263 9911  [info@labmedicina.com](mailto:info@labmedicina.com) [labmedicina.com](http://labmedicina.com)