

4.2.12. Ginecología y reproducción humana



Responsable: **Alberto Romeu Sarrió**

Equipo: **D. Julia, A. Martín, L. Ortega, E. Cazorla, J. Monleón, R. Romaguera, A. Traverter, F. Nohales, J. Medina, F. Serna, E. Mompó, A. Hernández, J. J. Mañes, P. Zabala, J. García del Pozo, F. Ruiz, J. Bernabeu, T. Viñas, D. Oltra, A. Monzó, T. García, M. Romeu, V. Montañana, J. M. Rubio, A. Cabo, F. Gil, G. Herrero, P. J. Fernández, I. Molina, M. De la Orden, I. Peinado, C. Duque, J. V. Martínez, P. Torres, M. Ferrando, S. Fortuño, M. García-Gamón, W. Mohand Arab, C. Ribes, M. Marín**

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

En la actualidad, los desarrollos en cualquier área de la Medicina y, sobre todo, en Medicina Reproductiva requieren de una investigación básica en la que sustentar su crecimiento y evolución así como de una proyección social para la información de las personas que puedan ser beneficiarios de estos tratamientos.

El objetivo general del grupo de investigación es impulsar e iniciar nuevas líneas de investigación que permitan avanzar en el conocimiento de la reproducción humana, mejorando los tratamientos de reproducción asistida y disminuyendo sus efectos adversos. Para conseguirlo, dentro del Servicio de Ginecología y Reproducción Humana, se están llevando a cabo diversos estudios tanto de investigación básica como clínica con un elevado componente de traslacionalidad.

Los objetivos específicos de la actividad investigadora pueden agruparse en:

- Investigación con gametos humanos así como su uso en técnicas de reproducción asistida.
- Estudio, a nivel clínico, del síndrome de hiperestimulación ovárica tardío y del estudio de salud metabólica y cardiovascular en mujeres diagnosticadas de síndrome de ovario poliquístico.
- Estudio de prevalencia de coagulopatías congénitas en mujeres con hemorragia uterina anormal.
- Ensayos clínicos en relación al tratamiento de los miomas sintomáticos y a la prevención de adherencias en cirugía ginecológica.
- Línea de investigación en endometriosis.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN Y PRINCIPALES RESULTADOS

APLICACIÓN DE TÉCNICAS CITOQUÍMICAS Y ULTRAESTRUCTURALES SOBRE GAMETOS HUMANOS PARA EL ESTUDIO CLÍNICO DEL FALLO DE FECUNDACIÓN (Y LA FECUNDACIÓN ANÓMALA) COMO CAUSA DE ESTERILIDAD EN REPRODUCCIÓN ASISTIDA HUMANA. PROFUNDIZACIÓN EN EL ESTUDIO MOLECULAR DE LA INTERACCIÓN ENTRE GAMETOS HUMANOS

Este proyecto, en activo desde enero de 2004, ha tenido como objetivo principal el estudio, a nivel celular y molecular, de la estructura de los gametos humanos así como de la interacción que tiene lugar entre ellos.

Los resultados más significativos de la línea se pueden concretar en: Identificación de la glicoproteína responsable (ZP3) de la interacción entre el ovocito y el espermatozoide humanos; identificación, en la especie humana, del tipo de oligosacáridos (los O-linked) de la ZP3 responsables de la interacción; descripción, por primera vez, de 12 oligosacáridos concretos posibles candidatos a la interacción primaria con el ovocito; identificación, por primera vez, de estructuras de retículo endoplasmático no descritas antes en ovocitos humanos en estadio de metafase II, identificación y caracterización de patrones de distribución de proteínas en la superficie del espermatozoide humano relacionadas con distintas patologías (astenozoospermia, alteraciones morfológicas, etc).

En la actualidad, esta línea de investigación tiene su continuación en otro proyecto, "Diagnóstico del fallo de fecundación de causa desconocida. Optimización del proceso de evaluación a nivel celular y molecular de los gametos humanos", de carácter

más clínico, diseñado durante el año 2008 y previsto para los próximos tres años.

DERIVACIÓN DE LÍNEAS DE CÉLULAS TRONCALES HUMANAS MEDIANTE TRANSFERENCIA NUCLEAR Y ACTIVACIÓN PARTENOGENÉTICA DE OVOCITOS HUMANOS

Obtención de líneas celulares diferenciadas (a partir de ovocitos activados in vitro, embriones de fecundación anómala y embriones detenidos) que permitan el estudio in vitro, de distintas patologías.

Esta línea de investigación, en la que se inició a mediados de 2008 una colaboración entre el Servicio de Ginecología y Reproducción Humana y el Laboratorio de Medicina Regenerativa del Centro de Investigación Príncipe Felipe, ya ha dado como resultado la obtención de una línea de células troncales.

OPTIMIZACIÓN DE LA EFICIENCIA DE LA FIV EN PACIENTES CON BAJA RESPUESTA A LA ESTIMULACIÓN MEDIANTE LA VITRIFICACIÓN DE OVOCITOS

Línea de investigación iniciada en noviembre de 2008 con el objetivo de estudiar si la acumulación de ovocitos MII mediante vitrificación hasta tener un número de 8, o más, proporciona mejores resultados en técnicas de fecundación in vitro para pacientes caracterizados como de baja respuesta, es decir, de las que se obtienen 1 o dos ovocitos tras estimulación ovárica controlada.

Desde noviembre de 2008 se han vitrificado ovocitos de 8 pacientes con baja respuesta. Los resultados de esta línea se obtendrán a lo largo del año 2009 y 2010.

EXPRESIÓN DE COMPONENTES ANGIOGÉNICOS Y SÍNDROME DE HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA TARDÍO. PAPEL DE LOS MIRNA

Existen marcadores angiogénicos (VEGF-A, TSP-1) durante la foliculogénesis que se pueden determinar en suero, plasma y líquido ascítico que identificarían pacientes con alto riesgo de desarrollar un síndrome de hiperestimulación ovárica severo.

La expresión del VEGF está estimulada por la HCG dependiendo de la dosis y del tiempo de administración. Se ha demostrado que la administración de HCG estimula la regulación al alza de la expresión

del VEGF en las células de la granulosa en las pacientes con SHEO siendo este fenómeno ausente en los grupos control.

La medición de VEGF plasmático, peritoneal y en el líquido folicular nos aporta más información sobre cómo puede influir en el desarrollo de un SHEO ya que se encuentra aumentado en plasma y en líquido folicular tras la administración de HCG.

ESTUDIO DE SALUD METABÓLICA Y CARDIOVASCULAR EN MUJERES DIAGNOSTICADAS DE SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

Este síndrome se caracteriza por la existencia de anovulación crónica hiperandrogénica. Con gran frecuencia, está asociado a hiperinsulinismo y obesidad o sobrepeso.

Es un trastorno complejo de causa todavía no completamente conocida, cuyas alteraciones biológicas acompañantes tampoco se conocen totalmente.

El hiperinsulinismo es un trastorno de presentación familiar y posiblemente relacionado con alteraciones genéticas y mujeres que presentan este tipo de trastorno tienen un riesgo aumentado de padecer, en el futuro, diabetes de tipo 2 asociada al trastorno del metabolismo lipídico.

Posiblemente, los trastornos están asociados a alteraciones relacionadas con una mala utilización de la glucosa y también a la producción de determinadas hormonas y factores como leptina, adiponectina, resistina y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

La diabetes tipo 2 y las alteraciones lipídicas (disminución de la fracción HDL-colesterol, aumento de la fracción LDL-colesterol y aumento de triglicéridos) constituyen una situación de riesgo para padecer alteraciones vasculares que pueden conducir a la enfermedad coronaria con el paso de los años.

De hecho, después de la menopausia, la enfermedad coronaria es la primera causa de muerte en la mujer. Todos estos trastornos, a corto, medio y largo plazo pueden ser corregidos y, en consecuencia, evitados con el oportuno tratamiento.

MENORRAGIA EN COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS

Nuestro objetivo es establecer la prevalencia de coagulopatías congénitas en mujeres con hemorragia uterina anormal en las que se ha descartado una patología orgánica ginecológica.

Así mismo pretendemos determinar las diferencias en las pérdidas menstruales, por medio de una tabla pictográfica de valoración de menorragia, tras la administración de tratamiento con desmopresina intranasal durante tres meses.

PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR Y NEURODEGENERATIVA DURANTE EL CLIMATERIO

Cerca del 70% de las mujeres valencianas sufre algún tipo de alteración neurológica y/o neurodegenerativa durante la menopausia y postmenopausia a tenor de nuestra investigación, desarrollada a partir de una muestra de 427 pacientes de entre 45 y 65 años de cuatro áreas geográficas distintas de la Comunidad, mediante entrevista personal y valoración de tests de cribaje para la detección de enfermedades neurológicas y neurodegenerativas en personas sanas validados para la población española.

En concreto, las mujeres fueron sometidas a cinco tipos de tests diferentes para valorar distintas alteraciones neurológicas y neurodegenerativas, como el deterioro cognitivo leve (test MMSE de Folstein), trastornos de movilidad (cuestionario de Parkinson de Duarte), intensidad de migraña (MIDAS), test de crisis Epilépticas de Plasencia y cuestionario de actividad funcional de Pfeffer.

Los resultados apuntan que la detección precoz de estas enfermedades neurológicas y neurodegenerativas puede contribuir a la reducción de su frecuencia y a un mejor manejo terapéutico lo que, a su vez, permitirá modificar su historia natural y las complicaciones.

Estos hallazgos avalan la incorporación en la consulta de Menopausia de un programa de *screening* de posibles enfermedades que pueden presentarse en la mujer durante el climaterio. En esta etapa de la vida, la disminución hormonal ovárica provoca que la mujer sufra alteraciones en el ciclo menstrual, así como sofocos, sudoración, sequedad vaginal, cambio en el estado de ánimo, pérdida de masa ósea, problemas cardiovasculares, enfermedad osteoarticular, incontinencia urinaria, problemas circulatorios y, como ha quedado demostrado con nuestra

investigación, alteraciones neurológicas o neurodegenerativas, algunas de ellos asociadas en parte también al envejecimiento.

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ACTIVOS

Aplicación de técnicas citoquímicas y ultraestructurales sobre gametos humanos para el estudio clínico del fallo de fecundación (y la fecundación anómala) como causa de esterilidad en Reproducción Asistida Humana. Profundización en el estudio molecular de la interacción entre gametos humanos.

IP: Pedro Fernández.

Entidad financiadora: Fundación Salud 2000.

Duración: 2004-2008.

Centros participantes: Hospital Universitario La Fe, Universidad de Alicante, Universidad de Murcia, Centro de Investigación Príncipe Felipe.

Derivación de líneas de células troncales humanas mediante transferencia nuclear y activación partenogénética de ovocitos humanos.

IP: Rita Pilar Cervera, Miodrag Stojkovic y Rubén Moreno.

Entidad financiadora: Instituto Carlos III.

Duración. 2008-2011.

Centros participantes: Centro de Investigación Príncipe Felipe, Hospital Universitario la Fe de Valencia.

PUBLICACIONES

Cosín R, Gilabert-Estellés J, Ramón LA, España F, Gilabert J, Romeu A, Estellés A. "Vascular endothelial growth factor polymorphisms (-460C/T, +405G/C, and 936C/T) and endometriosis: Their influence on vascular endothelial growth factor expression". *Fertil Steril*. 2008 Oct 16.

Ramón LA, Gilabert-Estellés J, Cosín R, Gilabert J, España F, Castelló R, Chirivella M, Romeu A, Estellés A. "Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G polymorphism and endometriosis. Influence of PAI-1 polymorphism on PAI-1 antigen and mRNA expression". *Thromb Res*. 2008; 122 (6): 854-60.

Molina I, Monzó A, Martínez JV, Duque C, Romeu M, Romeu A. "Vitrificación de pre-embiones. Experiencia de la Unidad de Reproducción Humana Asistida del Hospital Universitario La Fe". *Rev Iberoam Fert*, 2008, 25: 393-399.

E. García-Mengual; J Alfonso; I Salvador; CC Duque; MA Silvestre. "Oocyte activation procedures and influence of serum on porcine oocytes maturation and subsequent parthenogenetic and nuclear transfer embryo development". *Zygote*. 2008 11: 1-6.

OTROS MÉRITOS

TESIS EN CURSO

Wassila Mohand Arab. "Antioxidantes y congelación de espermatozoides humanos".

Director de tesis: Pedro J. Fernández Colom.

Fecha de inicio: 2005.

Cristina Ribes Moya. "Optimización del proceso de evaluación a nivel celular y molecular de los gametos humanos".

Director de tesis: Pedro J. Fernández Colom.

Fecha de inicio: Nov. 2008.

Marcos Ferrando Serrano. "Evanescencia embrionaria. Papel de la calidad embrionaria. Aportación del DGP".

Director de tesis: Alberto Romeu Sarrió, Antonio Pellicer Martínez y Ana Monzó Miralles.

Fecha de inicio: 2007.

Sara Fortuño Salais. "Hormona Antimülleriana en el estudio de la reserva ovaárica".

Director de tesis: Alberto Romeu Sarrió, Ana Monzó Miralles.

Fecha de inicio: 2008.

Fernando Gil Raga. "Optimización de los protocolos de hiperestimulación ovárica controlada en pacientes diagnosticadas de síndrome de ovario poliquístico".

Director de tesis: Alberto Romeu Sarrió, Fernando Bonilla Ausoles, Ana Monzó Miralles.

Fecha de inicio: 2007.