

## Relatório de Dados da Disciplina

---

Sigla: RGO5863 - 1 Tipo: POS

Nome: Tecnologias de Reprodução Assistida e Epigenética

Área: Ginecologia e Obstetrícia (17145)

Datas de aprovação:

CCP: 18/01/2017 CPG: 07/02/2017 CoPGr:

Data de ativação: 07/02/2017 Data de desativação:

Carga horária:

Total: 60 h Teórica: 6 h Prática: 7 h Estudo: 7 h

Créditos: 4 Duração: 3 Semanas

82792 - Rui Alberto Ferriani - 18/01/2017 até data atual

Responsáveis: 1960042 - Rosana Maria dos Reis - 18/01/2017 até data atual

6396692 - Cristiana Libardi Miranda Furtado - 18/01/2017 até data atual

Objetivos:

Evidenciar o papel das tecnologias de reprodução assistida nas modificações epigenéticas e suas consequências para o desenvolvimento embrionário e vida pós-natal.

Justificativa:

Os mecanismos epigenéticos atuam modificando a estrutura da cromatina e/ou de um determinado domínio cromossômico permitindo a ativação e/ou silenciamento gênico, sem alterações na sequência de DNA. Tais mecanismos são essenciais para o desenvolvimento normal e a manutenção do padrão tecido específico de expressão genica. A metilação do DNA, as modificações de histonas e os RNAs não codificadores, representam os principais mecanismos epigenéticos, os quais participam diversos processos biológicos, tais como o imprinting genômico e a inativação do cromossomo X. As alterações epigenéticas estão associadas a diversas doenças em humanos, incluindo anomalias neurogenéticas e de desenvolvimento, como as síndromes de Beckwith-Wiedemann (SBW), Silver-Russel, Prader-Willi e Angelman. Devido ao importante papel desses genes em vias relacionadas ao crescimento, mudanças no seu padrão de metilação levam ao aparecimento de diversos tipos de tumores. As tecnologias de reprodução assistida (TRA) tem sido frequentemente associadas a alterações epigenéticas tanto no gameta quando no embrião preimplantação, levando a falhas no desenvolvimento e/ou anomalias de crescimento frequentemente observadas em crianças concebidas por ICSI. Apesar dos avanços nas TRA e da genética molecular no diagnóstico e aconselhamento genético, tais procedimentos ainda necessitam de um aprimoramento e uma maior investigação quanto as alterações que possam comprometer quanto à capacidade e competência embrionária.

Conteúdo:

### AULAS TEÓRICAS

- 1- Tecnologias de Reprodução Assistida: maturação in vitro, hiperestimulação ovariana controlada, fertilização e cultivo in vitro.
- 2- Epigenética: conceitos e mecanismos (Metilação do DNA, Modificação de Histonas e ncRNAs)
- 3- Reprogramação epigenética gamética e embrionária e Imprinting genômico
- 4- Gametogênese e modificações epigenéticas: influencia da manipulação e criopreservação no crescimento e desenvolvimento dos gametas
- 5- Desenvolvimento embrionário in vitro e alterações epigenéticas: implicações na vida embrionária e adulta
- 6- Instabilidade genômica e modificações epigenéticas

### SEMINÁRIOS

- 1- Transferência de embriões a fresco em estágio de clivagem ou blastocisto?
- 2- Transferência embrionária pós desvitrificação: implicações na qualidade e desenvolvimento embrionário.
- 3- Epigenética na criopreservação de gametas

## Relatório de Dados da Disciplina

- 4- Epigenética na FIV e ICSI: prós e contras
- 5- Modificações epigenéticas pós fertilização in vitro: síndromes de imprinting genômico
- 6- Tecnologias de reprodução assistida e alterações metabólicas no adulto

### Bibliografia:

- Amouroux R., Nashun B., Shirane K. (2016) De novo DNA methylation drives 5hmC accumulation in mouse zygotes. *Nat Cell Biol*, 18(2):225-33.
- Fowden, A. L.; Coan, P. M.; Angiolini, E. et al. (2011). Imprinted genes and the epigenetic regulation of placental phenotype. *Prog Biophys Mol Biol* 106(1): 281-8.
- Frost, J. M.; Monk, D.; Stojilkovic-Mikic, T. et al. (2010). Evaluation of allelic expression of imprinted genes in adult human blood. *PLoS One* 5(10): e13556.
- Haig, D.(2004).The (dual) origin of epigenetics. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 69: 67-70.
- Ibala-Romdhane, S.; Al-Khtib, M.; Khoueiry, R. et al. (2011). Analysis of H19 methylation in control and abnormal human embryos, sperm and oocytes. *Eur J Hum Genet* 19(11):1138-43.
- Iliadou A. N., Janson, P. C. & Cnattingius, S. (2011). Epigenetics and assisted reproductive technology. *J Intern Med* 270(5): 414-20.
- Iliadou, A. N.; Janson, P. C. & Cnattingius, S. (2011). Epigenetics and assisted reproductive technology. *J Intern Med* 270(5): 414-20.
- Jaenisch, R. & Bird, A. (2003). Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet* 33 Suppl: 245-54.
- Jirtle, R. L. & Weidman, J. R. (2007). Imprinted and More Equal *American Scientist* 95: 143-149.
- Khosla, S.; Dean, W.; Reik, W. et al. (2001). Culture of preimplantation embryos and its longterm effects on gene expression and phenotype. *Hum Reprod Update* 7(4): 419-27.
- Khoeiry, R.; Ibala-Romdhane, S.; Mery, L. et al. (2008). Dynamic CpG methylation of the KCNQ10T1 gene during maturation of human oocytes. *J Med Genet* 45(9): 583-8.
- Kiefer, J. C. (2007). Epigenetics in development. *Dev Dyn* 236(4): 1144-56.
- Lewis, A. & Reik, W. (2006). How imprinting centres work. *Cytogenet Genome Res* 113(1-4):81-9.
- Li B., Chen S., Tang N. et al. (2016) Assisted reproduction causes reduced fetal growth associated with downregulation of paternally expressed imprinted genes that enhance fetal growth in mice. *Biol Reprod*, 94(2):45.
- Li, M.; Squire, J. A. & Weksberg, R. (1998). Overgrowth syndromes and genomic imprinting: from mouse to man. *Clin Genet* 53(3): 165-70.
- Lin, L.; Li, Q.; Zhang, L. et al. (2008). Aberrant epigenetic changes and gene expression in cloned cattle dying around birth. *BMC Dev Biol* 8: 14.
- Lucifero, D.; Mann, M. R.; Bartolomei, M. S. et al. (2004). Gene-specific timing and epigenetic memory in oocyte imprinting. *Hum Mol Genet* 13(8): 839-49.
- Maher, E. R. (2005). Imprinting and assisted reproductive technology. *Hum Mol Genet* 14 Spec No 1: R133-8.
- Maher, E. R. (2005). Imprinting and assisted reproductive technology. *Hum Mol Genet* 14 Spec No 1: R133-8.
- Maher, E. R.; Brueton, L. A.; Bowdin, S. C. et al. (2003). Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproduction technology (ART). *J Med Genet* 40(1): 62-4.
- Manipalviratn, S.; DeCherney, A. & Segars, J. (2009). Imprinting disorders and assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 91(2): 305-15.
- Morgan H. D., Santos, F., Green, K. et al. (2005). Epigenetic reprogramming in mammals. *Hum Mol Genet* 14 Spec No 1: R47-58.
- O'Neill P. (2015) The epigenetics of embryo development. *Animal Frontiers* 5(1): 42-49
- Paoloni-Giacobino, A (2007) Epigenetics in Reproductive Medicine. *Pediatric Research* 61(5): 51R-57R
- Pinborg A., Loft A., Romundstad L. B., et al (2016) Epigenetics and assisted reproductive technologies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 95(1): 10-5.
- Pozharny, Y.; Lambertini, L.; Ma, Y. et al. (2010). Genomic loss of imprinting in first-trimester human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 202(4): 391 e1-8.
- Reik W., Dean W. & Walter J (2001). Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science* 293(5532): 1089-93.
- Reik, W.; Santos, F. & Dean, W. (2003). Mammalian epigenomics: reprogramming the genome for development and therapy. *Theriogenology* 59(1): 21-32.
- Surani, M. A. (2001). Reprogramming of genome function through epigenetic inheritance. *Nature* 414(6859): 122-8.
- Tan K., An L., Miao K., et al (2016) Impaired imprinted X chromosome inactivation is responsible for the skewed sex ratio following in vitro fertilization. *Proc Natl Acad Sci*, 22;113(12):3197-202.
- Tan K., Wang X., Zhang Z, et al (2016) Downregulation of miR-199a-5p disrupts the developmental potential of in vitro-fertilized mouse blastocysts. *Biol Reprod*, 95(3):54.
- Tenorio J., Romanelli V., Martin-Trujillo A., et al (2016) Clinical and molecular analyses of Beckwith-Wiedemann syndrome: Comparison between spontaneous conception and assisted reproduction techniques. *Am J Med Genet A*, 170(10): 2740-9.
- Trasler, J. M. (2006). Gamete imprinting: setting epigenetic patterns for the next generation. *Reprod Fertil Dev* 18(1-2): 63-9.
- Ventura-Juncá P., Irrázaval I., Rolle A. J. (2015). In vitro fertilization (IVF) in mammals: epigenetic and developmental

## Relatório de Dados da Disciplina

---

alterations. Scientific and bioethical implications for IVF in humans. Biol Res, 18;48:68.  
Whidden L., Martel J., Rahimi S., et al (2016) Compromised oocyte quality and assisted reproduction contribute to sex-specific effects on offspring outcomes and epigenetic patterning. Hum Mol Genet. In press.

Forma de avaliação:

1. Frequência
  2. Participação em Aulas
  3. Apresentação de seminários
-