

Suppletie draagt bij aan betere uitkomsten IVF, ICSI en homocysteïne

In-vitrofertilisatie (*IVF*) en intracellulaire sperma injectie (*ICSI*) zijn beide algemeen toegepaste en ingeburgerde methoden voor de behandeling van onvruchtbaarheid. Met IVF technologie werd in 1978 de eerste 'reageerbuisbaby' geboren. Intussen zijn miljoenen kinderen geboren via IVF en dankzij deze techniek is de kinderwens van vele vrouwen ingelost. Toch zijn weinig follow up studies gedaan naar korte en lange termijnconsequenties voor IVF-moeders en -baby's. De vraag is: kan het veiliger? Suppletie lijkt een deel van het antwoord.

IVF wordt algemeen toegepast zonder diepgaand onderzoek naar de veiligheid ervan. Methodologische tekortkomingen in de evaluatie van de risico's van IVF zijn echter algemeen bekend. Ouders worden onvoldoende op de hoogte gebracht van deze risico's. Het is evident dat zij niet alleen een 'on first sight' gezonde baby wensen, maar ook op lange termijn.

Bekend is dat IVF geassocieerd is met vroeggeboorte (*preterm delivery*), wat in de beginperiode van IVF vooral toe te schrijven was aan het terugplaatsen van meerdere embryo's. Vroeggeboorte onder IVF blijkt echter nog steeds een issue, ook als er slechts één embryo wordt teruggeplaatst.^[1-3] In de VS blijkt de kindersterfte te stijgen en dit wordt toegeschreven aan complicaties bij IVF-baby's door vroeggeboorte. Ook andere ernstige bijwerkingen worden onder IVF gerapporteerd, zoals retinoblastoma en nefropathie.^[4-6] Verder bleken kinderen geboren via IVF ook meer en langer gehospitaliseerd te worden.^[7]

Enkele voorbeelden van onderzoek met betrekking tot de risico's voor IVF-kinderen. Studies geven onder meer aan dat mannelijke IVF-baby's een vijfvoudig verhoogd risico hebben van hypospadië (*afwijking in de plasbuis*).^[8] Een studie in Zweden, waarbij de gezondheid van 5680 IVF-kinderen geanalyseerd werd, toonde als meest algemene neurologische pathologie hersenverlamming en vertraagde ontwikkeling aan (*viervoudig verhoogd*).^[9] Een Finse studie registreerde duidelijk meer gezondheidsproblemen bij IVF-kinderen dan bij andere kinderen: 25% was te vroeg geboren en woog minder dan 2500 g.^[10]

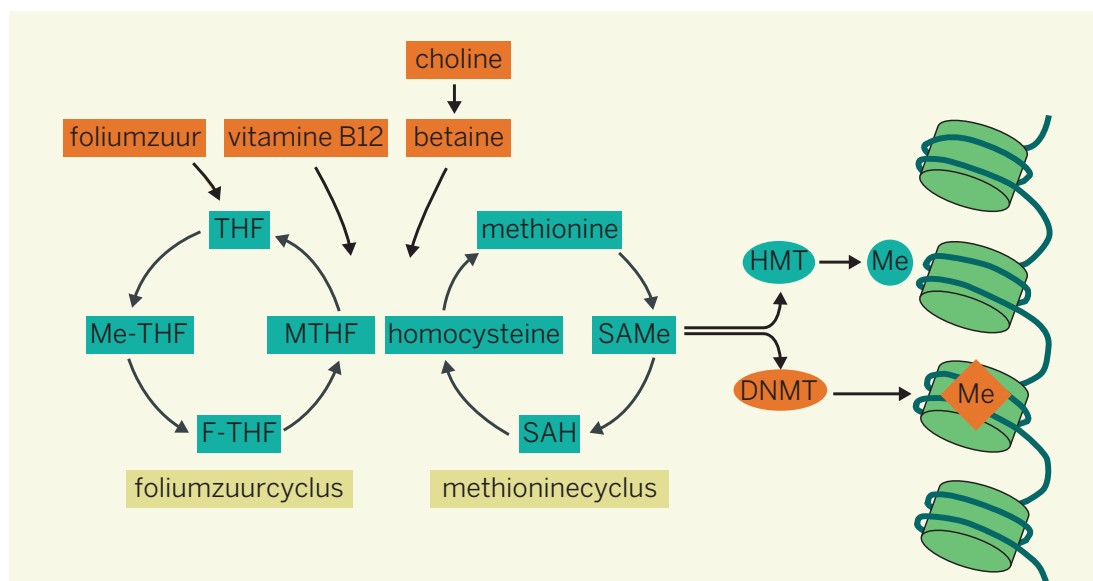
Door het relatief grote succes van IVF wordt verder geen rekening meer gehouden met wat de mogelijke oorzaak was van het falen van een spontane bevruchting. Nochtans

is er evidentie dat de in vitro omgeving van de eicel en sperma de ontwikkeling van het embryo beïnvloedt. Dit kan mede verklaren waarom het slagingspercentage van IVF toch ook niet hoger ligt dan 25 à 30% in de meeste centra. De harde werkelijkheid is dat indien niet alle minimale omstandigheden aanwezig zijn, geen bevruchting tot stand komt of het embryo niet verder groeit, de zwangerschap wordt afgebroken en dit fysieke en emotionele sporen nalaat, zeker bij de moeder.

Bij ICSI, dat gebruikt wordt voor ernstige mannelijke infertiliteit, wordt de natuurlijke selectie ge-'bypass': slechts één spermatozoïde wordt specifiek uitgekozen en gebruikt. Het is momenteel onmogelijk om de voor ICSI geselecteerde spermatozoïde te screenen op genetische fouten. Het is echter bekend dat juist bij subfertiele mannen veel oxidatieve DNA-beschadiging in hun sperma voorkomen.^[11,12] Er is geen dierlijk model beschikbaar waarmee de veiligheid van ICSI wordt nagegaan. Bij kinderen geboren na ICSI blijkt twee keer vaker een majeur geboortedefect en 50% vaker een mineur defect voor te komen. Eveneens zijn bij deze kinderen meer cardiovasculaire defecten en genitale urinaire en gastro-intestinale defecten vastgesteld.^[8]

Intussen is ook de relatie vastgesteld tussen DNA-modificaties en omgevingsfactoren zoals Endocrine Disrupting Compounds (*EDC's*). Deze EDC's kunnen hormonale stoornissen geven alsook vrije radicalen genereren die het DNA kunnen beschadigen. Belangrijk werk in deze epigenetische factoren is verricht door infertilitateitsarts dr. Decler en prof. Comhaire (*Universiteit Gent*) met hun studie: 'Oxidative and epigenetic alterations of DNA in male infertility and IVF' (*Tijdschrift voor Geneeskunde*, 2016). >

'Zonder diepgaand onderzoek naar de veiligheid ervan'



FIGUUR 1:
De epigenetische activiteit van 'schrijvers' van DNA of histon methylatie [26]

Specifieke arginine en lysine residuen van histon- staarten worden gemethyleerd door histon methyltransferases (HMT's), terwijl DNA methylering uitgevoerd wordt door DNA methyltransferases (DNMT's). Zowel HMT's als DNMT's gebruiken S-adenosyl-L-methionine (SAMe) als hun methyl (Me)donor. SAMe wordt gemaakt uit methionine en haar niveau wordt beïnvloed door de met elkaar verbonden foliumzuur en methioninecycli. F-THF = 10-formyl-tetrahydrofolate; Me-THF = 5,10-methyleen-THF; MTHF = 5-methyl-THF; SAH = S-adenosyl-L-homocysteïne.

Ook bij eicellen zijn diverse DNA-modificaties vastgesteld.^[13,14] Zo worden hersentumoren, leukemie en ander tumoren gekarakteriseerd met verhoogde methylatie van het TERT gen (*dit betekent een verminderde telomerase enzymactiviteit*) in het DNA. Verhoogde methylatie van het TERT gen is eveneens vastgesteld bij eicellen gebruikt voor IVF en ICSI.^[15]

Ook wordt geopperd dat de eerste stap van een IVF-procedure, namelijk de toediening van hormonale medicatie om verschillende eicellen tot ontwikkeling te brengen in de eierstokken (*ovariële hyperstimulatie of superovulatie*), eveneens verstrend zou kunnen werken op het DNA.

Methylatie en DNA-methylatie

Methylatie is een algemeen proces waarbij een methylgroep (*CH₃*) wordt gebonden aan een ander atoom. Methylgroepen worden voornamelijk aangemaakt door afsplitsing uit homocysteïne. Daarvoor zijn foliumzuur en B12 nodig. Bij tekort aan deze B-vitamines kan de homocysteïne niet afgebroken worden ten voordele van de aanmaak van methylgroepen.

Methylatie is nodig:

1. Voor metabolisatie van een aantal natuurlijke stoffen, zoals voor de synthese van fosfatidylcholine, voor de aanmaak van neurotransmitters (*zoals adrenaline, acetylcholine en melatonine*), voor synthese van aminozuren, omega-vetzuren, creatine, carnitine, fosfolipiden en voor de oestrogene- en testosteronhuishouding.
2. Voor één van de belangrijkste detoxificatiepathways: Fase-II reacties in de lever. Dit is relevant voor heel wat toxische stoffen: voor zware metalen (*zoals lood, kwik en arsenicum*), voor een aantal geneesmiddelen maar ook voor alcohol en nicotine.

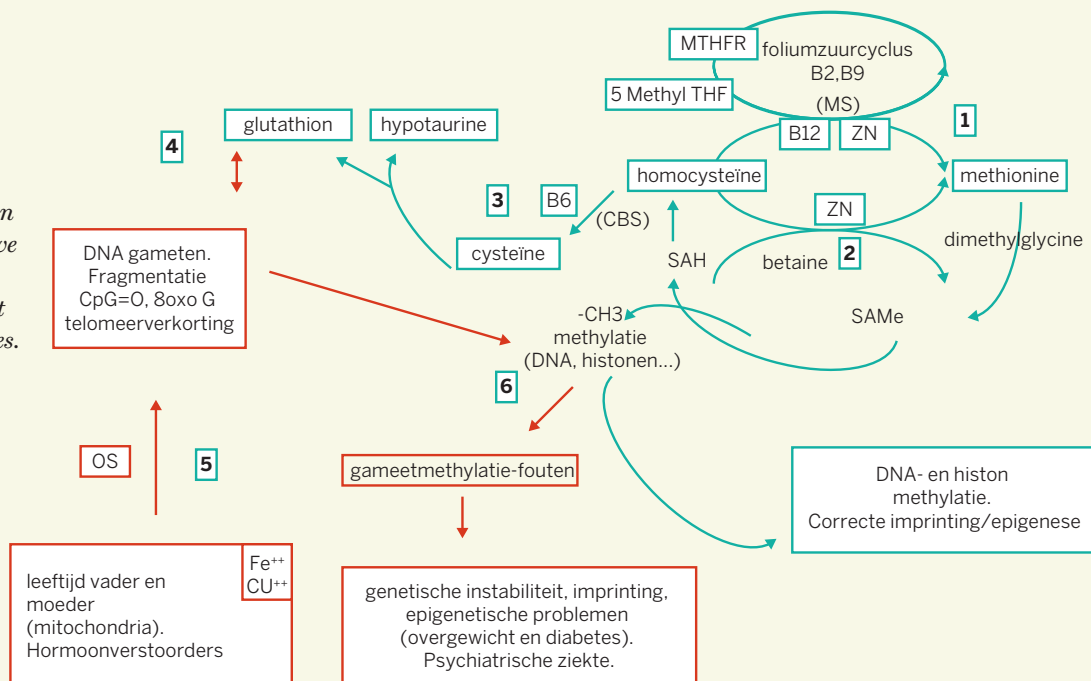
3. DNA-methylatie is een proces waarbij methylgroepen toegevoegd worden aan een DNA-molecuul. DNA-methylatie is essentieel voor de normale ontwikkeling en is geassocieerd met een aantal sleutelprocessen zoals verouderen en ontstaan van tumoren. Methylatie kan de activiteit van een DNA-segment wijzigen zonder de sequentie te wijzigen. Wanneer gelokaliseerd in een gen promotor zal DNA-methylatie de gentranscriptie onderdrukken.

Bij onderzoek is vastgesteld dat in de directe micro-omgeving van kwalitatieve eicellen van vrouwen in IVF-procedure (*bepaald in het folliculair vocht*) veel meer oxidatieve stress wordt waargenomen dan bij fertiele eiceldonoren.^[16] Een hypothese hierbij is de volgende: verhoogde oxidatieve stress gaat gepaard met verhoogde methylatie. Gebrek aan vitamine B's resulteert vervolgens in een verhoogde homocysteïne concentratie. Dit fenomeen wordt waargenomen in het folliculair vocht van de gestimuleerde ovaria bij IVF-patiënten.

Een duidelijke relatie wordt zichtbaar tussen gebrek aan methylgroepen, een verhoogde methylatie van specifieke genen zoals hTERT, een stijging van het homocysteïne en het ontstaan van tumoren bij nakomelingen. Het verband tussen al deze diverse factoren is intussen aangetoond:

1. Ovariële stimulatie veroorzaakt een verhoogde concentratie van homocysteïne in het bloed en folliculair vocht.^[17,18] Bij een verhoogde concentratie van het homocysteïne wordt het evenwicht tussen het S-adenosyl methionine (SAMe) en het S-adenyl homocysteïne (SAH) verstoord in het 'one-carbon'-metabolisme. Centraal in dit metabolisme staan koolstof en folium- >

FIGUUR 2:
Wisselwerkingen
tussen oxidatieve
stress, de kool-
stofcyclus en het
methylatieproces.
[29]



(1) Koolstofcyclus en foliumzuurcyclus zijn betrokken bij het recyclen van homocysteïne tot methionine. De foliumzuurcyclus bevat MTHFR noodzakelijk voor de vorming van 5 methyl THF, waardoor recyclen mogelijk wordt.

(2) het betaïne-dimethylglycine-pad wordt slechts marginaal tot expressie gebracht in de humane oocyt en het embryo voor implantatie.

(3) het cystation-beta-synthase-pad bewerkstelligt de vorming van cysteine uit homocysteïne. Dit pad komt niet tot uitdrukking in de humane oocyt totdat maternale naar zygotische transitie heeft plaatsgevonden

(4) cysteine is een precursor van glutathion en hypotaurine, beiden zijn aanwezig in de vrouwelijke geslachtsorganen en werken als antioxidant

(5) Vrije radicalen worden door zowel endogene als exogene factoren gegenereerd. Ze veranderen DNA. Leefijd vermindert de bescherming tegen oxidatie

(6) DNA methylatie is een kruispunt. Verminderde methylatie leidt tot verschillende genetische gezondheidsproblemen

Cu= koper, FE= ijzer, MTHFR= methyleen tetrahydrofoloc acid reductase; OS= oxidatieve stress, SAH= S-adenosyl homocysteïne; S-AMe= S-adenosyl-methionine

DNA- en histon methylatie. Correcte imprinting/epigenese

genetische instabiliteit, imprinting, epigenetische problemen (overgewicht en diabetes). Psychiatrische ziekte.

leeftijd vader en moeder (mitochondria). Hormoonverstoorders
Fe⁺⁺
Cu⁺⁺

OS

DNA gameten. Fragmentatie CpG=O, 8oxo G telomeerverkorting

zuur. Koolstof wordt gewonnen uit folaat en verder gemetaboliseerd. Eén van die metaboliëten wordt gebruikt om homocysteïne te converteren in methionine, een noodzakelijke stof om het DNA te methyleren. Het vrijmaken van methionine uit homocysteïne door middel van foliumzuur en B12 hangt onlosmakelijk samen met dit one-carbon mechanisme (zie schema).

2. Bij verhoogde oxidatieve stress is er een toegenomen competitie voor de methylgroepen die nodig zijn voor diverse DNA methylaties. Verhoogde vraag naar methylgroepen kan resulteren in uitputting van foliumzuur en B12 en tot een verhoogd homocysteïne leiden. Dit leidt eveneens tot verhoogde activiteit van het methyltransferase (het enzym dat de methylgroep aan het gen hecht) en epigenetische methylatie van een aantal specifieke genen. Ook de reeds eerder vermelde verhoogde methylatie van hTERT gen staat in deze context.^[20]

Belangrijk in dit verband is de studie van Comhaire F, Declerck W, Declerck K, Vanden Berghe (*Fertil In Vitro IVF Worldw Reprod Med Genet Stem Cell Biol 2015;3:161*), die de relatie heeft aangetoond met kanker: Investigation of Adverse Cancer Related DNA Methylation Variaton in the Human Telomerase Reverse Transcriptase (hTERT) Promotor in Follicular Fluid Cells of Women Subjected to Ovarian Stimulation for In Vitro Fertilization (IVF).

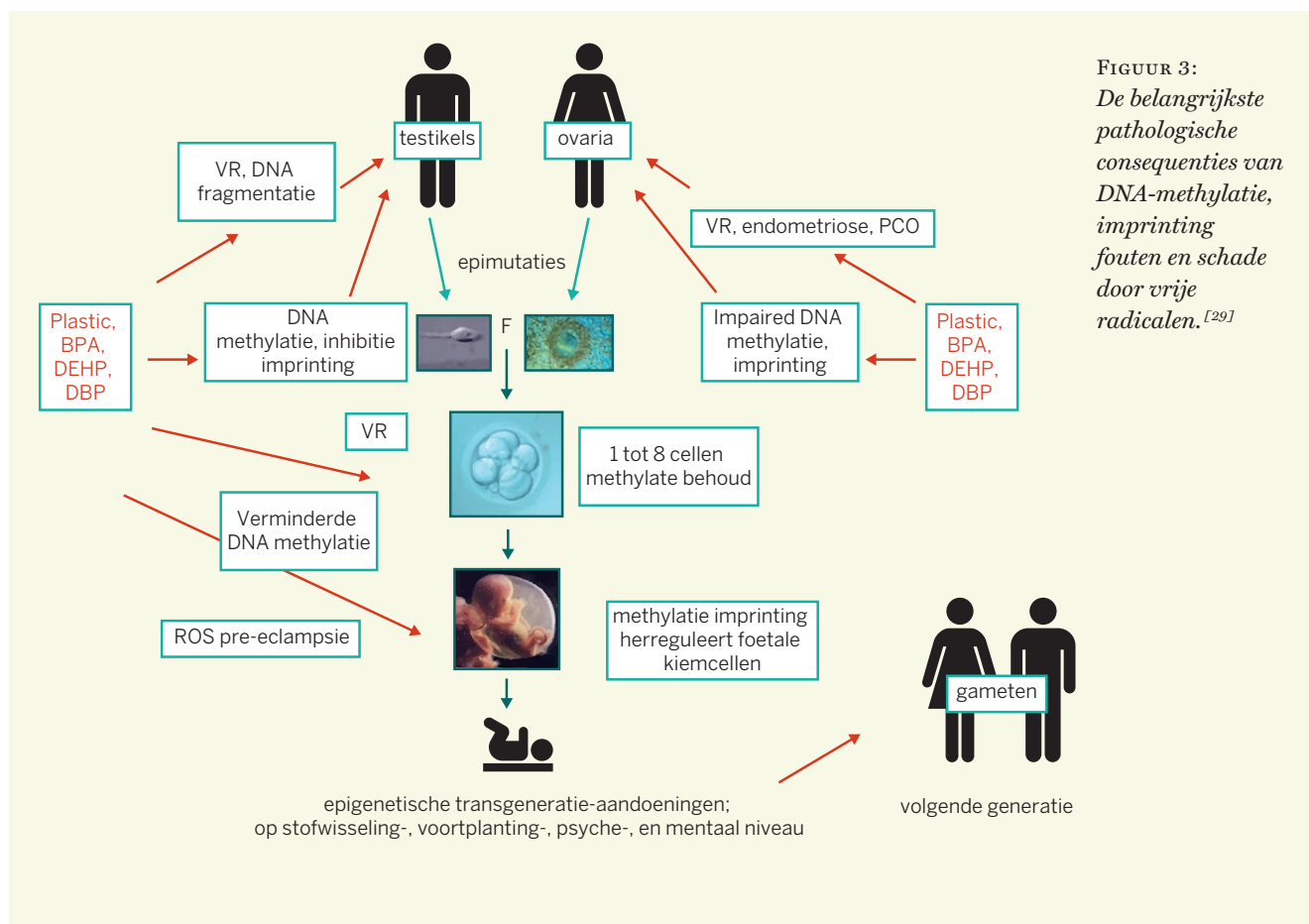
Mogelijke oorzaken van methylatieproblemen en een verhoogd homocysteïne zijn: EDC's, stress en chronische tekorten. De meeste EDC's of hormoonverstoorders (*ftalaten, bisfenol A, herbiciden, pesticiden, DES hormoon*) hebben een versturende werking op de methylatieprocessen. Zo induceert het DES hormoon remming van het catechol-O-methyltransferase enzym (*COMT enzym*). Dit enzym voegt een methylgroep aan catecholamine toe zodat adrenaline en noradrenaline moeilijker afbreken.^[19] Dit kan op zijn beurt oestrogeenstapeling veroorzaken.^[20]

De aanmaak van adrenaline gebeurt door methylatie van noradrenaline. Bij chronische stress ontstaat uitputting van B12 en foliumzuur, meer oestrogene pathologie (door insulinepieken)^[21] en infertiliteit.^[22]

Het 'one carbon metabolism' wordt beïnvloed door de vitamines B6, foliumzuur en B12. Suppletie met deze vitamines kan de verhoogde concentratie van homocysteïne en SAH (*S-Adenosyl-L-homocysteïne*) reduceren. Maar ook zink en glutathion hebben een positieve invloed op het homocysteïne gehalte en de vruchtbaarheid, doordat deze stoffen eveneens de 'one carbon cyclus' positief beïnvloeden.^[23,24]

'DNA-methylatie is essentieel voor de normale ontwikkeling'

‘Ook daar kunnen methyl donors zoals foliumzuur en B12 ingezet worden’



FIGUUR 3:
De belangrijkste pathologische consequenties van DNA-methylatie, imprinting fouten en schade door vrije radicalen.^[29]

Het wordt steeds duidelijker dat IVF en ICSI ondersteund kunnen worden door gebruik te maken van kwalitatief betere eicellen en spermatozoiden. Dit kan door voedingsfactoren positief worden beïnvloed.^[25] Ook de diverse farmaca die gebruikt worden in IVF hebben invloed op de methylatie problematiek en embryokwaliteit.^[26] Ook daar kunnen methyl donors zoals foliumzuur en B12 ingezet worden.

En tenslotte: bij IVF en ICSI wordt bijna alleen rekening gehouden met de levensvatbaarheid van het embryo. De groei van het embryo is echter volledig afhankelijk van de hormonale situatie en de kwaliteit van het baarmoederslijmvlies. Ook voor de kwaliteit van het baarmoederslijmvlies kunnen voedingssupplementen worden ingezet.^[27,28]

Het is meer dan tijd dat IVF en ICSI niet meer worden gezien als een louter technische aangelegenheid, maar dat men het grote belang van de omgevingsfactoren erkent. Immers: bijna alle storende factoren zijn van epigenetische aard. Natuurlijke stoffen zullen daar in de toekomst een sleutelrol spelen.

Het is schitterend dat men de kinderwens van onvruchtbare koppels kan inlossen dankzij IVF of ICSI. Laat de wetenschappelijke vooruitgang dan nu inzetten op meer zekerheid op gezonde kinderen.

www.pures.be

Mogelijke belangenverstrengeling: Gabriel Devriendt verzorgt de productontwikkeling voor NutriPhyt en geeft lezingen en verzorgt onafhankelijk onderzoek via zijn R&D firma, Pures.

BRONVERMELDING

- Bergh T, Ericson A, Hillensjö T, Nygren KG, Wennerholm UB. *Deliveries and children born after in-vitro fertilisation in Sweden 1982-95: a retrospective cohort study.* Lancet 1999;354:1579-1585.
- Moll AC, et al. *Incidence of retinoblastoma in children born after in-vitro fertilisation, uses the case-control approach.* Lancet 2003;361:309-310.
- Edirisinghe W, Murch A, Junk S, Yovich J. *Cytogenetic abnormalities of unfertilized oocytes generated from in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a double-blind study.* Hum Reprod. 1997;12:2784-2791.
- Ocal P, et al. *The association between homocysteine in the follicular fluid with embryo quality and pregnancy rate in assisted reproductive techniques.* J Assist Reprod Genet. 2012;29(4):299-304.
- Santos MA, Kujik EW, Macklon NS. *The impact of ovarian stimulation for IVF on the developing embryo.* Reproduction 2010;139(1):23-34.

De volledige bronvermelding van dit artikel vindt u op www.orthofyto.com bij het desbetreffende artikel.