

XI & I

CONGRESO NACIONAL & INTERNACIONAL DE TECNOLOGÍA APLICADA A CIENCIAS DE LA SALUD

"GENERACIÓN DE NUEVAS TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO"

10-12, JUNIO 2021

APLICACIONES GENÓMICAS EN TRATAMIENTOS REPRODUCTIVOS: ESTUDIO DE MUTACIONES.

M. Reguera Cabezas.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. ESPAÑA.
Pfra. Asociada Escuela Ciencias de la Salud, Mompia



MYT2021-014

INTRODUCCIÓN:

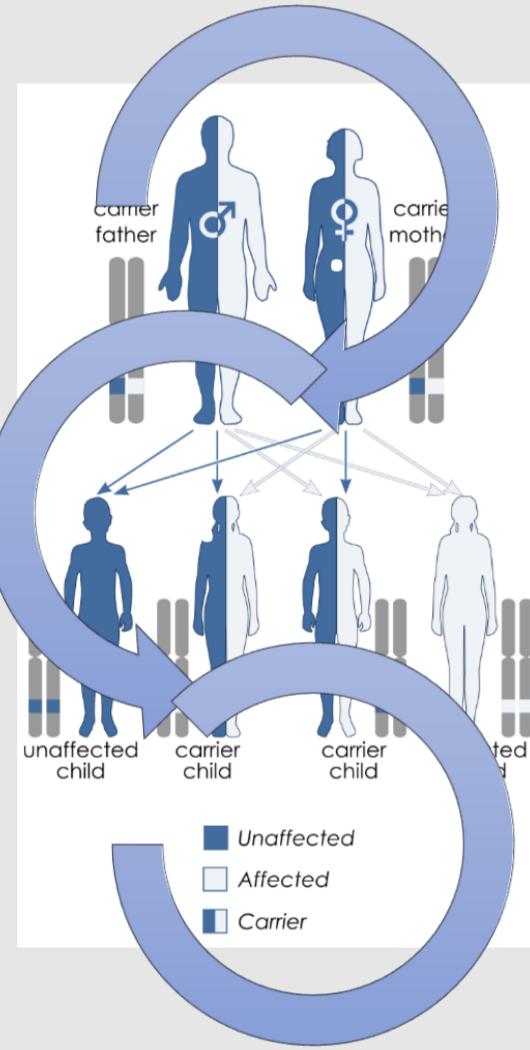
La reproducción humana asistida se está transformando de modo vertiginoso, de la mano de la genómica y de los nuevos avances en detección de mutaciones recesivas de alta prevalencia. En la actualidad en un elevado porcentaje de mujeres y parejas deben recurrir a éstas técnicas, incluso en algunos casos se vuelve imprescindible la contribución de donantes. El cribado genético de mutaciones, se define como la detección del estado de portador de una mutación de un individuo siendo su nivel riesgo inicial como el del resto de la población, para una determinada enfermedad, sin antecedentes personales o familiares de la misma.

Objetivo: analizar algunos aspectos relacionados con los últimos avances tecnológicos que permiten detectar mutaciones para enfermedades recesivas, abriendo la posibilidad de realizar una comparación genética (*matching*) de los paneles entre ambos miembros de la pareja para conocer y reducir los riesgos de enfermedades transmisibles a la descendencia. Identificando, a su vez, los límites técnicos y legales de este recurso, la obligatoriedad o no de su utilización, así como la intervención de la autonomía del paciente.

MOTIVACIÓN DEL ESTUDIO DE MUTACIONES

Más de 1300 enfermedades hereditarias son recesivas (autosómicas o ligadas al cromosoma X).

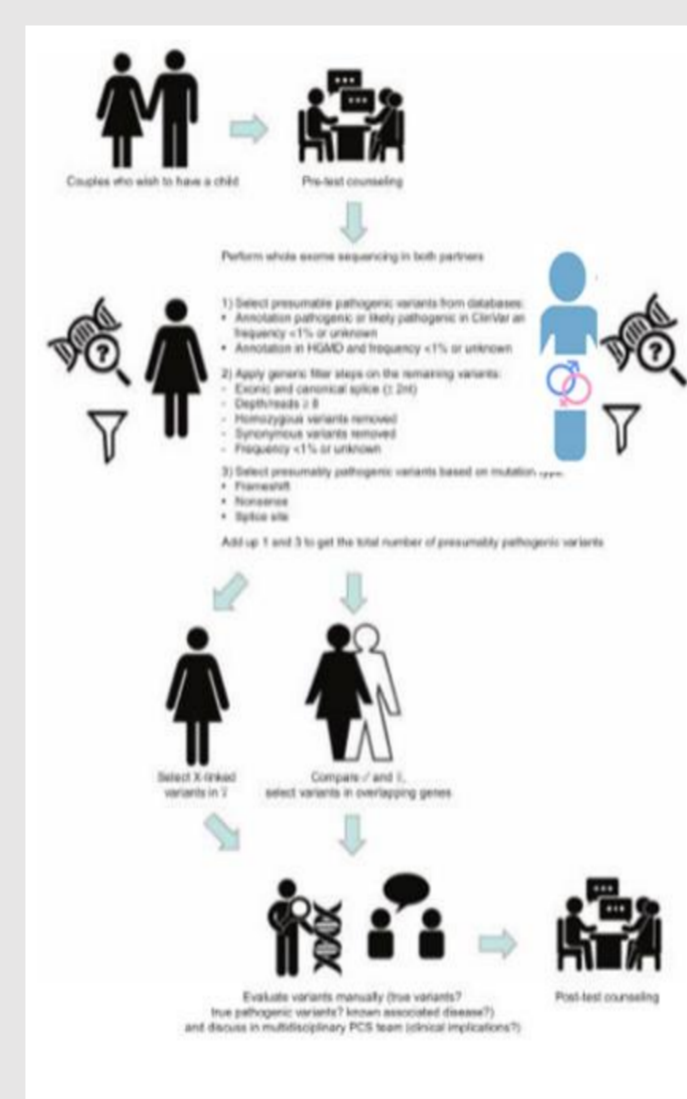
1-2 de cada 100 parejas, poseen riesgos de tener un hijo afecto de una enfermedad genética recesiva



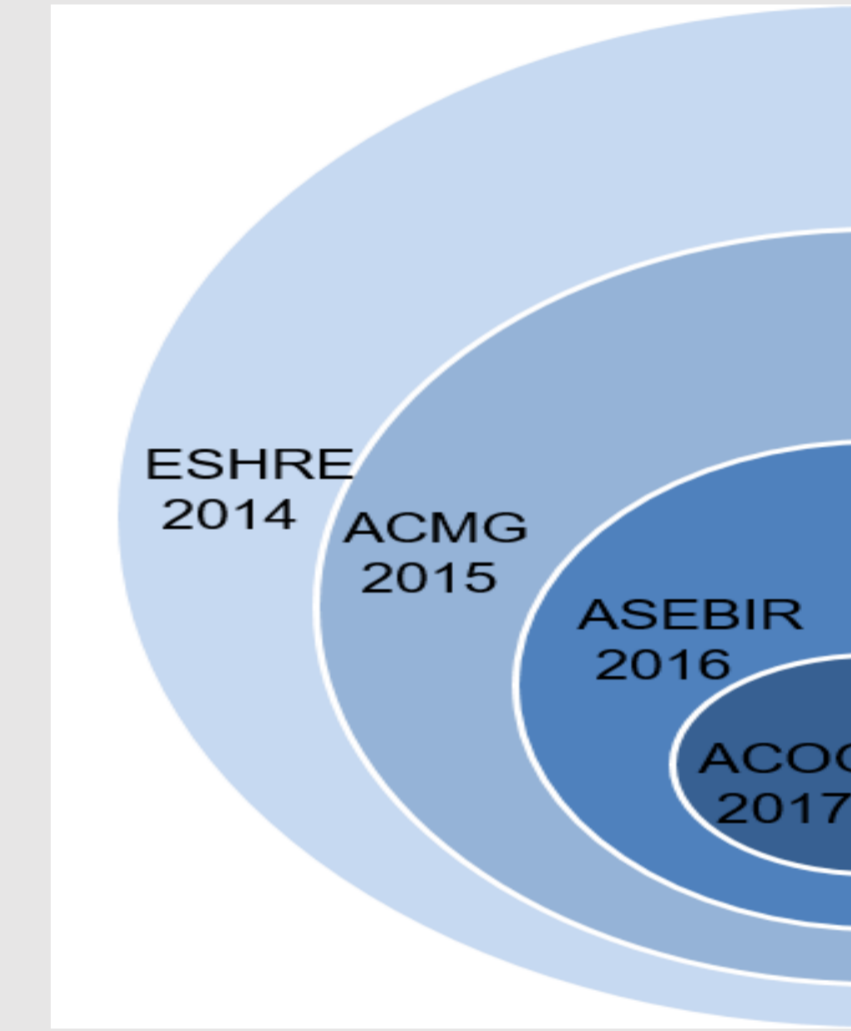
Estas producen aprox. el 20% de los fallecimientos infantiles y el 10% de enfermedades crónicas etapa pediátrica

Lazarin et al (2013). *Genet Med* 15(3): 178-186

PROCESO DEL ESTUDIO DE MUTACIONES EN PACIENTES Y DONANTES



POSICIONAMIENTOS DE SOCIEDADES CIENTÍFICAS



- Sí: Tecnológicamente posible
- Sí: Prevención enfermedades graves
- Sí: Informando a D y R
- Sí: Consejo Genético

LIMITACIONES DEL ESTUDIO DE MUTACIONES

- No permiten identificaciones de algunos tipos de mutaciones como: grandes deleciones, duplicaciones, inversiones.
- No identifica cambios en la ploidía, disocias, mosaicismos, cambios epigenéticos, mutaciones línea germinal y anomalías cromosómicas.
- Excluye mutaciones en DNA mitocondrial, variantes en DNA no codificante, pseudogenes, exones de expansión de trinucleótidos (excepto FMR1) y genes con coberturas parciales.
- Regiones homopolimérica, y regiones de alta complejidad tampoco pueden ser secuenciadas.
- No incluyen genes asociados a predisposición de tumores (oncogenes).
- No incluyen enfermedades multifactoriales
- La fiabilidad del método también puede verse afectada, por DNA exógeno, en pacientes con transfusiones sanguíneas o trasplantes de médula ósea. Así como a una obtención insuficiente del número de secuencias amplificadas (*allele drop out*) para una región.

PLANTEAMIENTOS:

- ACEPTAMOS LOS RIESGOS INHERENTES A LA REPRODUCCIÓN HUMANA, ASISTIDA O NO, SOBRE LOS QUE NO ES POSIBLE EXCLUIR COMPLETAMENTE.
- ¿ LLEGARÁ A SER MÁS SEGURA LA REPRODUCCIÓN MEDIANTE TRHA QUE LA NATURAL?
- ¿ LOS TEST GENÉTICOS PUEDEN SUPONER UN CAMBIO SOCIAL EN LA PLANIFICACIÓN DE LA REPRODUCCIÓN?
- ¿LOS PANELES DE ESTUDIO DE MUTACIONES, ESTÁN ACTUALMENTE PLANTEADOS DESDE LA FACILIDAD TECNOLÓGICA, O DESDE LAS INDICACIONES MÉDICAS?

CONCLUSIONES:

- El cribado de mutaciones patológicas en los tratamientos de reproducción humana asistida, persigue proporcionar una mayor atención y seguridad a la transmisión genética de enfermedades a la descendencia.
- La principal finalidad es conseguir una reproducción segura, conforme el estado actual de la ciencia.
- Su aplicación esta indicada en tratamientos con gametos propios, y especialmente recomendada si se requiere el uso de gametos donados.
- De acuerdo con las recomendaciones de las diferentes sociedades científicas, la realización de una prueba genética debe darse en un contexto que garantice un adecuado asesoramiento genético antes y después del estudio.
- Las pruebas genéticas disponibles, no evitan, ni predicen las mutaciones *de novo*.
- Los trabajos publicados hasta la actualidad, avalarían el *matching* genético como la herramienta para evitar la coincidencia de dos mutaciones en un mismo gen, y así reducir el riesgo de afectación, si bien en el momento actual ninguna normativa exige la realización de los mismos.
- Consideración del cribado desde la perspectiva del requisito ético, pudiendo considerarse una medida proporcional y razonable para reducir los riesgos de la futura descendencia

Bibliografía

Abuli A, Boada M, Rodríguez-Santiago B, Coroleu B, Veiga A, Armengol L, et al. NGS- based assay for the identification of individuals carrying recessive genetic mutations in reproductive medicine. *Huma Mutat*.2016;37(6):516-23.ACOG Committee opinion nº 690. Carrier screening in the age genomic medicine. *OBstet Gynecol*. 2017; 129(3):e35-e40.
ASEBIR. Posicionamiento sobre los estudios genéticos de cribado de enfermedades recesivas en los programas de donación, 2016.
Dondorp W, De Wert G, Pennings G, Shenfield F, Devoroy P, Tarlatzis B, et al ESHRE Task Force on Ethics and Law 21: Genetics Screening of gamete donors:ethical issues. *HUm Reprod*. 2014;29(7):1353-54.
GAOZ, Waggoner D, Stephens M, Ober C, Przeworski M, AN estimate of the average number of recessive lethal mutations carried by humans. *Genetics*. 2015;1994 (4):1243-54
Harper JC et al. The end of the donor anonymity: how genetic testing is likely to drive anonymous gamete donation out of business. *Hum Reprod*. 2016, April12.Doi:10.1093/humrep/dew065.
Martin J Asan, Yi Y, Alberola T, Rodríguez-iglesias B, Jimenez-almazan J, et al Comprehensive carrier genetic test usin nGSin infertile couples wishing to conceive through assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2015;104(5):1286-93
Reguera M. Estudios de portadores de mutaciones recesivas: avances científico-técnicos al servicio de la seguridad reproductiva. *Capit2. Intervención en Contextos Clínicos y de la Salud. Volumen II.ASUNIVEP*,2018. pp19-26
Vendrell X. El cribado genético de portadores de enfermedades hereditarias, Unidad de Genética Reproductiva. *Sistemas Genómicos*. Paterna (Valencia), España. Edición, nov2017. Volumen 34 - Nº 4. ISSN 1695-3703