

El futuro de la genética en Reproducción Asistida



Joaquín Rueda.

Predecir el futuro, es decir, anunciar algo que ha de suceder, es complicado desde el punto de vista científico pues existe el peligro de caer en la futurología. Pero en reproducción humana asistida y, en especial, en genética reproductiva, la investigación se incorpora rápidamente a la clínica, de modo que no es aventurado intentar analizar algunos de estos aspectos.

Aunque en los laboratorios de genética reproductiva sea necesario seguir utilizando tecnología “antigua”, por ejemplo, la citogenética clásica como método de elección para identificar pacientes con alteraciones cromosómicas equilibradas, la incorporación, en los últimos años, de las técnicas de secuenciación masiva (NGS) ha supuesto un salto cualitativo decisivo en la práctica clínica rutinaria. La posibilidad de estudiar el exoma y el genoma permite que el diagnóstico genético se encamine hacia la conocida hoy como “medicina de precisión”, término algo erróneo, pues parece indicar que hasta ahora la medicina era “imprecisa”. El nuevo enfoque utiliza el genotipo de un paciente para adaptar el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de forma individualizada, mejorando la eficacia y disminuyendo los efectos secundarios.

En este contexto, las unidades de reproducción trabajan, de modo conjunto con las de genética clínica para conseguir el objetivo común: ayudar a las personas a tener un bebé sano en casa.

Vamos a repasar, brevemente, los hitos en los que la genética reproductiva se va a desarrollar en los próximos años, teniendo en cuenta que, en nuestro campo, el futuro se confunde con el presente:

Mejora en el diagnóstico de la infertilidad de origen genético. La infertilidad, que afecta al 15% de la población en edad reproductiva, es una enfermedad compleja, la mayor parte de las ocasiones multifactorial y en el 20-30% de casos, idiopática. Los estudios de asociación, conocidos por su acrónimo, en inglés, GWAS (Genome-Wide Association), relacionan variantes genéticas a enfermedades complejas. En la actualidad, la utilidad clínica es limitada, pues estamos en fases iniciales de recogida masiva de información a partir de plataformas públicas y privadas de secuenciación masiva, pero servirán para afinar mucho los diagnósticos en las parejas, disminuyendo los casos de origen no identificado, así como tratamientos far-

macológicos personalizados y el ajuste de dosis y fármacos para la estimulación hormonal.

Estudios de progenitores mediante exoma para evitar enfermedades genéticas en la descendencia. El 11% de las hospitalizaciones pediátricas y el 30% de las muertes infantiles se deben a enfermedades genéticas, que en el 90% de los casos carecen de historia familiar previa por tratarse, la mayor parte de ocasiones, de enfermedades de herencia recesiva o ligada al cromosoma X. Se estima que el 2-3% de las parejas están en riesgo de tener un hijo afectado de una enfermedad hereditaria grave. Este es el riesgo natural que se tiene, también, cuando se utilizan donantes de gametos sin estudios previos. En los últimos años, nos hemos familiarizado con los estudios de enfermedades recesivas, que se van a extender a todas las personas que quieran tener un hijo, de modo natural o con técnicas de reproducción asistida, y se realizarán mediante el estudio completo del exoma, lo que permitirá disminuir, de modo muy importante, el riesgo de alteración genética en la descendencia.

Test genético preimplantación para trastornos poligénicos (PGT-P). Robert Edwards, en 1996, predijo el análisis de embriones para enfermedades poligénicas, lo que entonces parecía ciencia ficción. Pues bien, tras el PGT-A, el PGT-SR y el PGT-M, tendremos disponible el PGT-P, test genético preimplantación para trastornos Poligénicos, que utilizará versiones mejoradas de lo que conocemos ya como PRS (Polygenic Risk Score) y que es la estimación del riesgo de desarrollar una enfermedad poligénica comparando el genotipo del paciente (léase, en este caso, embrión) con datos poblacionales obtenidos de estudios GWAS.

Test genético preimplantación no invasivo (niPGT). Ya se trata de una realidad en nuestra actividad clínica. Durante el desarrollo embrionario, en la placa de cultivo, el embrión libera DNA al medio, que se recoge y se puede analizar mediante técnicas de NGS. Este procedimiento evita el potencial daño al embrión cuando se realiza una biopsia, no necesita de entrenamiento previo para ésta y reduce el coste del estudio. El nivel de concordancia entre PGT y niPGT es alto y se trabaja, actualmente, en la eliminación de la contaminación por DNA materno y la reducción del medio del cultivo necesario, así como en conocer el efecto del mosaicismo. Sin duda es un futuro ya muy cercano en el estudio rutinario de los embriones preimplantacionales.

Selección embrionaria mediante inteligencia artificial (PGT_{ai}). La inteligencia artificial aplicada a la reproducción asistida establecerá algoritmos basados en “machine learning” que utilizan imágenes del embrión y datos genéticos del mismo para poder predecir su ploidía o capacidad de implantación.

Edición genómica de embriones. Desde que Francis Mójica estableció las bases del sistema CRISPR-Cas9 de edición genómica, es posible corregir alteraciones genéticas en células germinales y somáticas, en este caso embrionarias, y se ha utilizado en embriones humanos, con algunos resultados conocidos y polémicos, existiendo recomendaciones de cautela por parte de organismos internacionales hasta tener mayor seguridad biológica. Serán técnicas que van a permitir la curación de enfermedades genéticas y el incremento del número de embriones para transferir.

La mayor parte de los temas que hemos revisado someramente, y otros que se podrían incluir en este comentario, sin duda facilitarán el objetivo de hijo sano en casa que comentábamos al principio, pero no estarán exentos de necesarios debates bioéticos y decisiones sociales para llevarlos a cabo. Hay algunas publicaciones recientes que pulsan la opinión de los pacientes sobre alguna de estas técnicas y, en general, son favorables siempre que las mismas sean seguras, con efectos secundarios escasos y tasas de éxito probadas.

Por último, hemos de poner de manifiesto que, al crecer el número de opciones reproductivas que nos facilita la incorporación de nuevas tecnologías a la práctica clínica, se complica la decisión de los pacientes, haciéndose cada vez más necesario un asesoramiento genético reproductivo adecuado.