

genetic diagnosis as a reproductive option for hereditary breast and ovarian cancer. *Hum Reprod* 2007; 22:1573-1577.

Quinn G, Vadaparampil S, Wilson C et al. Attitudes of high-risk women toward

preimplantation genetic diagnosis. *Fertil Steril* 2008; 91:2361-2368.

Rodriguez A, Fabregat A, Rabanal A et al. Transparencia no siempre es sinónimo de honestidad. *Rev Asoc Est Biol Rep* 2010; 15:31.

Staton AD, Kurian AW, Cobb K et al. Cancer risk reduction and reproductive concerns in female BRCA ½ mutation carriers. *Fam Cancer* 2008; 7:179-186.

## **DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL PARA ENFERMEDADES DE APARICIÓN TARDÍA**

Mireia Florensa  
IVI-Barcelona

La corea (o enfermedad) de Huntington fue descrita por primera vez por George Huntington en 1872 en su artículo "On Chorea" donde subrayaba el carácter hereditario de la enfermedad, la tendencia a la locura y al suicidio y su manifestación en la etapa adulta del individuo. Tras casi 140 años de ciencia, estos descubrimientos se han podido redefinir y hoy en día sabemos que se trata de una enfermedad con herencia autosómica dominante que pertenece a la familia de las enfermedades causadas por la expansión de secuencias repetidas de tripletes de nucleótidos. Al igual que la corea de Huntington, se han descrito otras enfermedades de aparición tardía entre las que destacan la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar, el insomnio familiar fatal o la enfermedad de Alzheimer de aparición precoz. Todas ellas son fatales, tienen una penetrancia completa y son de herencia autosómica dominante con lo que existe un riesgo teórico del 50 por ciento de transmisión de la enfermedad a la descendencia. Se trata de enfermedades neurodegenerativas muy severas en las que se sitúa la aparición de los primeros síntomas entre los 20 y los 50 años de edad y para las que, por el momento, no existe cura.

Para los individuos portadores de una mutación responsable de una de estas enfermedades que deseen evitar su transmisión a su descendencia, el diagnóstico genético preimplantacional (DGP) se presenta como una alternativa muy válida al diagnóstico prenatal. El DGP obligará a muchos pacientes sin problemas de fertilidad a someterse a un ciclo de Fecundación in vitro

(FIV), con los riesgos y esfuerzos que ello supone, pero evitará la necesidad de interrumpir el embarazo en caso de que el feto sea portador de la mutación. Debido también a su carácter neurodegenerativo irreversible, muchos pacientes con parientes afectados de alguna enfermedad de aparición tardía optan por no conocer su estatus genético pero siguen queriendo asegurarse de que la mutación (en el caso de que la portasen) no es transmitida a sus descendientes. Para estos casos, existen dos modalidades de DGP: el DGP por exclusión y el DGP con no-revelación. El DGP por exclusión consiste en la selección (mediante marcadores familiares) de embriones libres de cualquier alelo proveniente del abuelo/a afecto. De esta manera, ni los pacientes, ni los profesionales encargados de dicho análisis, ni nadie del personal de la clínica de FIV puede conocer el estatus genético del paciente, evitando así cualquier revelación al respecto. El mayor inconveniente de este método es que el 50 por ciento de embriones diagnosticados como afectados (por ser portadores de un alelo proveniente del abuelo) serán en realidad sanos (Sermón et al., 2002; Moutou et al., 2004).

Por otro lado, el DGP con no-revelación consiste en la evaluación del estatus genético del individuo y la realización de un ciclo de FIV, con o sin DGP según el resultado de la evaluación, sin que éste sea revelado al paciente. Este método conlleva complicaciones logísticas puesto que, para evitar cualquier suspicacia, los pacientes no serán informados de ningún aspecto

relacionado con el ciclo de FIV; no recibirán información del número de ovocitos obtenido, del número de embriones obtenido tras fecundación, de los embriones biopsiados ni de los transferidos o congelados. Aparte de los problemas inherentes al no poder revelar el resultado del test y la información del ciclo de FIV, a menudo los profesionales se verán forzados a simular una transferencia embrionaria porque no existen embriones sanos para transferir o porque, aunque éstos no hayan sido analizados, ninguno de ellos ha llegado al estadio de blastocisto. En estos casos, para evitar levantar sospechas por parte del paciente, es de vital importancia que el mínimo necesario de personas implicadas en el proceso de FIV sea informado del estatus genético del paciente (Braude et al., 1998). En nuestro país, el grupo de interés de genética y reproducción de ASEBIR ha elaborado un documento al respecto donde se evalúa la mejor aproximación a la hora de abordar estos casos.

Al igual que en el caso de las mutaciones relacionadas con la predisposición al cáncer, la selección de embriones libres de mutaciones relacionadas con una enfermedad de aparición tardía ha originado un largo debate ético. Los defensores del uso del DGP genético para dichos fines enfatizan el carácter grave de estas enfermedades. Éstos argumentan que el hecho de que tiendan a desarrollarse en etapa adulta es irrelevante en relación al uso del DGP y que, habiendo los recursos para evitarlo, sería perverso evitar que las parejas que lo desearan pudieran hacer

uso de dichos recursos (Robertson, 2003). Para los detractores de dicha práctica, el DGP solamente debería ser usado para seleccionar contra enfermedades que pongan en peligro el embarazo o el recién nacido en su etapa de vida más temprana. Además, estos autores consideran éticamente inaceptable asistir al nacimiento de niños en casos en los que muy probablemente uno de los progenitores tendrá una esperanza de vida reducida (Towner y Loewy, 2002; Noble, 2008).

Para ello es de vital importancia que la decisión de realizar un ciclo de DGP para estas enfermedades vaya acompañada siempre de un consejo genético donde se evalúen daños y beneficios adaptados a la particularidad de cada caso. Puesto que muchas de estas enfermedades tienen una penetrancia variable que incluye una edad de aparición y una progresión de la enfermedad variables, el consejo genético debe tener en cuenta no solamente las características de la enfermedad, el estado de dicha enfermedad en el paciente o las posibilidades reproductivas de la pareja, sino también la historia familiar de la enfermedad.

En países como el Reino Unido, el órgano gubernamental que regula el uso del DGP, la Human Fertilisation and

Embryology Authority (HFEA), permite el uso de dicha técnica para la selección de embriones sanos para enfermedades de aparición tardía tras evaluar caso a caso las solicitudes que hacen los mismos pacientes (HFEA, 2008). En España, la ley permite la aplicación del DGP para los casos de enfermedades graves, de aparición precoz y no susceptibles de curación. Para el resto de supuestos, se requiere de una autorización expresa caso a caso por parte de la autoridad sanitaria correspondiente previo informe favorable de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida (CNRHA) (ley 14/2006 sobre técnicas de reproducción humana asistida). Debido a la ambigüedad inherente en los conceptos de gravedad y de precocidad relacionada a las enfermedades de aparición tardía, dichos conceptos están siendo revisados constantemente con el fin de adecuarse lo mejor posible tanto a las necesidades de los pacientes y los profesionales como al marco ético y moral de la aplicación del DGP en estos casos.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Braude P, De Wert G, Evers-Kiebooms G, Pettigrew R and Geraedts J. Non-disclosure preimplantation genetic diagnosis for Huntington disease: practical and ethical dilemmas. *Prenat Diagn* 1998; 18:1422-1427.

Human Fertilisation and Embryology Act 2008. Authority decision on PGD policy. Publicado en 2006 pero accesible online en <http://www.hfea.gov.uk>.

Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida. Artículo 12.2 sección b. Publicado en 2006 en el Boletín Oficial del Estado y accesible online en <http://www.boe.es/boe/dias/2006/05/27/pdfs/A19947-19956.pdf>

Moutou C, Gardes N and Viville S 2004. New tools for preimplantation genetic diagnosis of Huntington's disease and their clinical applications. *EJ Hum Gen* 2004; 12:1007-1014.

Noble R. Pandora's box: ethics of PGD for inherited risk of late-onset diseases. *Reprod Biomed Online* 2008; 17 Suppl 3:55-60.

Robertson JA. Extending preimplantation genetic diagnosis: the ethical debate. *Hum Reprod* 2003;18:465-471.

Sermon K, De Rijcke M, Lissens W, De Vos A, Platteau P, Bonduelle M, Devroey, Van Steirteghem A and Liebaers I. Preimplantation genetic diagnosis for Huntington's disease with exclusion testing. *EJ Hum Gen* 2002;10:591-598.

Towner D y Loewy RS. Ethics of preimplantation diagnosis for a woman destined to develop early-onset Alzheimer disease. *JAMA* 2002; 283:1038-1040.

## **DIAGNÓSTICO PREIMPLANTACIONAL PARA EVITAR LA APARICIÓN TARDÍA DE ENFERMEDADES**

Jorge Cuadros. Clínica FIV Madrid

Recientemente ha nacido el primer niño libre de la mutación BRCA1, que predispone al desarrollo del cáncer de mama, mediante la utilización del diagnóstico genético preimplantacional para la detección de embriones portadores de esta alteración. La autorización de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida y la autoridad competente fue otorgada al caso; es decir, si alguna otra pareja fuera portadora de la misma alteración genética, debería realizar todo el proceso de solicitar una autorización específica para su caso.

Desde algunos círculos, ajenos a la actividad científica, se ha cuestionado esta posibilidad de acceder a las técnicas de diagnóstico para identificar los embriones portadores de la mutación, que podrían dar lugar a niños con una alta probabilidad de desarrollar la enfermedad. El cuestionamiento se debe al hecho de que no es seguro que se desarrolle la enfermedad, sino sólo una probabilidad. El trabajo de los responsables de dar los permisos, y de allí la necesidad de la autorización caso a caso, es determinar si la probabilidad de que la enfermedad

ocurra es más o menos alta, en función por ejemplo de la historia familiar.

Efectivamente, podría ser válido realizar un planteamiento ético, desde que la selección de los embriones portadores de la mutación podría segregar embriones que nunca desarrollarían la enfermedad. Pero esto es válido desde un punto de vista teórico. La realidad, al menos en los casos que ya han sido autorizados, es que la probabilidad de desarrollo de un cáncer de mama es muy elevada. Por lo tanto, la pregunta sería ¿es ético tener la posibilidad de evitar una enfermedad grave, como el cáncer, y no hacerlo?