

**EDITORIAL****Perspectivas del Diagnóstico Genético Pre-implantación (DGP)**

El diagnóstico genético preimplantacional (DGP) fue introducido en 1990 (1) para el diagnóstico de trastornos genéticos ligados fundamentalmente a los cromosomas sexuales y supuso un avance tremendo en las indicaciones de las técnicas de reproducción asistida (TRA), pues permitía esquivar enfermedades hereditarias y que las mujeres se vieran forzadas a decidir sobre la interrupción del embarazo cuando los resultados de una evaluación prenatal mostraran algún tipo de anomalía.

La aparición de sondas de ADN fluorescentes (FISH) para distintos cromosomas, ha hecho que poco a poco sea mayor el número de ellos que pueden ser analizados en una sola blastómera, existiendo métodos experimentales todavía que son incluso capaces de realizar un cariotipaje completo del embrión. Sin embargo, en la mayoría de casos, son aproximadamente 8 cromosomas los que se analizan, lo que en definitiva representa un tercio de los deseables.

Paralelamente, las técnicas de amplificación de ADN mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y las posibilidades de localizar mutaciones específicas causantes de enfermedades monogénicas, han desarrollado enormemente el DGP encaminado a despistar las enfermedades hereditarias, pero con la tremenda ventaja de poder detectar específicamente embriones enfermos, sin tener que desechar aquellos que potencialmente podrían serlo simplemente por su sexo. Son innumerables las enfermedades monogénicas que pueden beneficiarse de la PCR y con ello el diagnóstico mediante FISH de las enfermedades hereditarias monogénicas ha quedado prácticamente obsoleto.

El uso del DGP con FISH, lejos de desaparecer, se ha incrementado y baste ver las últimas publicaciones que muestran que el diagnóstico de aneuploidías representa entre el 50 y 70% de los casos (2,3), para darnos cuenta de que el FISH se ha convertido en un instrumento adicional de las TRA y hoy en día su mayor indicación es el despistaje de aneuploidías.

Este concepto fue introducido en 1995 por Munné y cols (4), quienes señalaron una alta incidencia de aneuploidías embrionarias a causa de la edad materna, que podían ser evitadas, al menos parcialmente, mediante el FISH de las blastómeras. Posteriormente, otros grupos ampliaron las indicaciones a los casos de fallo repetido de implantación (5), aborto de repetición de causa inexplicada (6), o la esterilidad masculina severa (7).

Paralelamente al desarrollo de estos conceptos, existe un consenso mundial en disminuir la incidencia de las gestaciones múltiples, y más aún las multifetales por razones obvias. Este sentir lo recoge ya nuestra Ley de Reproducción Asistida, que limita el número de embriones a transferir a un máximo de tres.

Otro problema adicional derivado de la aplicación de las TRA es el acúmulo de embriones criopreservados, de alguna manera "sobrantes", para lo cual nuestra legislación vigente limita el número de ovocitos inseminados a cuatro, no sin una amplia lista de excepciones, afortunadamente.

Estos dos últimos hechos reseñados, hacen que cada vez nos planteemos más seriamente encontrar métodos de selección embrionaria que sean válidos.

dos. En definitiva se trataría de ser capaces de seleccionar mejor el menor número de embriones con la mayor capacidad de implantar. Y es ahí dónde algunos se preguntan si el DGP, tal como está establecido hoy, puede jugar un papel determinante.

La realidad es que no hay duda de que tanto en mujeres mayores de 37 años, en casos de fallo repetido de implantación, o en abortadoras de repetición, la incidencia de embriones aneuploides es mayor que en la población general, pero también es cierto que no existen publicaciones prospectivas bien diseñadas que avalen que en las mujeres de edad avanzada, o en las parejas con fallo repetido de TRA el DGP con FISH mejore las tasas de embarazo (8); de lo único que hay evidencia es que disminuyen los abortos y que muchas parejas tendrán todos los embriones anormales. La experiencia con los casos de semen muy patológico es aún corta, pero tampoco hay una tremenda correlación entre la calidad seminal y las aneuploidías embrionarias. Todas estas vivencias clínicas hacen sospechar fuertemente la existencia afortunada de mecanismos de selección naturales y por ello no se puede indicar esta tecnología como método de selección embrionaria a nivel general.

Igualmente, el DGP mediante FISH en parejas con aborto de repetición debe ser considerado como un método diagnóstico-terapéutico (6, 9). Ofrecerlo como terapia sería un error, pues las posibilidades de gestación espontánea a término, incluso en mujeres con 5 abortos anteriores, son las mismas que la TRA. Sin embargo, en el 27% de las parejas afectas de este problema todos los embriones presentan anomalías; además, la posibilidad de que esto se repita en otros ciclos es alta (9), lo que puede servir como elemento de discusión y consejo formidables para una pareja.

Aunque su utilidad como método de selección embrionaria no esté establecida, no existe duda, sin embargo, de que se trata de una metodología que poco a poco debe introducirse en los laboratorios de TRA que se precien. Esta aseveración está basada en el convencimiento de que los métodos de análisis cromosómico mejorarán y el espectro de cromosomas estudiados será mayor y más barato, pero también en que vamos a asistir a un fenómeno con la PCR semejante a lo que ha acontecido con el FISH. En otras palabras, ya se han descrito genes que su expresión es importante para el desarrollo embrionario (10). Existen grupos trabajando con microarrays y analizando más de 15,000 genes que se expresan a la alta y a la baja durante las distintas etapas del desarrollo preimplantacional. Con todo ello, no nos debe extrañar que en pocos años aparezca un grupo de genes que, si bien no de forma inequívoca porque un proceso tan importante para la persistencia de la especie como el desarrollo embrionario tiene que estar controlado por múltiples genes, sí nos den una idea de la capacidad de implantación embrionaria.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Handyside AH, Kontogiani EH, Ardí K, Winston RML.: Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature* 1990; 344: 768-70.
2. ESHRE.: preimplantation genetic diagnosis consortium. *Hum Reprod* 2002; 17: 233-46
3. Verlinsky Y, Cohen J, Munné S, et al.: Over a decade of experience with preimplantation genetic diagnosis: a multicenter report. *Fertil Steril* 2004; 82: 292-4
4. Munne S, Alikani M, Tomkin G, Grifo J, Cohen J.: Embryo morphology, developmental rates, and maternal age are correlated with chromosome abnormalities. *Fertil Steril*. 1995; 64:382-91.

5. Gianaroli L, Magli MC, Ferraretti AP, Fiorentino A, Garrisi J, Munne S.: Preimplantation genetic diagnosis increases the implantation rate in human in vitro fertilization by avoiding the transfer of chromosomally abnormal embryos. *Fertil Steril.* 1997; 68:1128-31.

6. Pellicer A, Rubio C, Vidal F, Minguez Y, Gimenez C, Egozcue J, Remohi J, Simon C.: In vitro fertilization plus preimplantation genetic diagnosis in patients with recurrent miscarriage: an analysis of chromosome abnormalities in human preimplantation embryos. *Fertil Steril.* 1999; 71:1033-9.

7. Gianaroli L, Munne S, Magli MC, Ferraretti AP.: Preimplantation genetic diagnosis of aneuploidy and male infertility. *Int J Androl.* 1997; 20 Suppl 3:31-4.

8. Staessen C, Platteau P, Van Assche E, Michiels A, Tournaye H, Camus M, Devroey P, Liebaers I, Van Steirteghem A.: Comparison of blastocyst transfer with or without preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in couples with advanced maternal age: a prospective randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2004; 19:2849-58

9. Rubio C, Simon C, Vidal F, Rodrigo L, Pehlivan T, Remohi J, Pellicer A.: Chromosomal abnormalities and embryo development in recurrent miscarriage couples. *Hum Reprod.* 2003; 18:182-8.

10. Tong ZB, Bondy CA, Zhou J, Nelson LM.: A human homologue of mouse *Mater*, a maternal effect gene essential for early embryonic development. *Hum Reprod.* 2002; 17:903-11.

**Dr. Antonio Pellicer**

Catedrático de Obstetricia y Ginecología. Universidad de Valencia  
Director del Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI)