

Trabajos comentados por expertos

Comentado por la Dra Alicia Pené

Comprehensive molecular cytogenetic analysis of the human blastocyst stage

E Fragouli, M Lenzi, R Ross, M Katz-Jaffe, WB Schoolcraft, D Wells

Human Reproduction 208;23(11):2596-2608.

DEBATE-CONTINUED

What next for preimplantation genetic screening? A clinician's perspective

Kayhan Yakin, Bulent Urman

Human Reproduction 208;23(8):1686-1690.

Reproducción 2010;25:99-100

Los avances en las técnicas de fecundación in vitro y genética molecular, con la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la hibridación in situ fluorescente (FISH), permitieron desarrollar el Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP) como forma más precoz de diagnóstico prenatal. La aplicación de esta técnica es de gran importancia en medicina reproductiva, debido a la frecuente asociación entre la esterilidad e infertilidad y los factores genéticos.

Recientemente la evolución de esta tecnología ha permitido la incorporación del tamizaje o screening genético de preimplantación, conocido como PGS.

Esta técnica se aplica prioritariamente en una población de pacientes con riesgo aumentado de generar embriones aneuploides, identificando los cromosomas más frecuentemente involucrados en abortos tempranos, y se aplica en mujeres con edad materna avanzada, en parejas con abortos recurrentes y parejas con fallas repetidas de implantación en los programas de FIV-ICSI.

Se ha estudiado mucho la alta incidencia de anomalías cromosómicas en ovocitos humanos y en embriones en estadio preimplantatorio, y su incremento altamente significativo con el avance de la edad materna. También el estudio genético

del material de legrado en abortos espontáneos de primer trimestre de gestación indica que un 70% de estas pérdidas son aneuploides, enfatizando la alta incidencia y letalidad de este problema en humanos.

Estudios de FISH realizados en laboratorios de todo el mundo confirmaron la alta frecuencia de aneuploidía y mosaicismo en embriones humanos. Pero recién con el advenimiento de la hibridación genómica comparativa (CGH) que se basa en la amplificación de todo el genoma y no sólo de algunos cromosomas, es que se pudo dar más información sobre la constitución genética de estos embriones.

Aunque mucho se sabe sobre la tasa de aneuploidía en ovocitos, en embriones en estadio de clivaje y en fetos de primer trimestre, el status cromosómico del embrión durante el estadio de blastocisto ha sido escasamente investigado. Recientemente, con la llegada a los laboratorios de los medios secuenciales y a las condiciones de cultivo con bajo nivel de oxígeno, se ha logrado el cultivo hasta blastocisto con mayor eficiencia, permitiendo la investigación en embriones en este estadio.

Los pocos trabajos reportados sobre este tema se basaron en el análisis por FISH de un peque-

Trabajos argentinos publicados en el exterior

ño número de blastocistos derivados de embriones subóptimos, concluyendo que la frecuencia de aneuploidía y la proporción de células en mosaico diploide/aneuploide en blastocistos está disminuida comparada con embriones en estadio de clivaje.

En el trabajo publicado por Fragouli y col, "Comprehensive molecular cytogenetic analysis of the human blastocyst stage", se realiza el estudio de 158 blastocistos de buena calidad analizando por CGH las células biopsiadas del trofoectodermo (TE).

Se detectó una tasa de aneuploidía de 38.8%. Estudios previos por CGH en embriones de día 3 mostraron un 51% de aneuploidía en las células analizadas. Esto indica una pérdida gradual de embriones aneuploides entre los días 3 y 5. En este estudio se observa también que la mayoría de las aneuploidías que sobreviven llegando al estado de blastocisto son aquellas de origen meiótico.

Se observa además que la frecuencia de aberraciones cromosómicas múltiples aumenta drásticamente con el aumento de la edad materna comparado con trisomías simples, indicando que aunque se alcance el estadio de blastocisto las mujeres mayores tienen un riesgo elevado de portar uno o más errores cromosómicos si se los compara con embriones de mujeres más jóvenes.

En este estudio se observa además que una minoría de los embriones diagnosticados como aneuploides en día 3 son capaces de formar blastocistos euploides, indicando un crecimiento pre-

ferencial de las células euploides en embriones que contienen una mezcla de células normales y anormales (mosaicos).

Concluyen este estudio avalando el PGS usando CGH en estadio de blastocisto.

Este screening no es apropiado para pacientes con un desarrollo embrionario *in-vitro* pobre, pero presenta ventajas:

Comparado con el PGS convencional en día 3, en estadio de blastocisto se analizan 5-10 células sin dañar al embrión.

La transferencia preferencial de blastocistos cromosómicamente normales podría aumentar significativamente las tasas de implantación y embarazo/embrión transferido.

Se disminuiría también la tasa de múltiples facilitando la transferencia de un único embrión.

Pero aunque el PGS se practica ampliamente en todo el mundo, en una técnica que no ha sido sujeta a una validación científica rigurosa, y se han reportado trabajos dudando de la eficacia, sobre todo cuando se la usa en pacientes con edad materna avanzada, que es una de las poblaciones target para el PGS.

En el trabajo publicado en Human Reproduction en junio de 2008: "DEBATE-CONTINUED. What next for preimplantation genetic screening? A clinician's perspective", se genera la necesidad de reconsiderar el PGS y evaluar si debe ser ofrecido a nuestras pacientes en ausencia de evidencia que testifique sobre su seguridad y eficacia.