

Nota informativa sobre Diagnóstico Genético Preimplantacional y Diagnóstico Prenatal en anemia de Fanconi.

1.- Diagnóstico preimplantacional (DGP):

¿ Qué es el DGP ?:

Es el diagnóstico de una enfermedad genética a partir de una o unas pocas células de un embrión inmaduro (en estadio de unas 8 células) antes de su implantación en el útero materno.

El DGP tiene como objetivo, por tanto, realizar la implantación en el útero materno de los embriones que han sido seleccionados genéticamente. Además de diagnosticarse en el embrión la presencia o ausencia de las mutaciones responsables de una determinada enfermedad genética (tal como la anemia de Fanconi), se pueden conocer las características de histocompatibilidad del mismo. Esto permite predecir si un determinado embrión generará un individuo sano y si además sus células (como las de la sangre del cordón umbilical), se podrán utilizar para transplantar a un hermano enfermo.

El DGP está considerado un método experimental, en el cual se recomienda a realización de diagnósticos prenatales confirmatorios.

¿ Qué pasos requiere el DPI ?:

1.- CARACTERIZACIÓN DE LAS MUTACIONES PATOGÉNICAS:

Es decir, conocer las mutaciones, paterna y materna, responsables de la enfermedad de un familiar enfermo (normalmente un hermano enfermo). Asimismo, se requiere determinar las huellas genéticas que estén asociadas a esas mutaciones. Esto supone que antes de poder realizar el DPI es necesario tomar una muestra de sangre del familiar enfermo, y de sus padres, para intentar caracterizar las mutaciones responsables de la enfermedad. La búsqueda de esas mutaciones puede llevar muchos meses de trabajo, y no siempre resulta concluyente.

2.- FERTILIZACIÓN IN VITRO:

2.1. Recolección de óvulos: La mujer es tratada con hormonas que favorecen la ovulación. En el caso de que la inducción sea correcta, los óvulos son aspirados mediante una sonda, estando la mujer sometida a una ligera sedación.

2.2. Fertilización y cultivo de los óvulos fecundados: Los óvulos son inseminados con el semen paterno, y cultivados in vitro durante 3 días en condiciones controladas hasta que se desarrolla el blastómero (embrión de 4-8 células).

3.- ANÁLISIS GENÉTICO DEL EMBRIÓN:

Al blastómero se le extrae una célula para la realización de los análisis genéticos pertinentes, En el caso de familias que deseen tener un hijo sano, que además sea donante de células (como la sangre del cordón umbilical), para un hermano con anemia de Fanconi, las pruebas genéticas a realizar con esa única célula son dobles: Por una parte se debe confirmar que el embrión no porta las mutaciones paterna y/o materna responsables de la enfermedad (probabilidad: $3/4$). Por otra parte, se debe determinar si el embrión será histocompatible con el hermano enfermo (probabilidad: $1/4$). Por tanto la probabilidad de que un embrión sea sano e histocompatible con un hermano enfermo será de $3/16$, es decir, aproximadamente 1 de cada 5 embriones cumplirá ambos requisitos.

Este análisis debe ser realizado en un período inferior a 2 días, que es el período durante el cual el embrión puede mantenerse in vitro.

4.- TRANSFERENCIA E IMPLANTACIÓN DEL EMBRIÓN:

Con un catéter, los embriones seleccionados (2-3), son transferidos al útero materno. Durante este tiempo la paciente prosigue un tratamiento con progesterona.

A los 10-12 días de la transferencia, se investiga si el embarazo es positivo. Si es así, se proseguirá el tratamiento con progesterona. Los embriones no transferidos podrán ser congelados y transferidos en ciclos sucesivos.

La probabilidad de que tenga éxito cada implantación es limitada, ya que no habrá siempre suficientes óvulos o embriones para analizar, no todos los óvulos fecundados crecerán bien, algunos embriones pueden dañarse al extraer material, no todos los embriones serán aptos para transferir al útero, no todos los embriones sanos se van a implantar correctamente en el útero, etc...

El trasplante a partir de las células de la sangre del cordón umbilical del recién nacido:

La sangre del cordón umbilical contiene un número pequeño, pero suficiente de células madre para realizar un trasplante hematológico. En la actualidad numerosos trasplantes, especialmente pediátricos, se realizan a partir de bancos de sangre de cordón umbilical donados generosamente por madres gestantes. A igualdad de características, los trasplantes realizados a partir de donantes no emparentados suelen presentar mas problemas de rechazo, en comparación a trasplantes realizados a partir de donantes emparentados. Por ello, el trasplante realizado a partir de las células de la sangre de cordón umbilical de un hermano seleccionado genéticamente supone un menor riesgo de rechazo; aunque no nulo.

Afortunadamente, la eficacia de los trasplantes realizados a partir de donantes no emparentados (incluida la sangre de cordón umbilical), está aumentando notablemente en estos años. Por ello, una proporción importante de los especialistas del trasplante no ve justificada la realización de un procedimiento como el DGP – considerado muy experimental, muy costoso, y con muy baja probabilidad de embarazo – principalmente en aquellos casos en los que existe un donante histocompatible no emparentado.

Aspectos legales:

La Ley 35 de 1988 y su Reforma 45/2003 sobre Técnicas de reproducción asistida indica que tales técnicas tienen como objetivo fundamental la actuación médica ante la esterilidad humana. Admite que esas técnicas también podrán utilizarse para la prevención o el tratamiento de enfermedades de origen genético o hereditario.

Experiencia previa:

El primer caso descrito sobre el nacimiento de un niño sano e histocompatible con un hermano enfermo de anemia de Fanconi (familia Nash), se realizó en Chicago por el *Reproductive Genetics Intitute*, empresa privada líder mundial en reproducción asistida y diagnóstico preimplantacional. Debido a la baja posibilidad de que los embriones sean sanos e histocompatibles, para que se consiga un embarazo lo mas probable es que la mujer tenga que ser sometida a repetidos ciclos de tratamiento hormonal y de implantación del embrión seleccionado. En el caso de la familia Nash, tuvieron que hacer 5 ciclos hasta conseguir el embarazo deseado, proceso que duró cerca de 5 años. El coste de cada ciclo en Chicago es de aproximadamente 15.000-20.000 dólares.

En este caso, fue posible transplantar a la niña enferma las células de la sangre del cordón umbilical de su hermano, que fue seleccionado genéticamente de entre 41 embriones generados y 7 embriones transferidos. Otras familias que han pretendido realizar la misma práctica han experimentado resultados de diferente tipo.

2.- Diagnóstico prenatal:

Consiste en analizar genéticamente el feto durante el proceso de gestación, con el objetivo de interrumpir el embarazo si el feto está afecto de anemia de Fanconi y así asegurarse de no tener un (otro) hijo enfermo.

En el caso de la anemia de Fanconi, hay dos posibilidades.

2.1. Si **no** se conoce la mutación responsable de la enfermedad de un familiar enfermo :

- Se obtiene una muestra del feto, preferiblemente vellosidades coriónicas (a las 10-12 semanas de embarazo), o, alternativamente líquido amniótico (16-18 semanas).
- Se realiza el test de fragilidad cromosómica ante DEB (laboratorio Dra. Arleen Auerbach en Nueva York), o el ensayo de ciclo celular (laboratorio del Dr. Detlev Schindler en Alemania).
- Si es posible una muestra de material fetal se procesará en España para adquirir experiencia.

2.2. Si se conoce la mutación responsable de la enfermedad de un familiar enfermo :

- Se obtiene una muestra del feto, preferiblemente vellosidades coriónicas (a las 10-12 semanas de embarazo), o, alternativamente líquido amniótico (16-18 semanas).
- Se analiza la mutación en el laboratorio pertinente (laboratorio del Dr. G. Pals, Ámsterdam; o en el laboratorio del Dr. Detlev Schindler en Alemania).
- Paralelamente se realiza el test de fragilidad cromosómica ante DEB (laboratorio Dra. Arleen Auerbach en Nueva York), o el ensayo de ciclo celular (laboratorio del Dr. Detlev Schindler en Alemania).
- Si es posible una muestra se procesará en España para adquirir experiencia.

La probabilidad de que el feto a analizar sea sano es de un 75%. Una vez nacido el hijo sano, la probabilidad de que además sea histocompatible con el hermano afecto es del 25% (1 de cada 4).

Red Nacional Para la Anemia de Fanconi : <http://www.redfanconi.net/>

Asociación Española de Anemia de Fanconi : <http://www.asoc-anemiafanconi.es/>