

CARRIER SCREENING

Dra. A. Sánchez
Servei de BGM
Hospital Clínic

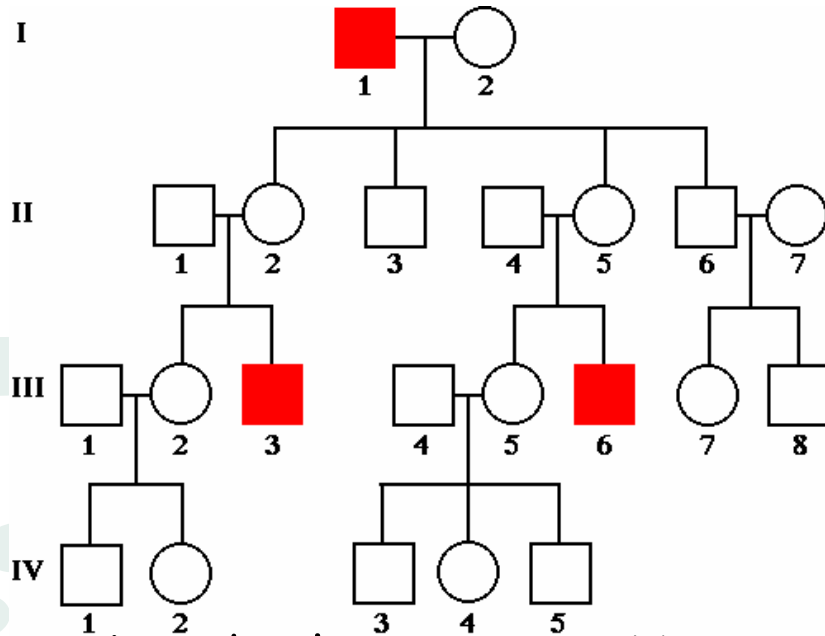
8è Congrés Català d'Obstetrícia i Ginecologia

- La reproducción humana es un proceso muy complejo y dificultoso
- La tasa de concepción media en la población de probada fertilidad oscila alrededor del 20% por ciclo ovulatorio
- Las cifras de prevalencia de esterilidad oscilan entre el 10%-15%
- Las Técnicas de Reproducción Asistida Humana surgen con el objetivo principal de maximizar las posibilidades de fertilización y de embarazo viable en las parejas con problemas de fertilidad
- Más de tres millones de personas en el mundo recurren a la fecundación in vitro para su reproducción
- La intervención del donante de célula germinal en la reproducción asistida está en aumento

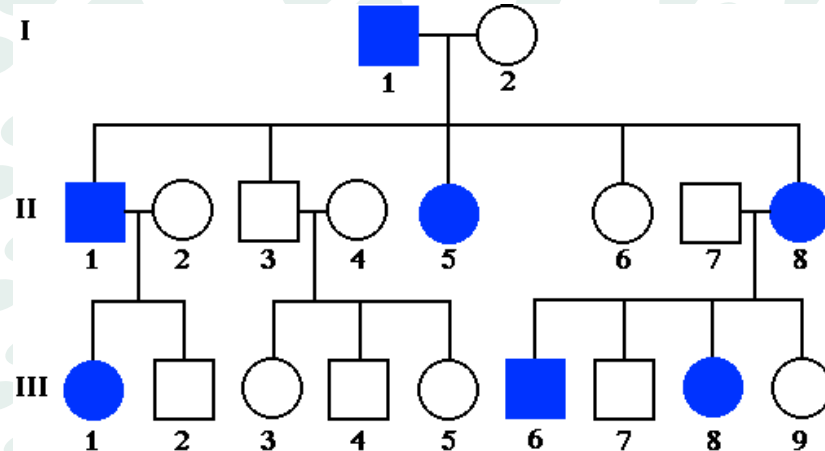
Caracterizadas más de 3.500

- **Enfermedades monogénicas**
 - **Autosómicas dominantes**
 - **Autosómicas recesivas**
 - **Ligadas al cromosoma X**
 - **Enfermedades multifactoriales**
 - **Anomalías cromosómicas**
 - **Enfermedades de origen mitocondrial**
 - **Enfermedades de etiología desconocida que parecen agruparse en familias**
- Parcialmente
abordables con el
carrier screening

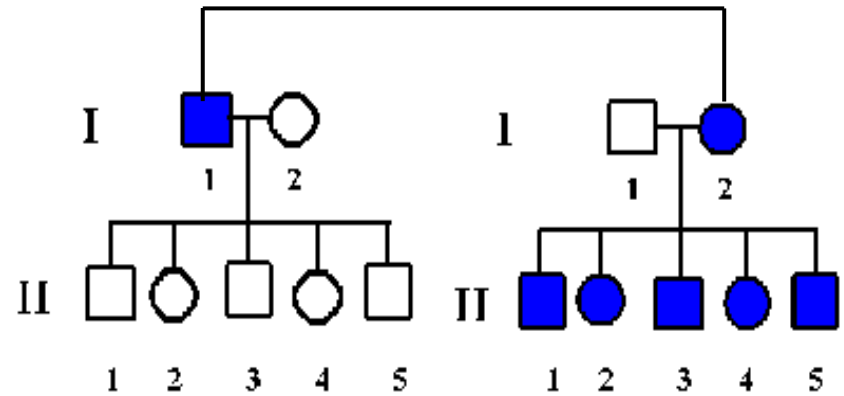
TIPOS DE HERENCIA



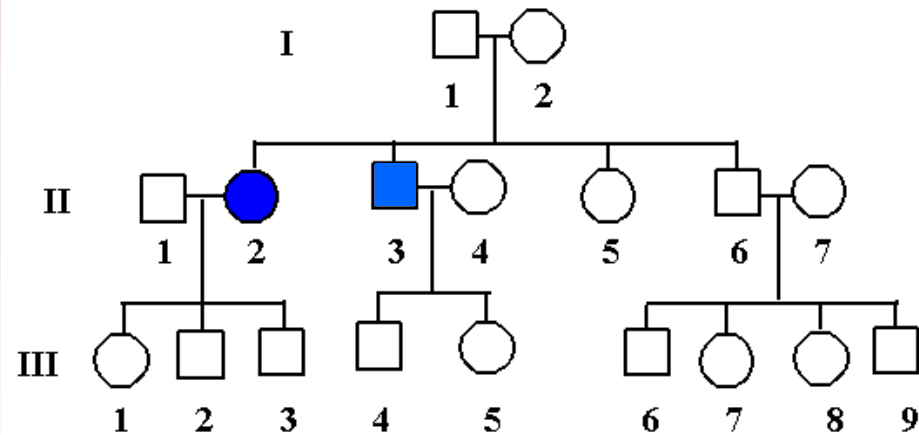
Ligada al cromosoma X



AD

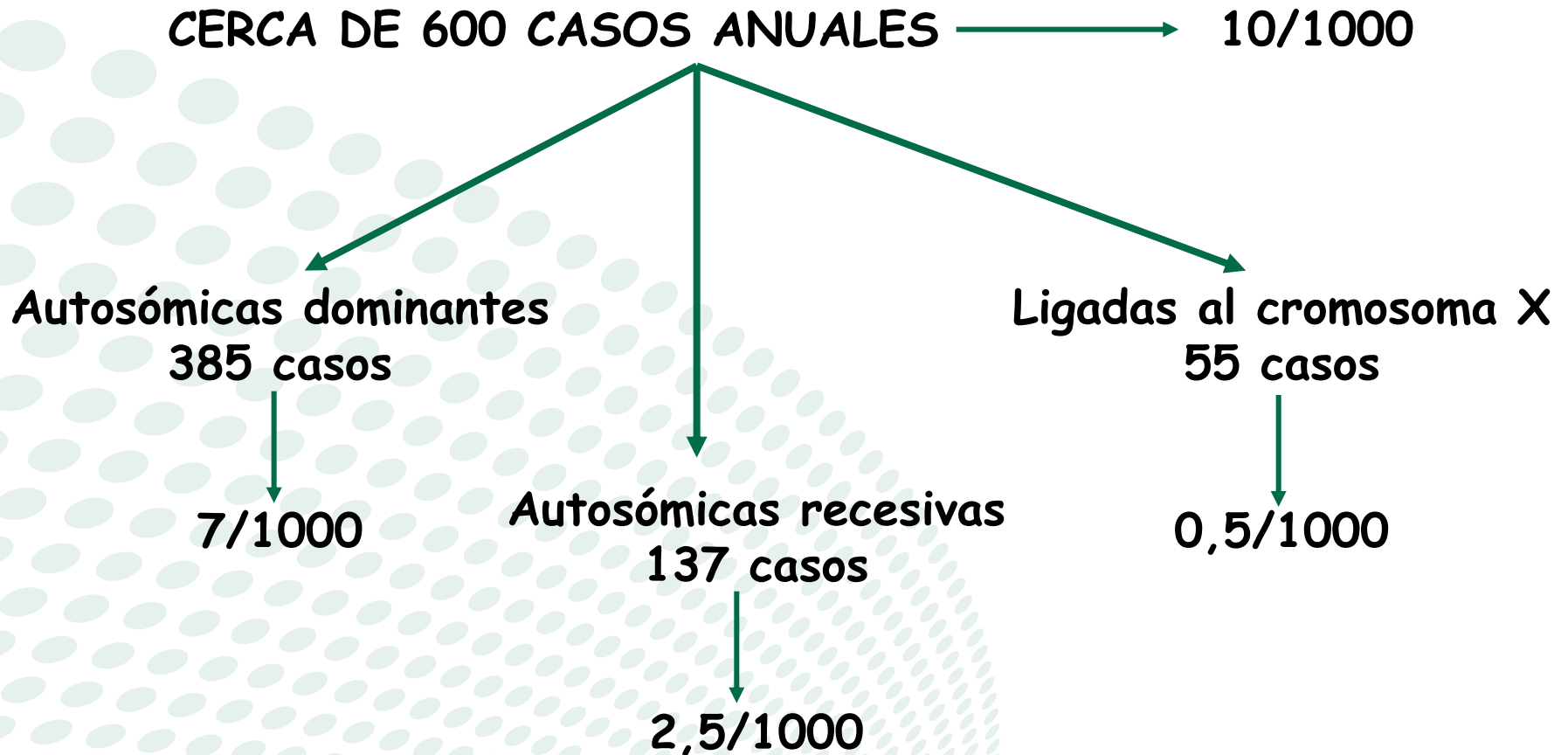


Mitochondrial



AR

INCIDENCIA DE LAS ENFERMEDADES MENDELIANAS



CRIBADO Vs DIAGNÓSTICO DE PORTADORES DE ENFERMEDADES DE ORIGEN GENÉTICO

- Cribado: detección del estado de portador en un individuo que previamente tenía los riesgos de la población general para una determinada enfermedad.
- Diagnóstico de portador: detección del estado de portador en un individuo que previamente tenía un riesgo superior al de la población general para una determinada enfermedad.

- **Historia clínica de los progenitores/donante, descartando:**
 - **Enfermedades mendelianas**
 - **Malformaciones mayores**
 - **Enfermedades familiares graves con componente genético**
 - **Reorganizaciones cromosómicas**
- **Historia familiar de los progenitores/donante descartando:**
 - **Antecedentes familiares de los cuatro supuestos anteriores**
- **Estudios genéticos:**
 - **Cariotipo: No siempre exigido**
 - **Hemoglobinopatías**
 - **Fibrosis Quística**
 - **FRAXA en mujeres**

Tiene como objetivo potenciar la autonomía reproductiva y la toma de decisiones informadas

Por qué

- Tecnológicamente es posible:
 - ✓ NGS
 - ✓ Microarray
- Intereses comerciales
 - ✓ Incremento de estudios: límite
 - ✓ Incremento de costes
- Implicación Médico-legal
 - ✓ Desconocimiento del alcance diagnóstico
 - ✓ Responsabilidad

CRIBADO DE PORTADORES DE ENFERMEDADES DE ORIGEN GENÉTICO



Tiene como objetivo potenciar la autonomía reproductiva y la toma de decisiones informadas

Cómo

Programas de salud

↓
En poblaciones seleccionadas

Individual

Dónde

En el
contexto de
un servicio
de Genética

Cuándo

Durante la gestación

Antes de la gestación

↑
Menos presión

CRIBADO DE PORTADORES DE ENFERMEDADES DE ORIGEN GENÉTICO

Principios básicos que debe de cumplir

Prevenir importantes problemas de salud

Enfermedad frecuente

La enfermedad de origen genético es poco frecuente

Enfermedad grave

Algunas no dan lugar a un fenotipo grave

Conocer su valor predictivo

Sencillo

Seguro

Preciso

Mutaciones con variable penetrancia y/o expresión variable

"Más no siempre es mejor"

Principios éticos

- **Beneficencia:** proporcionar una reproducción segura y de calidad
- **No maleficencia:** evitar el daño incluyendo todas las partes implicadas en la reproducción:
 - Receptor: la ampliación del cribado comportará la disminución del número de donantes:
 - Exclusión de donantes con bajos riesgos
 - Disminución del flujo de donantes por miedo a las consecuencias
 - Producto de la gestación: evitar el daño para el futuro hijo con medidas proporcionadas y razonables
 - Donante: la implicación de los resultados en su familia con:
 - Daño psicológico
 - Riesgo de discriminación o estigmatización

Principios éticos

- **Autonomía:** Ambos miembros implicados en la reproducción deben de ser informados de:
 - La naturaleza del proceso
 - Del propósito del mismo
 - De las consecuencias

“los riesgos se reducen nunca se eliminan”
- **Justicia:** La ampliación del cribado para conseguir una reproducción segura no es en sí mismo injusto, pero:
 - Debe existir evidencia probada
 - No deben existir intereses comerciales

“El médico tiene el deber de proporcionar salud a precios razonables”

QUÉ IMPLICA

- Someter al cribado a ambos miembros de la pareja
 - Ante un miembro de la pareja portador de una enfermedad, al otro miembro de la pareja se le debería de secuenciar el gen problema

Incremento de costes

Mayor implicación del asesor genético

- En el caso de donantes: no se rechazarían heterocigotos se combinarían con el receptor adecuado genéticamente

Dificultad del receptor para aceptar un donante portador

CONTROVERSIA

➤ Se estudian muchos defectos génicos pero la gran mayoría sumamente infrecuentes en nuestra población

➤ Faltan algunas mutaciones que sí son frecuentes pero que representan dificultades tecnológicas: ataxia de Friedreich

➤ Son pocas las enfermedades en que se cubra todo el gen, sólo mutaciones prevalentes

➤ Algún estado heterocigoto implica riesgos: cáncer

➤ Algunos estados premutados confieren riesgos de enfermedades neurodegenerativas de presentación tardía

No se inicia por necesidad clínica sino por facilidad tecnológica

Tranquilidad relativa

Diagnósticos predictivos

CONSEJO GENÉTICO

El diagnóstico predictivo y presintomático son probablemente los procesos más complicados



Requerimientos

- Un asesoramiento pre-test muy exhaustivo llevado a cabo por profesionales experimentados
- Una evaluación psicológica: no todos los individuos están preparados para asumir estos resultados
- Un consentimiento informado explícito para este tipo de enfermedades
- Garantía de un seguimiento clínico del proceso diagnosticado

➤ **Necesidad de una información precisa:**

- Finalidad del cribado
- Limitaciones
- Consecuencias psicológicas

➤ **Asegurar con los resultados:**

- Confidencialidad
- Privacidad

La revelación de información puede tener consecuencias con respecto a compañías de seguros o de empleo

➤ **El cribado se debe de llevar a cabo por profesionales con experiencia en consejo genético:**

- Los conocimientos de Genética son escasos en la clase médica en general
- Se pueden cometer errores en la evaluación de riesgos
- Fundamental información oral y escrita pre y posttest

Necesidad de asesores genéticos

Partimos del hecho de que la reproducción humana conlleva un riesgo que no es posible excluir completamente

PROS

- Se analizarán más enfermedades
- Las parejas/donantes estarán mejor asesoradas
- Disminuirá ligeramente la incidencia de enfermedades recesivas y ligadas al X

CONTRAS

- No conocemos la repercusión de todas las variantes halladas por NGS
- No siempre podemos predecir el fenotipo de las diferentes mutaciones
- No evitamos las enfermedades debidas a mutación espontánea
- No disminuimos sensiblemente los riesgos
- Creamos incertidumbre



Se genera falsa tranquilidad

DEBE DE SER MÁS SEGURA LA REPRODUCCIÓN ASISTIDA QUE LA NATURAL?

NO: se aceptan los riesgos inherentes a la reproducción humana

Seguiríamos el protocolo preconcepcional propio de cada población

Los riesgos se mantendrían siempre igual en cada gestación

SI: al dar un soporte técnico se debe de asegurar en lo razonablemente posible el éxito del proceso

En el caso de donantes de célula germinal es posible el cambio de donante

Los riesgos variarían en cada gestación

CRIBADO DE PORTADORES DE ENFERMEDADES DE ORIGEN GENÉTICO

CONCLUSIONES

- La ampliación del cribado se debe de hacer de forma razonable incluyendo en él las **enfermedades más frecuentes en nuestra población**
- Los **paneles actuales** están planteados desde el punto de vista de **facilidad técnica** no de indicación clínica
- Es peligrosa la falsa tranquilidad que puede proporcionar este cribado ya que los **riesgos** disminuyen para un reducido número de enfermedades pero **no se eliminan**
- No podemos olvidar las **mutaciones de novo** en las enfermedades autosómicas dominantes, que son las más frecuentes, estas **no quedan** en absoluto **cubiertas**
- No se deberían de **incluir enfermedades con bajo impacto clínico** ni aquellas mutaciones para las que no podemos predecir un fenotipo
- Se debe de potenciar la figura del **asesor genético** ya que este tipo de estudios llevarán a situaciones de conflicto
- Se deberá de hacer una **labor educativa** en nuestra población para la **aceptación de un donante heterocigoto**. De no ser así disminuirá de forma significativa el número de donantes



GRACIAS