

Trabajo de investigación.

Diagnóstico Genético Preimplantacional Aplicaciones y Controversias.

Brenda Wanda Fernandez.

Cita:

Brenda Wanda Fernandez (2017). *Diagnóstico Genético Preimplantacional Aplicaciones y Controversias*. Trabajo de investigación.

Dirección estable: <https://www.aacademica.org/brenda.wanda.fernandez/2>

ARK: <https://n2t.net/ark:/13683/prmH/3Bz>

Acta Académica es un proyecto académico sin fines de lucro enmarcado en la iniciativa de acceso abierto. Acta Académica fue creado para facilitar a investigadores de todo el mundo el compartir su producción académica. Para crear un perfil gratuitamente o acceder a otros trabajos visite: <https://www.aacademica.org>.

DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL

Autora: Brenda Wanda Fernandez (Estudiante Tecnico Superior en Análisis Clínicos)

Co-autora: Prof. Silvina Adriana Pérez

Instituto de Formación Técnica Superior N°10 Dr. Ramón Carrillo

Nota de Autor

Autora: Brenda Wanda Fernandez

Co-autora: Prof. Silvina Adriana Pérez

Noviembre 2017

IFTS N°10. Av. Entre Rios757 C.A.B.A

Contacto: fernandezbw@gmail.com

Contenido

RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	4
OBJETIVO.....	5
MARCO TEORICO.....	6
Tratamientos de Fecundación Asistida	6
Inseminación Artificial (IA).....	6
Fecundación in Vitro.....	7
DGP	9
Procedimiento del DGP.....	11
Análisis del material genético	13
Dogma central de la Biología molecular.....	13
Replicación.....	14
Errores en la Replicación	16
Transcripción.....	16
Traducción.....	17
Código Genético.....	18
Mutaciones por Sustitución, Delección o Inserción	20

DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL

Genes y Cromosomas.....	22
Leyes de Mendel	23
Tipos de enfermedades genéticas.....	25
Técnicas de laboratorio para analizar el material genético de los embriones	30
Costos del DGP	35
Legislaciones y controversias del DGP.....	36
Cómo se legisla el DGP en diferentes países	36
Aspectos bioéticos.....	40
Religión	41
Datos estadísticos sobre DGP	43
En España.....	43
Gestaciones conseguidas con DGP según franja etaria.....	43
Pérdidas gestacionales según cada tratamiento de reproducción asistida.....	44
Tipos de DGP realizados en las clínicas Españolas	45
En Estados Unidos	47
Políticas de las clínicas sobre selección de sexo en Estados Unidos	47
Tipos de DGP realizados en clínicas de Estados Unidos.....	49
Encuestas DGP.....	51
Enfermedades monogénicas detectadas por DGP	55
CONCLUSION	61

DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL

BIBLIOGRAFIA.....	63
-------------------	----

Dedicatoria

Dedico este trabajo a quienes me apoyaron desde siempre y no me dejaron bajar los brazos, a mis familiares y amigos; en especial a mi mamá, cuyo aporte en este trabajo fue muy importante, desde alguna corrección ortográfica hasta aparecer con una taza de café cuando se me cerraban los ojos del sueño.

A los profesores que me crucé en la vida, desde la escuela primaria hasta la universidad, de quienes aprendí no sólo lo académico, sino todo lo que uno puede lograr si se lo propone.

Por ultimo a mi otra mitad que siempre cree en mí.

Diagnóstico Genético Preimplantacional: Aplicaciones y Controversias

RESUMEN

La ciencia ha logrado avances impensados en el campo de la genética, hoy en día se conoce de donde vienen y cómo se transmiten fallas a nivel genético que derivan en patologías de diferentes tipos. Gracias a descubrimientos como el código genético, las leyes Mendel, la epigenética, las actuales investigaciones CRISPR, y por supuesto a una variada gama de análisis que hoy en día se pueden hacer en el laboratorio, podemos saber cómo es una enfermedad genética (los cambios o alteraciones que la caracterizan), si alguien la tiene, si solo es portador e incluso podemos saber que probabilidades hay de que se la transmita a sus hijos.

La fertilización asistida y la fertilización invitro, son técnicas a las que muchas parejas recurren. Pero además hoy en día, la humanidad cuenta con las herramientas, no solo para concebir un bebe cuando no pueden realizarlo de la forma tradicional, sino que también se ha logrado separar embriones “defectuosos” para tener un bebe “sano”, a esta técnica se la conoce como Selección Genética Preimplantacional, que puede realizarse luego de obtener un Diagnóstico Genético Preimplantacional.

Se busca explicar cómo es la técnica, cómo se implementa y en qué casos se puede emplear; además se busca indagar sobre los aspectos bioéticos, buscando entender por qué la legislación sobre DGP puede ser tan diferente según cada país, teniendo en cuenta sus distintas culturas y religiones. A su vez se contemplaran datos estadísticos sobre la implementación de esta técnica en diferentes países; mientras que en Argentina se busca conocer la opinión popular sobre esta técnica que todavía no es muy conocida y actualmente no se encuentra legislada en este país.

ABSTRACT

Science has made advances in the field of genetics, nowadays it is known where they come from and how failures are transmitted at the genetic level that result in pathologies of different types. Thanks to discoveries such as the genetic code, Mendel laws, epigenetics, current CRISPR research, and of course a wide range of analysis that can be done in the laboratory today, we can know what a genetic disease or alterations is like that characterize it), if someone has it, if it is only a carrier and we can even know what probabilities we have of transmitting it to their children.

Fertilization assisted and fertilization invitro, the son of the techniques often resort. But also today, humanity has the tools, not only to conceive a baby when it has not been done in the traditional way, but also has managed to separate the letters "defective" to have a "healthy" baby, a This technique is known as Preimplantation Genetic Selection, which can be done after obtaining a Preimplantation Genetic Diagnosis.

It seeks to explain how the technique is, how it is implemented and what cases can be used; It is also sought to investigate the bioethical aspects, seeking to understand why the legislation on PGD can be so different according to each country, taking into account their different cultures and religions. At the same time, statistical data on the implementation of this technique in different countries will be considered; while in Argentina we seek to know the popular opinion about this technique that is still not well known and is currently not legislated in this country.

OBJETIVO

¿Qué es el diagnóstico genético preimplantacional? haremos referencia entonces al DPG haciendo preferente hincapié en aquellas alteraciones genéticas y/o ligadas a los cromosomas en los embriones antes de poder ser implantados con el objetivo de evitar enfermedades hereditarias a través de diferentes técnicas las cuales serán referenciadas.

¿Son confiables las técnicas utilizadas? ¿Cuáles son útiles para diagnóstico? ¿Son confiables para detectar enfermedades hereditarias?

¿Es realmente útil hacer referencia a DPG? ¿Por qué?

Podemos lograr que nuestros bebés nazcan sanos, o dejar que los hechos se den naturalmente, podemos elegir el sexo del bebé, las características físicas de los niños en el momento que se decide tener un hijo, hoy la ciencia nos permite acceder a distintas posibilidades, pero ¿Es eso éticamente correcto?

¿Hasta qué punto llega la selección genética? Se ponen en juego muchos factores a analizar, ¿qué es lo que realmente queremos? Evitar enfermedades complejas que pueden alterar la calidad de vida del ser humano por nacer, o elegir seres a nuestra imagen o de acuerdo a los cánones físicos que se imponen por distintas razones sociales, ¿qué esperamos? Y ¿qué podemos hacer al respecto? Que nos permite realmente el DPG, ¿realidad o ficción?

MARCO TEORICO

En la actualidad son cada vez más las personas, optan por métodos alternativos a las formas de tener un hijo de manera tradicional. Cada historia tanto individual como de pareja, lleva a los individuos a tomar diferentes decisiones y encarar proyectos de familias, en cualquiera de sus formas, considerando la estructura tradicional de familia que ha ido cambiando con los años. La antigua familia nuclear que contaba con una madre, un padre e hijos de ese matrimonio, se ha ido modificando con el tiempo y hoy existe una gran variedad de tipos de familia, por ejemplo, existen familias monoparentales (un padre o una madre y sus hijos), familias homoparentales (dos madres y sus hijos o dos padres y sus hijos), también con frecuencia encontramos familias compuestas por un padre, que se divorcia y forma una familia reconstruida con otra mujer, que aporta un hijo, y que juntos deciden a su vez tener descendencia. Hay una amplia gama de familias diferentes, y para todas existen maneras de concebir un hijo.

Tratamientos de Fecundación Asistida

Inseminación Artificial (IA)

La IA consiste en colocar en el útero los espermatozoides seleccionados previamente de una muestra, esos espermatozoides pueden ser de la pareja, a eso se lo llama inseminación artificial conyugal (IAC) o también pueden ser de un banco de espermatozoides, a lo que llamamos inseminación artificial de donante (IAD). La principal ventaja de la inseminación artificial es su simpleza, y la calidad del semen es un factor determinante en el resultado final de esta técnica.

Fecundación in Vitro

Un método que lleva tiempo practicándose y sobre el cual solemos tener algún tipo de conocimiento es la fecundación in vitro (FIV). Esta técnica se basa en la extracción de un óvulo de la mujer, al cual se lo fecunda fuera del cuerpo de la madre, “in vitro” en el laboratorio, por lo que a parte se requiere una muestra de semen de donde se obtendrán los espermatozoides que fecundaran a esos óvulos.

Esta técnica ha permitido ser madres/padres a muchas personas que por algún motivo no podían tener hijos de la forma tradicional.

En los Estados Unidos la tasa de bebés nacidos por FIV es de alrededor de un 27,5% con una tasa de embarazo del 33%; estos valores en a las probabilidades de éxito varían mucho en cuanto a la edad de los ovocitos que se utilizan.

Existen dos maneras de realizar la fecundación de los óvulos, en la manera tradicional, se añade una micro gota de semen concentrado en una placa donde se encuentran los óvulos, de esta forma el espermatozoide más apto fecundará al óvulo. La otra manera es realizándolo por ICSI (del inglés intracytoplasmic sperm injection) o inyección intracitoplasmática de espermatozoides, esta técnica consiste justamente en seleccionar el espermatozoide más apto e introducirlo en el óvulo mediante una micro inyección. ICSI suele utilizarse cuando existe algún factor masculino de esterilidad, ya sea por baja concentración de espermatozoides en el esperma o por problemas de movilidad de los espermatozoides. (Figura 1)

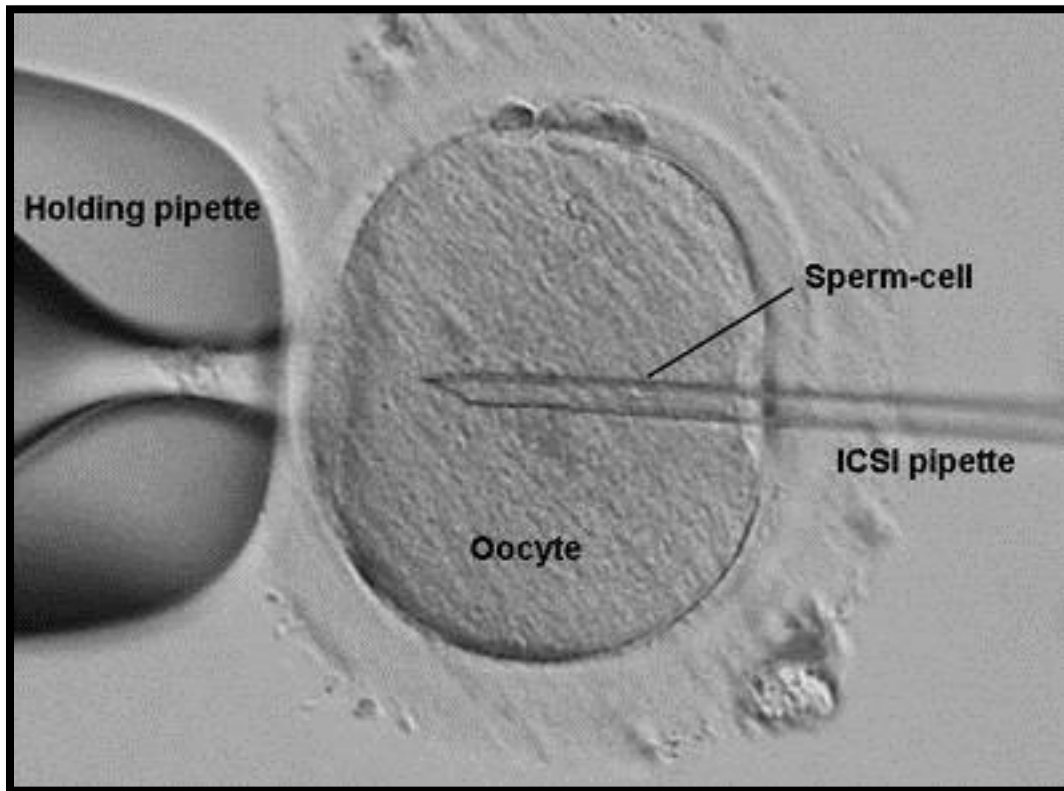


Figura 1: ICSI (Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoides)

Fuente 1: <https://www.trianglen.com/ivficsi---step-by-step.html>

Estas técnicas no permite evitar enfermedades genéticas que pueden transmitirle los padres al futuro bebé; sí existe el Diagnóstico Prenatal, que puede realizarse en la semana 11 de embarazo, para el cual se debe realizar una punción, y mediante las células obtenidas realizar un estudio genético, y detectar anomalías, pero ya en la semana 11 no hay nada que se pueda hacer respecto a evitar esa falla genética.

Es por eso que actualmente existe una técnica novedosa, que se denomina Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP).

DGP

El diagnóstico genético preimplantacional es una técnica que actualmente está en expansión ya que permite detectar anomalías genéticas en embriones que hayan sido obtenidos por fecundación in vitro, de esta manera a las parejas de edad avanzada que han tenido abortos o aquellas en las que alguno de los padres tiene algún trastorno genético hereditario, esta técnica les permite realizar un proceso de selección que dará lugar a la implantación de embriones sanos u óptimos desde el punto de vista genético.

Los estudios demuestran que si bien la técnica no es 100% confiable, ya que como todas las técnicas de análisis tiene sus falsos positivos o negativos, las nuevas técnicas les permiten a los científicos evaluar los 23 cromosomas, lo que aumenta la fiabilidad del estudio y en consecuencia hoy puede obtenerse una probabilidad de que el resultado sea acertado en un 96 a un 98% aproximadamente.

Y con respecto a las tasas de embarazo, estudios de la sociedad Española de fertilidad (SEF) realizados en 2013 indican un 47,2% con una tasa de parto del 34,2%. Superando las estadísticas que ofrece la FIV por sí sola; ya que como se aclaró anteriormente DGP se realiza antes de la implantación en el útero para embriones que han sido fecundados por FIV.

El diagnóstico genético preimplantacional, también conocido como DGP o PGD por las siglas en inglés, es en una técnica que se utiliza en reproducción asistida con el fin de detectar y prevenir anomalías genéticas de los embriones.

En qué casos se realiza un diagnóstico genético preimplantacional:

DGP de bajo riesgo: Para pacientes que presentan infertilidad o esterilidad, se realiza para incrementar las posibilidades de lograr el embarazo. Es indicado para, edad materna avanzada (mayores de 35 años), personas que han tenido repetidas fallas en implantaciones anteriores, o parejas que presentan abortos recurrentes en su historial.

DGP de alto riesgo: Para pacientes que tienen un alto riesgo de descendencia afectada por enfermedades genéticas. Se indica cuando, hay antecedentes familiares de enfermedades monogénicas (mendelianas), o alto riesgo para enfermedades cromosómicas como padres portadores de mosaicismos (un individuo en el cual coexisten células con distinto genotipo), hijos previos con anomalías cromosómicas, entre otros.

Esta técnica puede diagnosticar diferentes enfermedades, tales como: Síndrome de Down (trisomía del par 21), síndrome de Patau (trisomía del par 13), Síndrome de Edwards (trisomía del par 18), también pueden detectarse translocaciones (intercambio recíproco entre cromosomas) que son muy frecuentes en las parejas que sufren abortos recurrentes; por otro lado también pueden detectarse más de 600 enfermedades monogénicas, como fibrosis quística, alfa y beta talasemia, y otros tipos de anemias hereditarias, fenilcetonuria, distrofia miotónica, hidrocefalia ligada al z enfermedad de Huntington, síndrome de Turner, distrofia muscular, síndrome de doble Y o triple X.

Aproximadamente el 1 % de los bebés que nacen sufren algún tipo de enfermedad grave de tipo genética. Existen más de 5000 enfermedades conocidas según indica la base de datos de la OMIM (Mendelian Inheritance in Man). Las alteraciones en los pares cromosómicos 13, 14, 15, 16, 18, 21, 22, Y o X, conforman el 70 % de los abortos, es por eso que son las más estudiadas en el DGP.

Procedimiento del DGP

En cuanto al procedimiento para realizar DGP, en principio es el mismo procedimiento que se utiliza en la fecundación in vitro. La mujer se somete a un tratamiento hormonal para estimular la ovulación, luego los óvulos se extraen a través de la vagina utilizando anestesia, se obtiene muestra de semen del hombre, y se realiza la fecundación de los óvulos en el laboratorio, luego de 3 días se extrae una célula de ese embrión, que para ese momento suele tener unas 8 células, este es uno de los motivos por los que esta técnica se vuelve tan delicada y por lo tanto costosa, la forma en la que se extrae esa célula es haciendo un pequeño orificio en la membrana, y con una pipeta se absorbe la misma (figura 2).



Figura 2: Fotografía de la extracción de una de las células del embrión en el día 3.

Fuente 2: <https://www.invitrotv.com/gravida-realiza-con-exito-un-caso-de-diagnostico-genetico-preimplantacional-con-distrofia-muscular-de-becker>

Esa célula va a servir para analizar el material genético de ese embrión, si el mismo resulta defectuoso, la pareja puede donarlo para investigación o simplemente desecharlo (figura 3).

Una vez realizado este paso de selección entre embriones sanos y defectuosos se realiza la transferencia al útero de los embriones sanos. Si sobran embriones sanos no se descartan, sino que se congelan por si los padres quiere volver a tener otro hijo, o por si hay alguna falla con el embarazo actual.

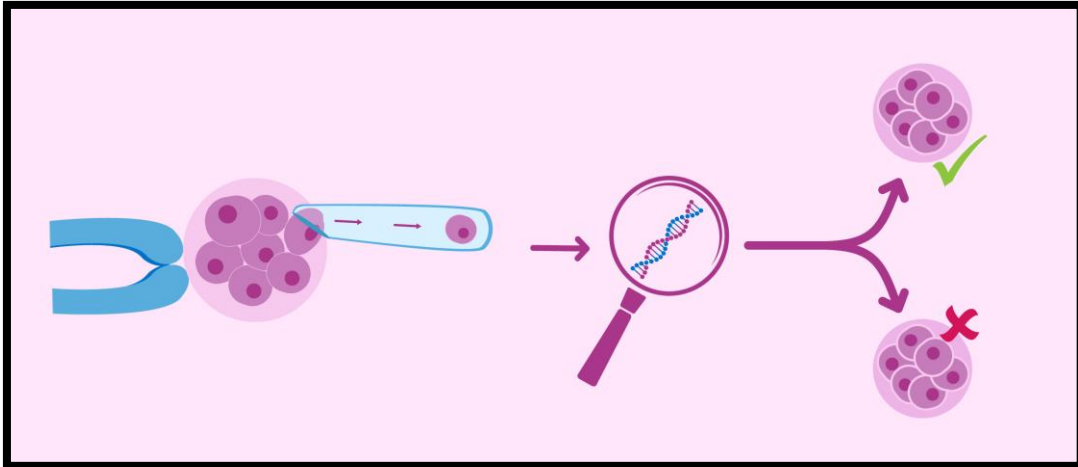


Figura 3 : Representación gráfica del método de selección de embriones sanos.

Fuente 3 : <https://www.reproduccionasistida.org/la-reproduccion-asistida-permite-prevenir-enfermedades-geneticas/dgp-diagnostico-genetico-preimplantacional/>

Análisis del material genético

Dogma central de la Biología molecular

El dogma central de la biología molecular es un concepto formulado por Francis Crick en 1958 (5 años después de que revelase la estructura de la doble hélice), en él se propone que existe unidireccionalidad en la expresión de la información contenida en los genes, el ADN se transcribe como ARN mensajero y este es traducido como proteína. El dogma también postula que sólo el ADN puede duplicarse y por lo tanto, transmitirla información genética a la descendencia. Este concepto fue modificado años más tarde, ya que se descubrió que ciertos tipos de virus son capaces de hacer replicación, que es un proceso de copia de su molécula de

ARN a otra complementaria y así sucesivamente, esto le permite cerrar su ciclo de vida sin utilizar ADN. A su vez los retrovirus, que son un grupo al que pertenece el virus que del SIDA, por ejemplo, poseen también ARN como molécula informativa pero, a diferencia del resto de los virus de ARN, cuando infectan una célula utilizan una proteína específica para copiar su ARN en ADN. A este proceso se lo denomina retro transcripción. Con estas modificaciones incluidas obtenemos lo que se conoce como el Dogma Central de la Biología Molecular (figura 4).

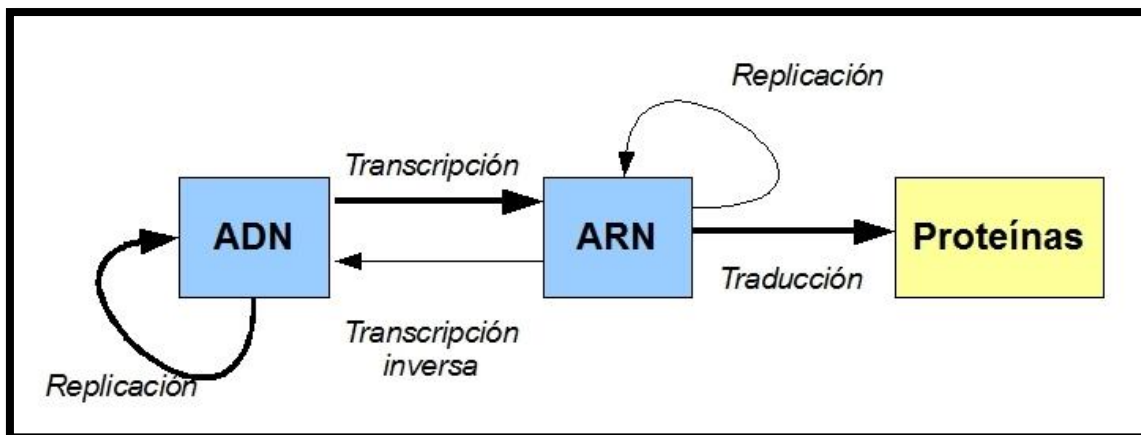


Figura 4: Representación gráfica del Dogma Central de la Biología Molecular.

Fuente 4: <http://www.biologia.edu.ar/adn/adntema1.htm>

Replicación

La replicación del ADN es semiconservativa y bidireccional, las dos cadenas de nucleótidos se separan y cada cadena sirve como molde sobre el que se va a sintetizar una nueva cadena,

además el ADN lineal de las células eucariotas tiene muchos orígenes de replicación (es multifocal). Existen un grupo de enzimas y proteínas que llevan a cabo la replicación, entre ellas la ADN polimerasa que es encargada de ir agregando los nucleótidos correspondientes y de esta manera sintetizar la nueva cadena que se forma, la síntesis del DNA se realiza en sentido de 5' a 3'; la Topoisomerasa (o girasa) va liberando la tensión de la doble hélice mientras que la Helicasa separa las dos hebras rompiendo puentes de hidrógeno (figura 5). También está la Primasa que coloca los primers o cebadores que son secuencias de RNA que sirven para que la DNA polimerasa inicie la replicación en un determinado sector del ADN, luego la Exonucleasa saca esos primers, saca esas secuencias de ARN y las reemplaza por ADN.

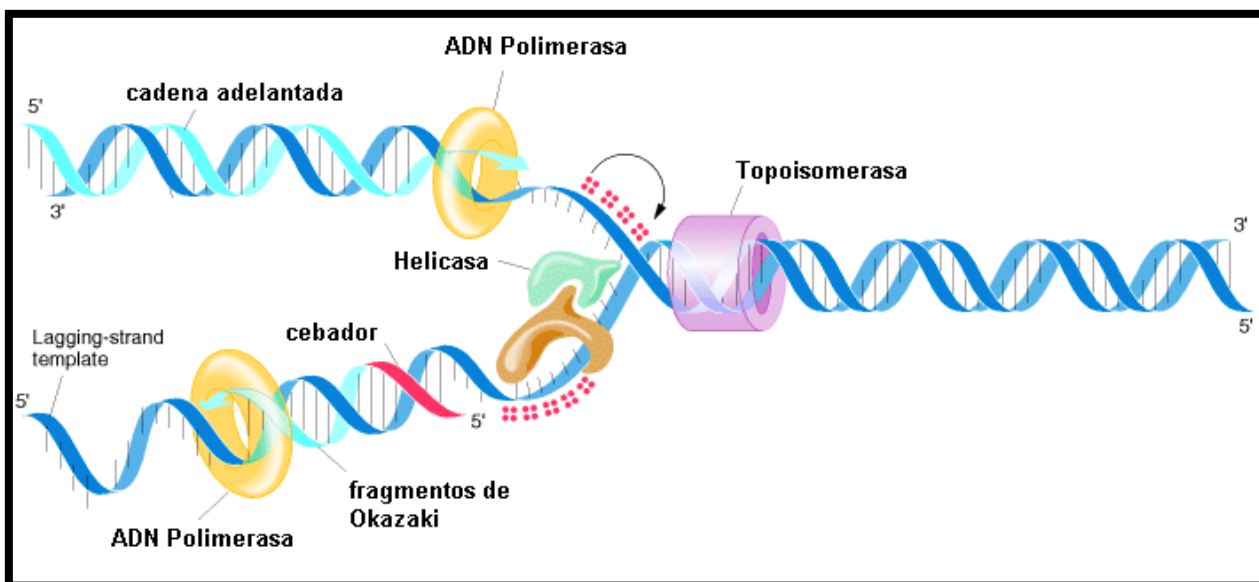


Figura 5: Proceso de replicación del ADN.

Fuente 5: <http://www.biologia.edu.ar/adn/adntema1.htm>

En la replicación hay una cadena adelantada que es la que se va replicando en sentido 5´ a 3´ mientras que se va abriendo la doble hélice y la otra cadena se replica completándose de a fragmentos de Okasaki, a esta se la llama cadena retrasada.

Errores en la Replicación

La ADN polimerasa también corrige errores que se puedan haber cometido en la replicación. Si bien existe este sistema de corrección de error, se dan mutaciones. Las mutaciones son cambios en la información genética transmisibles por herencia. El tipo más sencillo de mutación es la sustitución de una base del ADN. Las transiciones son las sustituciones de bases en las que las purinas son remplazadas por purinas o las pirimidinas por pirimidinas (por ejemplo: adenina por guanina o timina por citosina) mientras que las transversiones son las sustituciones en donde una purina remplaza a una pirimidina o una pirimidina remplaza a una purina (por ejemplo: adenina por timina o citosina por guanina).

Las inserciones suponen la adición de nucleótidos y las deleciones la eliminación de nucleótidos. Estas mutaciones suelen cambiar el marco de lectura del gen, y el corrimiento del marco de lectura termina derivando en una proteína totalmente diferente, por lo general esas mutaciones terminan dando proteínas que no cumplen la función que debían, ya que tiene características totalmente distintas.

Transcripción

La transcripción es monocatenaria (una sola cadena), es selectiva, esto quiere decir que se transcribe una secuencia determinada del ADN que va a ser necesaria para luego traducir a una proteína, y es reiterativa, es decir que se transcribe en simultaneo por varias ARN polimerasas,

que al igual que la DNA polimerasa trabaja en sentido 5´ a 3´. Una vez que se transcribió en el núcleo el RNA sufre un proceso de “maduración” para salir del núcleo en el que se le adiciona un nucleótido codificado (adición del CAP), y una poliadenilación (adición de AAA). Como último paso de estas modificaciones post-transcripcionales, se realiza el Splicing, en donde se retiran los intrones (secuencias no codificantes) y se dejan los exones (secuencias codificantes).

Ese ARN mensajero pasa al citoplasma donde es traducido a proteína.

Traducción

La traducción o síntesis de proteínas tiene lugar en el citoplasma. El ARN mensajero va a contener la información para sintetizar las proteínas, por lo que determina el orden en que se unirán los aminoácidos. Esta información está codificada en forma de tripletes o codones, cada tres bases constituyen un codón que determina un aminoácido. En la traducción van a participar ribosomas, el ARN de transferencia que va a traer asociado un aminoácido correspondiente al codón que se va a incorporar, la enzima Translocasa que va corriendo al ribosoma, y la Peptidiltransferasa que genera la unión peptídica. (Figura 6).

Para interpretar el lenguaje de los genes existe el código genético.

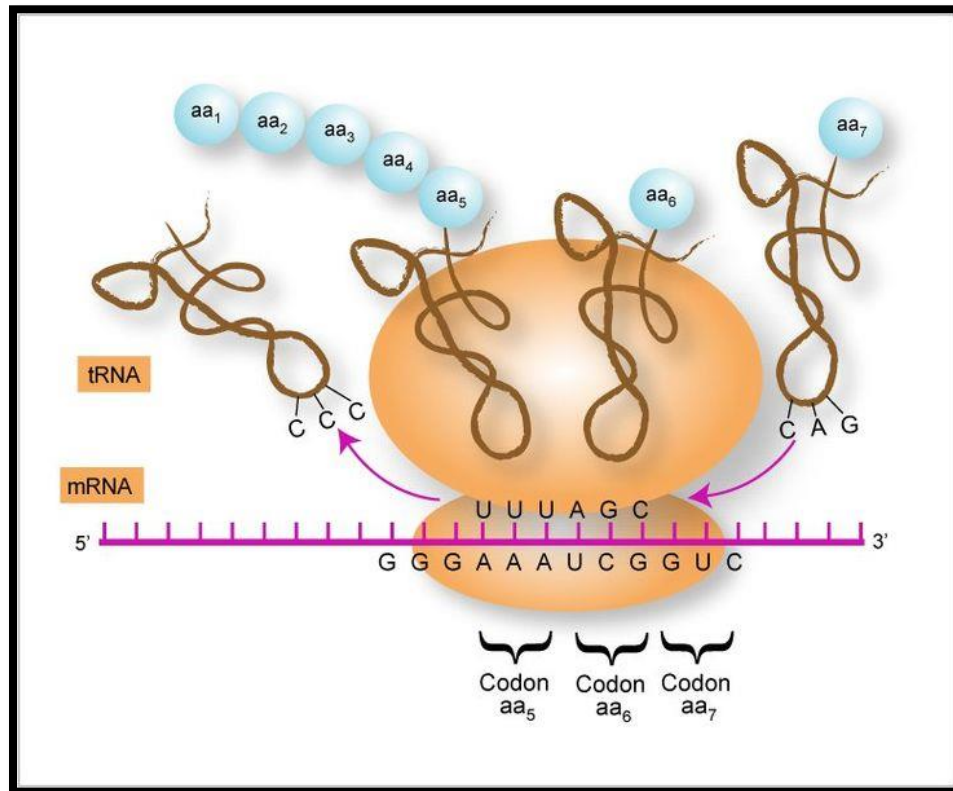


Figura 6: Proceso de traducción de proteínas.

Fuente 6: <https://bioquimicadeln.wordpress.com/2015/12/07/traducion-de-la-informacion-genetica-y-biosintesis-de-proteinas/>

Código Genético

El código genético es como su palabra lo dice un código, un código de instrucciones, un lenguaje; va ser utilizado por los genes para transmitir un mensaje. Los genes utilizaran ese código genético para expresar el orden en que los aminoácidos deben unirse para formar proteínas, una proteína está formada por muchos aminoácidos unidos por enlaces peptídicos.

Este código está constituido por 64 tripletes diferentes, ese número se obtiene de elevar el número 4 al cubo (4^3), porque existen 4 nucleótidos: adenina, timina, citosina, e uracilo, y se agrupan de a tripletes (cada triplete dará lugar a un codón) por esa razón se obtiene esa variedad de combinación de los nucleótidos. De esos 64 tripletes, 61 codifican para 20 aminoácidos diferentes, mientras que los otros darán codones de inicio y finalización de la traducción.

Una de las características del código genético es que es “degenerado”, esta expresión se utiliza para explicar que varios tripletes diferentes pueden codificar para el mismo aminoácido; a su vez el código genético es específico, ya que un mismo codón codifica para un aminoácido específico y no puede codificar para otro. Esto se puede apreciar en el código genético (figura 7).

El código genético es universal, esto quiere decir que el mensaje es interpretado igual por todas las especies, por ejemplo, se sabe que el codón UUU corresponde al aminoácido Fenilalanina, y es el mismo que se encuentra en las bacterias, en arqueas y en eucariontes. Esto quiere decir que hay un origen único en todos los seres vivos conocidos.

		Segunda base					
		U	C	A	G		
P r i m e r a b a s e	U	Phe UUU	Ser UCU	Tyr UAU	Cys UGU	U C A G	T e r c e r a b a s e
		Phe UUC	Ser UCC	Tyr UAC	Cys UGC		
		Leu UUA	Ser UCA	Stop UAA	Stop UGA		
		Leu UUG	Ser UCG	Stop UAG	Trp UGG		
	C	Leu CUU	Pro CCU	His CAU	Arg CGU	U C A G	
		Leu CUC	Pro CCC	His CAC	Arg CGC		
		Leu CUA	Pro CCA	Gln CAA	Arg CGA		
		Leu CUG	Pro CCG	Gln CAG	Arg CGG		
	A	Ile AUU	Thr ACU	Asn AAU	Ser AGU	U C A G	
		Ile AUC	Thr ACC	Asn AAC	Ser AGC		
		Ile AUA	Thr ACA	Lys AAA	Arg AGA		
		Met AUG	Thr ACG	Lys AAG	Arg AGG		
	G	Val GUU	Ala GCU	Asp GAU	Gly GGU	U C A G	
		Val GUC	Ala GCC	Asp GAC	Gly GGC		
		Val GUA	Ala GCA	Glu GAA	Gly GGA		
		Val GUG	Ala GCG	Glu GAG	Gly GGG		

Figura 7: Código genético

Fuente 7: <http://apuntesbiotecnologiageneral.blogspot.com.ar/2014/09/codigo-genetico.html>

Mutaciones por Sustitución, Delección o Inserción

Las mutaciones pueden llevar, o no a cambios en la funcionalidad de una proteína, y estos cambios pueden ser más o menos graves según cual es el/los aminoácidos implicados en esa mutación. Una mutación silenciosa se da cuando se cambia un nucleótido del triplete, pero con ese cambio ese triplete sigue codificando para el mismo aminoácido, por ejemplo, UUU codifica para Fenilalanina, si la mutación implica un cambio de la tercer U por una G, de forma de que quede UUG, ese codón sigue codificando para Fenilalanina, es por eso que se llama silenciosa y no va a implicar un cambio en la proteína. Una mutación con cambio de sentido es el cambio de

uno de los nucleótidos, por otro distinto, pero esta vez sí va implicar un cambio de aminoácido en la traducción. Si tomamos el ejemplo anterior, un codón UUU, pero esta vez el tercer U es remplazado por una A, de forma que queda UUA, este codón ya no codifica para Fenilalanina, sino que codifica para Leucina, por lo tanto esa proteína no va a ser la misma porque va a tener un aminoácido diferente, el hecho de que esto implique cambios en la funcionalidad de esa proteína va a depender de qué importancia tenía en la misma el aminoácido cambiado, si por ejemplo ese aminoácido formara parte del sitio activo de alguna enzima, es probable que esa enzima pierda funcionalidad. Mutaciones de este tipo son responsables de enfermedades tales como la Anemia de células falciformes o la epidermólisis bullosa. La sustitución del aminoácido valina por ácido glutámico en la posición 6 de la cadena polipeptídica de la beta-globina da lugar a la enfermedad anemia de células falciformes, debido a que la cadena modificada tiene tendencia a cristalizar a bajas concentraciones de oxígeno.

Una mutación sinsentido (o nonsense), es aquella en la que el cambio de un nucleótido por otro genera un codón STOP, por ejemplo la secuencia UAU codifica para Tirosina, si se cambia el tercer U por una A, quedaría UAA que codifica para un codón de terminación de la traducción (codón STOP), es da lugar a una proteína incompleta, por lo que muy difícilmente cumpla su funcionalidad. Algunas de las enfermedades genéticas más graves tales como la talasemia, la fibrosis quística o la distrofia muscular de Duchenne son producidas por mutaciones sinsentido.

Una delección o inserción, es cuando se agrega o se quita algún nucleótido, esto corre totalmente el marco de lectura, por lo que la proteína que se va a obtener es totalmente distinta.

Genes y Cromosomas

El genoma humano está distribuido en 23 pares de cromosomas: 22 pares autosómicos; el par cromosómico sexual, XX para mujeres y XY para varones.

En cada par, un cromosoma se hereda del padre, y el otro se hereda de la madre (cromosomas homólogos), y se emparejan en una célula durante la meiosis. Los cromosomas están hechos de DNA comprimido y enroscado.

Un gen es un segmento de DNA cromosómico que dirige la síntesis de una proteína.

El ADN nuclear se organiza en cromosomas, para poder ocupar el pequeño volumen de un núcleo celular el ADN debe ser “empaquetado” mediante la asociación de diversas proteínas.

Los genes que llevan dos o más informaciones alternativas sobre un mismo rasgo se denominan alelos. Los alelos ocupan la misma posición en cromosomas homólogos. En un individuo los dos alelos pueden ser diferentes. El alelo que se pone de manifiesto se llama “dominante” y el que queda oculto “recesivo”. Si los dos genes que gobiernan un rasgo son iguales se los denomina homocigota, y si los dos genes son distintos se los denomina heterocigota.

Se denomina fenotipo a las características visibles de ese rasgo determinado, y se denomina genotipo a los genes dados en por los alelos. Es por eso que se dice que el fenotipo es lo que se conoce por la apariencia externa del individuo mientras que el genotipo se encuentra en los genes.

Leyes de Mendel

Forman parte de un conjunto de reglas básicas sobre la transmisión por herencia genética de las características de los organismos, de los padres a sus hijos. Estas reglas básicas de la genética constituyen el fundamento de la genética. Un trabajo realizado por Gregor Mendel y publicado en el año 1865 que resultó ser ignorado durante mucho tiempo hasta que se redescubrió en 1900, fue el que derivó en estas leyes de Mendel. En la experiencia realizada por Mendel que derivó en la primer ley de Mendel, utilizó una especie de guisantes que producían semillas amarillas como gen dominante y otra que tenía un gen recesivo que producía semillas verdes, el alelo que se denominará “A” daba el color amarillo por encima del alelo “a” que producía el color verde. El producto obtenido del cruce eran plantas que producían semillas amarillas (fenotipo). Entonces la primera ley de Mendel o Ley de la Uniformidad de los Híbridos de la Primera Generación que indica que al cruzar dos variedades de una especie de raza pura, cada uno de los híbridos de la primera generación tendrá caracteres determinados similares en su fenotipo. Esto se debe a que las razas puras tienen un gen dominante o un gen recesivo. El genotipo dominante será así el que va a determinar la característica o características principales de la primera generación de ese cruce, pero a su vez, serán fenotípicamente similares entre sí. (Figura 8)

Un segundo experimento realizado por Mendel consistió combinar dos guisantes de la primera generación. En esa segunda generación volvieron a aparecer guisantes verdes, y la segunda ley de Mendel o Ley de la Segregación dictamina que para que exista la reproducción de dos individuos de una especie, primero debe existir la separación del alelo de cada uno de los pares para que así se transfiera la información genética al hijo. Un alelo es entonces la variante

genética que permite determinar un rasgo o carácter, y es así que existen, alelos dominantes y alelos recesivos. (Figura 9)

Existe una tercera de ley de Mendel o ley de Herencia Independiente de Caracteres; en el experimento combinó guisantes amarillos lisos y guisantes verdes rugosos, y finalmente obtuvo todas las variedades, guisantes verdes lisos, amarillos lisos, verdes rugosos y amarillos rugosos,

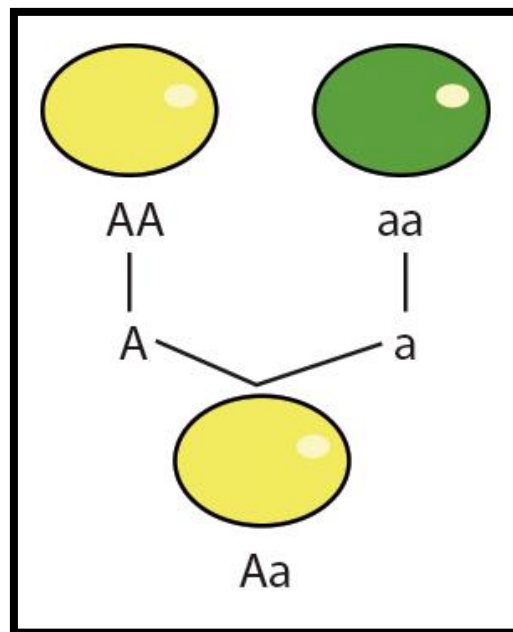


Figura 8: Primera ley de Mendel.

Fuente 8: <https://leyesdemendel.com/>

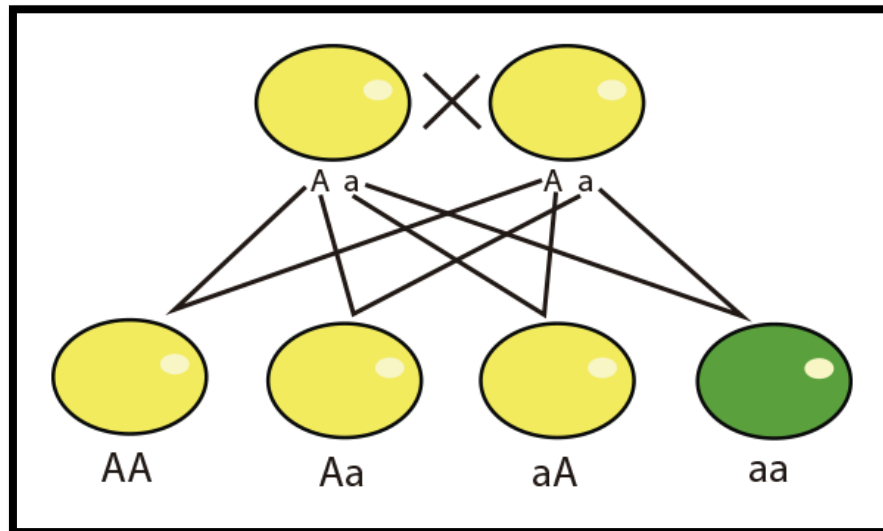


Figura 9: Segunda ley de Mendel.

Fuente 9: <https://leyesdemendel.com/>

así dedujo que los caracteres que estaba observando no estaban asociados, y que podían darse las cuatro combinaciones. Esta ley se cumple en los genes que no están ligados, que pueden estar en diferentes cromosomas o se encuentran muy separados en el mismo cromosoma.

Tipos de enfermedades genéticas

Podemos dividir las enfermedades genéticas en 4 grupos, para diferenciarlas por sus características de origen:

Defectos de un gen único, anomalías en los cromosomas, problemas de factores múltiples (multifactoriales) y problemas teratogénicos.

Defectos de un único gen

También conocidos como “trastornos hereditarios mendelianos” debido a las leyes de Mendel.

Un solo gen es el responsable de un defecto o una anomalía, este tipo de trastornos normalmente tienen más probabilidades de ser heredado. Un trastorno de único gen puede ser de carácter dominante o recesivo, también hay trastornos de único gen ligados al cromosoma X.

En el dominante (figura 10) se produce una anomalía cuando sólo uno de los padres aporta un gen anormal, si el progenitor tiene el trastorno, el bebé tiene un cincuenta por ciento de posibilidades de heredarlo. Entre enfermedades de carácter dominante podemos encontrar Acondroplasia, un desarrollo imperfecto de los huesos que provoca enanismo.

En cuanto al recesivo (figura 10), solo se produce una anomalía cuando ambos padres tienen genes anormales. Entre las enfermedades de carácter recesivo podemos mencionar Fibrosis quística, que es un trastorno de las glándulas que produce un exceso de mucus en los pulmones y problemas en la absorción de los alimentos y en la función del páncreas.

Los principales afectados por los trastornos ligados al cromosoma X son los hombres, las hijas de hombre con este trastorno son portadoras del rasgo y tiene un cincuenta por ciento de posibilidades de transmitírselo a sus hijos. Algunos ejemplos de esta enfermedad son la hemofilia, que es el trastorno de hemorragias provocadas por la ausencia o niveles bajos de una de las proteínas de la coagulación, o el daltonismo, que es la alteración en la capacidad de distinguir los colores.

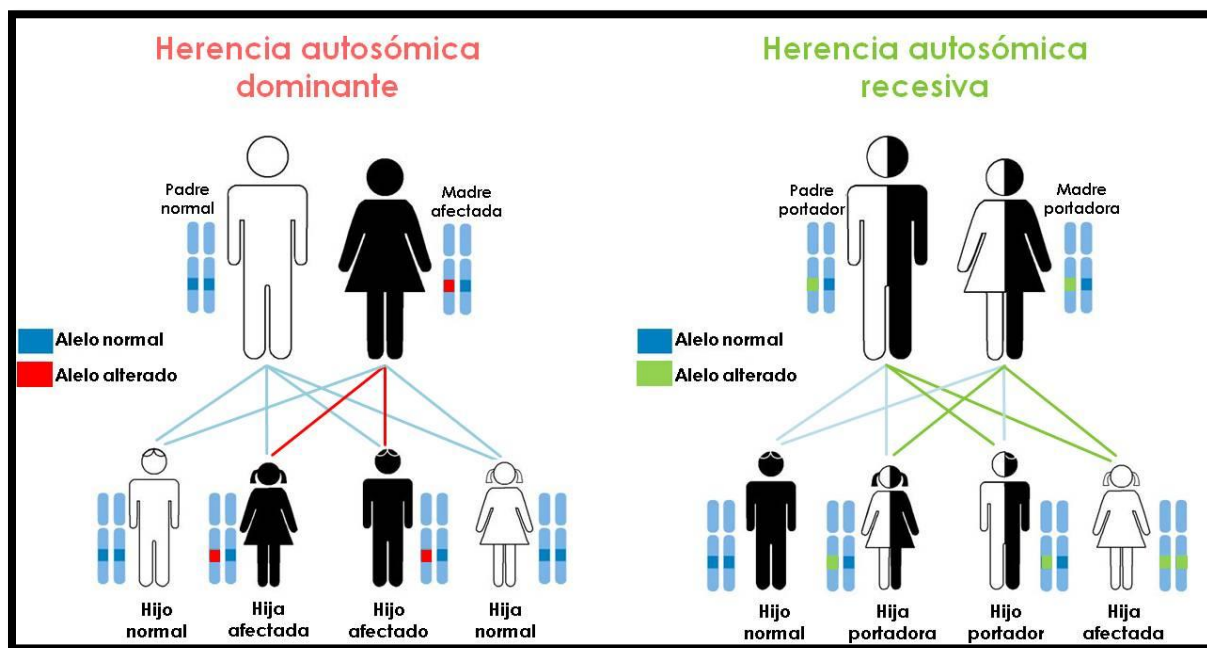


Figura 10: Herencia autosómica dominante y recesiva.

Fuente 10: <https://www.e-geneticare.com/preguntas-frecuentes/que-es-la-herencia-genetica>

Anomalías en los cromosomas

Las anomalías pueden ser de carácter hereditario o bien pueden aparecer sin que hay antecedentes familiares. Las fallas a nivel cromosómico más frecuentes son las siguientes:

Aneuploidía, que es la cantidad de cromosomas superior o inferior al normal, suelen ser trisomías, como en el caso del síndrome de Down (trisomía del 21), o monosomías como en el síndrome de Turner (monosomía del X). Este tipo de anomalías pueden observarse en un cariotipo (figura 11).

Mosaicismo, es la presencia de dos o más patrones cromosómicos en las células de una misma persona, lo que origina dos o más líneas celulares, y por pueden tener por ejemplo algunas con 46 y otras con 47 cromosomas.

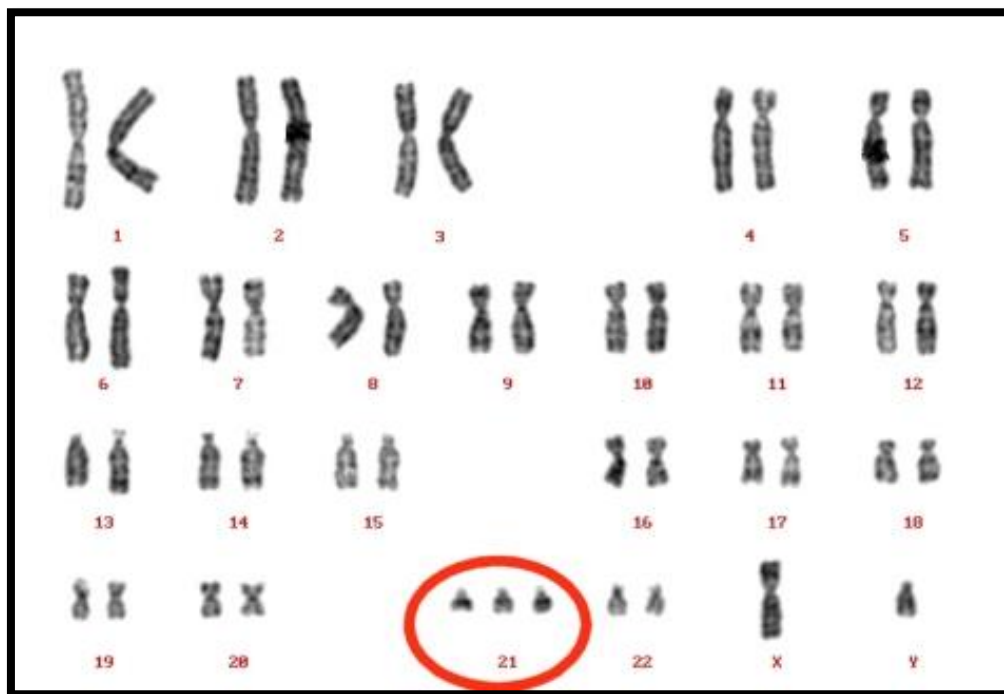


Figura 11: Cariotipo del síndrome de Down.

Fuente 11: <http://www.downmx.com/general/cariotipo/>

Inversión, un cromosoma se rompe y hay una parte del cromosoma que se desprende y se vuelve a insertar, esto puede traer consecuencias o no, según cómo sea su estructura.

Translocación, es la reorganización de un segmento del cromosoma de una ubicación a otra, esto puede darse dentro del mismo cromosoma o en otro. Las translocaciones pueden ser

equitativas, el ADN se cambia equitativamente entre cromosomas, y el progenitor es sano pero corre riesgo de transmitir cromosomas no equilibrados a sus hijos; en la translocación robetsoniana un cromosoma se une al extremo de otro.

Deleción, ausencia de un cromosoma o de parte del código de ADN.

Problemas teratogénicos

Existen sustancias que provocan anomalías en los bebés, varios defectos genéticos son producidos cuando el feto es expuesto a teratógenos, sustancias que provocan anomalías.

Algunas de esas sustancias pueden ser las siguientes: Algunos medicamentos, plomo, exposición a radiación, alcohol, determinadas infecciones como la rubeola.

Problemas de factores múltiples

Pueden deberse a varios problemas o a la combinación de varios factores como el genético y el ambiental. Algunos ejemplos de estos trastornos son, labio leporino, el paladar hendido, y algunos defectos cardíacos.

El diagnóstico genético preimplantacional puede evitar las anomalías de tipo cromosómicas o los defectos de un único gen, en el caso de los problemas de factores múltiples o problemas teratogénicos no serán del alcance del DGP ya que ocurren luego de que se realiza la implantación de los embriones seleccionados.

Técnicas de laboratorio para analizar el material genético de los embriones

Cuando empezó a realizarse el DGP en la década del 90, el análisis del material genético se realizaba mediante dos tipos técnicas que eran las más utilizadas, el Cariotipo (o cariograma) que es un esquema o una foto que se utiliza para revelar el número y estructura de los cromosomas y una técnica denominada FISH (Hibridación Fluorescente In Situ), que es una técnica citogenética que se basa en la hibridación de sondas que emiten fluorescencia al unirse a los sectores complementarios del ADN que se busca visualizar.(figura 12)

Esta técnica permite determinar aneuploidías (cuando el número total de cromosomas varía del normal, aquí podemos encontrar trisomías o monosomías), deleciones, duplicaciones

inversiones. FISH llegó a estudiar 12 cromosomas, ya que si bien la técnica fue muy útil, era bastante engorrosa.

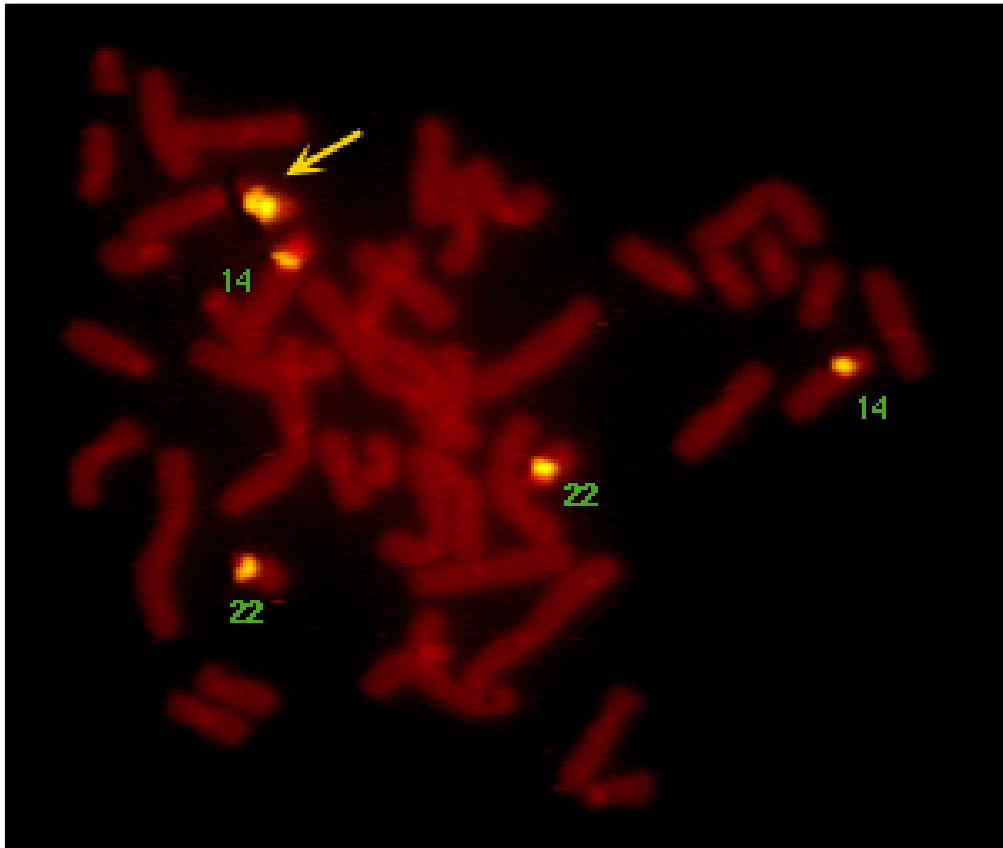


Figura 12: Técnica FISH (Hibridación Fluorescente In Situ).

Fuente 12: <http://www.qtsdejong.nl/downsyndroom/fish.html>

Esta técnica que fue la que permitió los primeros estudios, fue reemplazada por la que se utiliza en la actualidad, la CGH (Hibridación Genómica Comparativa) cuya principal diferencia

es que permite estudiar los 46 cromosomas. Esta técnica ha conseguido ser 10 veces más específica que el cariotipo. El doctor José A. Ortiz del Instituto Bernabéu, España, ha hecho una analogía en cuanto a la diferencia del CGH y el cariotipo: “A modo de ejemplo, podríamos decir que el cariotipo es el mapa general de nuestros cromosomas, donde se apreciarían tan solo las montañas más altas y los ríos más caudalosos, mientras que el Array-CGH actuaría como una especie zoom que permitiría ampliar mucho ese mapa, de modo tal que podríamos apreciar las montañas y los ríos más pequeños”. Array-CGH permite detectar anomalías cromosómicas que serían imperceptibles en el cariotipo. Esta técnica analiza el genoma completo de un individuo, en busca de ganancias o pérdidas de material genético, y permite identificar duplicaciones o ausencias de pequeñas regiones cromosómicas que el cariotipo convencional no es capaz de detectar.

CGH se aplica mediante la técnica de los Arrays. El ADN problema es marcado fluorescentemente con color verde, mientras que en paralelo un ADN control sin ningún tipo de alteración cromosómica se marca con color rojo. La mezcla de ambos marcajes fluorescentes se hibridan contra a un chip de ADN, este chip o Array contiene una conexión de moléculas de ADN que barren todo el genoma humano, el resultado de la hibridación es analizado por un escáner, cuando el contenido del ADN es normal, el escáner detectará color amarillo que es la suma de los colores rojo y verde, en cambio si una determinada región cromosómica se encuentra en defecto o en exceso el escáner detectará el color rojo o verde respectivamente.

(Figura 13)

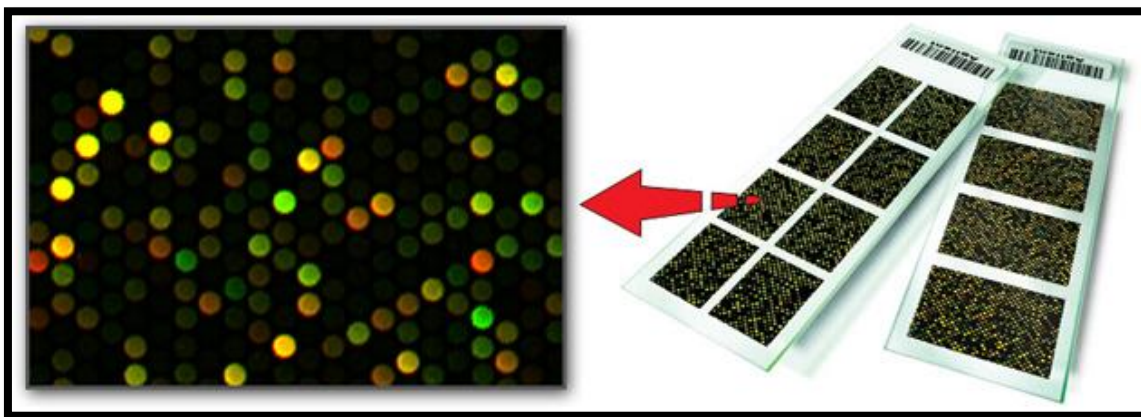


Figura 13: Tecnología de microarrays que se implementa en CGH

Fuente 13: <http://www.halekaragozolu.com/2017/05/preimplantasyon-genetik-tani-pgt-implantasyon-oncesi-genetik-tani/>

Para obtener esos fragmentos de ADN a partir de una sola célula es necesario amplificar esas secuencias que son de nuestro interés. La técnica más utilizada para amplificar el material genético del embrión en DGP es la PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa), (figura 14) esta técnica de biología molecular desarrollada en 1983 por Kary Mullis permite amplificar las regiones del ADN que se desea estudiar, ya que de esta forma se obtienen muchas copias a partir de un único fragmento original o molde.

La PCR se basa en la capacidad de las ADN polimerasas de replicar ADN, para esto se emplean ciclos a altas y bajas temperaturas alternadas que permiten separar las hebras de ADN recién formadas entre sí para cada fase de replicación; bajo estas condiciones no se puede utilizar enzimas que normalmente trabajan en temperaturas cercanas a los 37°C, porque las mismas se

desnaturalizan a altas temperaturas, es por eso que se utilizan ADN polimerasas termoestables,

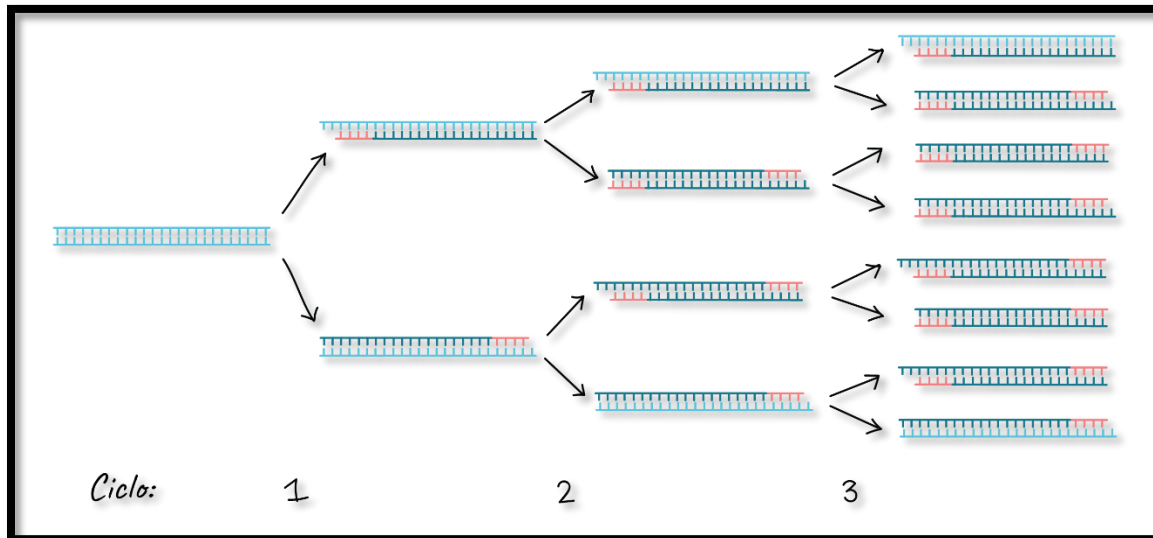


Figura 14: Técnica PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa).

Fuente 14: <https://es.khanacademy.org/science/biology/biotech-dna-technology/dna-sequencing-pcr-electrophoresis/a/polymerase-chain-reaction-pcr>

enzimas que resisten altas temperaturas y no se desnaturalizan; estas enzimas son las TAQ polimerasa que se obtienen de la bacteria *Thermus Aquaticus*, aislada en el año 1968 por Thomas D. Brock, este organismo vive en manantiales calientes y fuentes hidrotermales (Figura 15), es por eso que la taq-polimerasa funciona óptimamente entre 75 °C - 80 °C.

Hoy en día todo el proceso de PCR está automatizado mediante un equipo llamado termociclador, que permite calentar y enfriar los tubos para cada ciclo de la reacción. Se realizan 40 ciclos para completar la técnica.



Figura 15: Aguas termales, Emerald Pool (Parque nacional Yellowstone, Estados Unidos)

Fuente 15: <http://jindetres.blogspot.com.ar/2011/11/vida-extrema-iii-los-cimientos-de-la.html>

Costos del DGP

Los valores económicos que tiene que enfrentar una pareja que desea realizar un Diagnóstico Genético preimplantacional son bastante altos, pueden llegar a suponer unos 3000-4000€ adicionales al procedimiento de FIV. Si bien el precio total puede variar entre alguna clínicas y otras se estima un valor de total de entre 7000-8000€, el tratamiento completo FIV+DGP, esto equivale a un promedio de 153.000 pesos argentinos. En Estados Unidos hay diferentes clínicas que ofrecen este tratamiento y ronda entre los 10000 y 20000 dólares.

Legislaciones y controversias del DGP

Cómo se legisla el DGP en diferentes países

En cuando a los términos legales, hay países que permiten el diagnóstico genético preimplantacional, otros países que los permiten sólo en algunos casos y otros en los cuales directamente están prohibido. Por ejemplo, en muchos países europeos como España o Francia, se permite el DGP en los siguientes casos:

Parejas con riesgo de transmitir enfermedades monogénicas o alteraciones cromosómicas.

Parejas que han tenido recurrentes abortos.

Varios intentos de implantación por fecundación invitro fallidos.

Alteraciones de la meiosis de los espermatozoides.

Mujeres de edades avanzadas.

La ley de reproducción asistida (España) de 1988 contemplaba la posibilidad de llevar a cabo un diagnóstico del embrión, en donde se aclaraba que no podía tener otra finalidad que la valoración de viabilidad de ese embrión, o la detección de enfermedades hereditarias a fin de tratarlas de ser posible o desaconsejar su transferencia. Pero la nueva ley de reproducción de 2006 de dicho país aprobada por el parlamento Español, se agrega una regulación mucho más exhaustiva, y contempla los últimos avances científicos. Además incorpora autorización del DGP extensivo, o con finalidad terapéutica para terceros, debiendo ser revidados cada uno de estos casos en particular con la autoridad sanitaria que corresponda, se deberá analizar las características terapéuticas, clínicas y sociales de cada caso.

En Francia, el código de Salud Pública reformado parcialmente por la ley relativa a la bioética de agosto de 2004, admite DGP de forma restringida, haciendo hincapié en la necesidad de que se aplicado sólo en caso de enfermedad grave y que se realice con fuertes controles.

En Gran Bretaña existe una autoridad administrativa independiente, que se denomina Human Fertilisation and Embriology Authority (HFEA) que tiene la capacidad de supervisar y autorizar las peticiones de diagnóstico para cada patología, y también puede conceder licencias a los centros que quieran implementar la técnica, ya que la ley de este país no habla expresamente sobre la admisibilidad del DGP. También ha sido reconocida por los tribunales británicos la capacidad de la HFEA para autorizar DGP extensivos, que permiten seleccionar embriones compatibles con hermanos gravemente enfermos.

DGP está prohibido en Alemania ya que la ley de protección de embriones de 1990 sanciona con pena de privación de la libertad de hasta tres años a quien utilice un embrión para cualquier otra razón que no sea su conservación. Aunque ha habido intentos de modificar la ley alemana en este aspecto, incorporando así al DGP, han sido rechazadas sobre la base de la ley antes mencionada.

En Italia, en 2005 fracasó un referéndum para modificar su restrictiva “ley 40” para permitir DGP y otras técnicas.

Hay países como Suiza y Austria en donde está totalmente prohibido realizar DGP, aunque sea con fines de prevenir enfermedades y otros como Estados Unidos donde no existe regulación estatal ni federal, por lo que el DGP se realiza en clínicas privadas y no sólo con fines de evitar el nacimiento de niños con trastornos hereditarios, sino que también permiten a los futuros padres, elegir el sexo del bebé; si bien hay otras técnicas para elegir el sexo del bebe que se

basan en separar los espermatozoides portadores del X y los portadores del Y, estas técnicas rondan el 70% de acierto mientras que la el DGP está cerca del 100% de acierto.

Poder elegir el sexo del bebe trae diferentes tipos de controversias, es por ello que en la mayoría de los países no está permitido dado que según las diferentes culturas, etnias o religiones se conocen preferencias por alguno de los dos sexos. Se sabe que en China prefieren tener hijos varones, o que en Canadá se prefieren hijas mujeres, diferentes especialistas, que están en contra de la selección del sexo del bebe, argumentan que esto puede llevar a un desequilibrio entre cantidad de hombres y mujeres en determinadas culturas.

En la Argentina actualmente hay una especie de “vacío legal” con respecto a este tema y no hay legislación que regule procedimientos médicos como DGP con fines terapéuticos, algunos especialistas adjudican que “es necesario que se establezca un diálogo entre investigadores, expertos, responsables políticos, industriales y ciudadanos para definir los límites, basados en principios éticos y morales, con relación a la aplicación de los nuevos adelantos científicos y tecnológicos vinculados con la reproducción. En definitiva, la sociedad debe discutir los riesgos y los beneficios que pueden generar”.

Hay pronunciamientos de profesionales a favor y en contra de la implementación del DGP. Hay quienes dicen que “Nosotros hemos sido formados en la escuela de medicina para resolver cuestiones médicas no sociales. Realizamos el Diagnóstico Genético Preimplantacional principalmente en aquellos casos donde se pueda prevenir una alteración genética en la descendencia. La selección de embriones de acuerdo al sexo la aprobamos sólo si existe una indicación médica clara”, palabras del Doctor Sergio Papier, Director Médico del Centro de

Estudios en Ginecología y Reproducción (CEGYR) quien no está de acuerdo con el DGP para la elección del sexo del bebe sin motivaciones médicas.

Por otra parte el Doctor Lino Barañao, Ministro de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva, y experto en Bioética, ha dicho al respecto: “Debería analizarse cuidadosamente la relación costo/beneficio de aplicar las selección de sexo ya que ninguna tecnología está exenta de riesgos. Por otra parte, si consideramos que muchas especies animales pueden controlar la relación de sexos de la descendencia, esta práctica no podría considerarse completamente “antinatural”.

Cuando se habla de la preferencias de algunas culturas por un género determinado, la doctora Susana Sommer, profesora de Ética en la Maestría de Biología Molecular, Médica de la Universidad de Buenos Aires y experta en bioética, cree que: “La aplicación de las tecnologías que facultan la determinación del sexo y la eventual eliminación de fetos en sociedades que privilegian al sexo masculino -la mayoría- puede reforzar el sexismo, alterar la proporción de mujeres y hombres en la población”.

Como una pregunta conlleva a la otra, el hecho de que en países como Estados Unidos ya se permita la elección del sexo del bebé, también nos preguntamos si es posible elegir características físicas de nuestro futuro hijo, así sea el color de pelo, el color de ojos, o la piel, que sea alto o bajo, entre otras cosas.

José Remohí, fundador y copresidente del Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI), uno de los institutos más famosos de medicina reproductiva española (también existe una sede en Argentina), ha respondido respecto a este tema lo siguiente: “No es cierto, pero por varias cuestiones. Científicamente se puede elegir el sexo, en el caso de la elección del color de pelo o

de ojos, o la altura no existe científicamente. Hoy en día, seleccionar aspectos físicos como el color de pelo y ojos es impensable”.

Luego de que Jeffrey Steinberg, director de una cadena de clínicas de reproducción asistida The Fertility Institutes, con sede en Los Ángeles, Las Vegas, Nueva York y Guadalajara (México) prometiera en la página web de sus centros que en un año podrán no sólo elegir el sexo de su futuro bebé y asegurarse de que esté libre de enfermedades, sino también conseguir, con un 80% de posibilidades, que tengan un determinado color de ojos o de pelo, y luego se justificara diciendo “Soy un médico. Quiero dar todo lo que la ciencia me ofrece, a mis pacientes”; se generó una cadena de repercusiones a estas declaraciones que ya fueron borradas de su sitio web.

Buenaventura Coroleu presidente de la Sociedad Española de Fertilidad, argumenta: “un trabajo preliminar no siempre se puede reproducir con éxito en otros laboratorios” por lo que “no se puede considerar que una técnica tiene base científica hasta que no esté publicada”. Así, este experto rechaza la propuesta de Steinberg aunque fuera capaz de llevarse a cabo. “Podría aparecer algún kit en el futuro que detectara estas características”, y subraya, “pero el DGP debe utilizarse para solucionar problemas, fundamentalmente de fertilidad”.

Aspectos bioéticos

La técnica DGP se encuentra sometida a una fuerte controversia desde el punto de vista jurídico y bioético, primero por que utiliza procedimientos de fertilización asistida, y además es necesaria la generación de un número mayor de embriones que requeriría un ciclo normal sin DGP. Además conlleva la manipulación y selección de embriones, y en la palabra “selección” es

donde recaen las controversias de la aplicación de este estudio, ya que la selección implica el descarte de los embriones que se consideran no aptos.

Por otro lado la polémica se acentúa más cuando se pone en tela de juicio el DGP extensivo, que es aquel en el que se busca la selección de embriones, no sólo para descartar los que presenten anomalías genéticas, sino también con fines terapéuticos para un familiar, tratando así de garantizar la compatibilidad del elegido con la de por ejemplo un hermano enfermo, actuando como donante cediéndole células madres del cordón umbilical o mediante un trasplante de médula ósea.

Y los casos que suponen más controversia aún suelen ser en los cuales se pretende utilizar DGP, hay no para diagnosticar enfermedades, si no como un instrumento para llevar a cabo medicina del tipo perfectivo, en donde se buscaría seleccionar aquellos rasgos que algunos consideran “perfectos”

Religión

La opinión teológica católica es que el embrión humano desde el momento de la concepción tiene un estatus moral equivalente al de una persona, y esto le aporta un pleno respeto por su integridad física. Otros pensamientos en esta línea afirman que para que puedan ser aceptadas moralmente las intervenciones sobre un embrión deben pretender la mejora de su salud respetando su vida e integridad.

Es por esta razón que los que están a favor de esta concepción del embrión se oponen al DGP como una intervención que inevitablemente pone en riesgo la vida e integridad del embrión.

El judaísmo en cambio señala que el alma penetra en el cuerpo el día cuarenta después de la concepción, y antes el embrión es “simple agua”.

La postura del islam al respecto, es que si bien la vida biológica tiene lugar en el momento de la concepción del embrión, la vida humana, en cambio, solo surge cuando Dios infunde el alma en el cuerpo, y eso ocurre para algunos a los 40 días de la fecundación, mientras que para otros recién a los 120 días.

Todas estas posturas religiosas respecto al embrión y el concepto de la vida humana tiene que ver con las posturas que suelen tomar los diferentes países según qué religión mayoritaria profesen. Es por eso que en las regiones que adoptan el cristianismo, se encuentran grandes objeciones al DGP mientras que la técnica tiene mayor permisibilidad en la región islámica y judía.

Datos estadísticos sobre DGP

En España

Un artículo de la Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana ha citado algunos datos respecto a las diferentes técnicas de reproducción asistida que se han llevado a cabo en España en el año 2009. La base de datos utilizada recoge datos obtenidos a través de un formulario que fue entregado a cada paciente en el momento de la confirmación del embarazo por ecografía (entre la semana 6-8). Dicho formulario fue completado por los pacientes y devuelto a la clínica o completado por los mismos de manera telefónica. Los datos de los embarazos que no llegaron a término fueron en su mayoría recogidos en las clínicas al momento del diagnóstico. De manera voluntaria, las clínicas que participaron lo hicieron a través de la página web de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF).

A continuación se citan algunos datos obtenidos mediante dicho estudio:

Gestaciones conseguidas con DGP según franja etaria

De un total de 227 gestaciones logradas por DGP, 13 corresponden a mujeres menores de 29 años, 65 a mujeres de entre 30 y 34 años, mientras que 88 se encuentran entre los 35 y 39 años, y 61 entre los 40 y 44 años. No se han registrado datos de gestaciones por DGP en mujeres mayores de 45 años. En el siguiente gráfico de torta se pueden apreciar los porcentajes obtenidos (Gráfico 1).

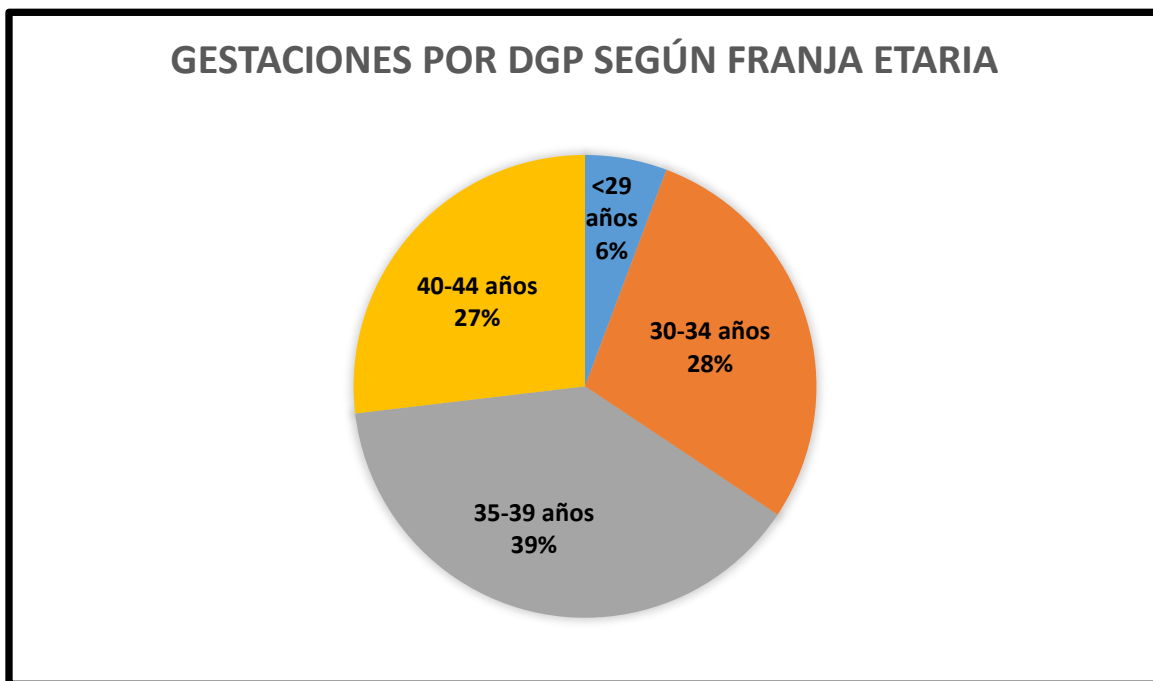


Gráfico 1: Gráfico de torta de gestaciones por DGP según franja etaria. Sobre un total de 227 gestaciones realizadas en España en el año 2009.

Fuente gráfico 1: Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana

Pérdidas gestacionales según cada tratamiento de reproducción asistida

En la siguiente tabla de datos obtenidos por la Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana, se contemplan las pérdidas de gestaciones por abortos, por embarazos ectópicos, y por interrupción voluntaria del embarazo (IVEs), en tratamientos de Inseminación artificial conyugal y de donante (IAC/IAD), fecundación in vitro (FIV), inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), y diagnóstico genético preimplantacional (DGP).

Tabla 1

Pérdidas de gestacionales según cada técnica.

	IAC/IAD	FIV	ISCI	DGP
Embarazos de evolución conocida	784	265	2527	264
Abortos (%)	122(15,56)	39(14,71)	443(17,53)	36(13,63)
IVEs (%)	4(0,51)	1(0,37)	21(0,83)	0
Ectópicos (%)	12(1,53)	6(2,26)	52(2,05)	2(0,76)

Nota 1: Porcentajes realizados sobre total de embarazos de evolución conocida, según estudio citado por la Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana, España año 2009.

Podemos observar que dentro los datos citados, el DGP refleja los porcentajes más bajos de abortos y de embarazos ectópicos. También podemos ver que no hay interrupciones voluntarias del embarazo (IVEs) en DGP, que suelen darse por malformaciones que en la mayoría de los casos son producidas por anomalías cromosómicas.

Tipos de DGP realizados en las clínicas Españolas

En el siguiente gráfico (Gráfico 2) se puede observar en qué casos y en qué porcentajes se realiza DGP en clínicas de España. Los datos fueron recogidos en 2007 por el Grupo de Interés de Genética Reproductiva de ASEBIR (GIDGP) y publicados en un trabajo para el cual en el año 2008 el GIDGP envió formularios electrónicos de respuesta voluntaria a los 229 centros de FIV

registrados en ASEBIR, un total de 32 centros remitieron sus resultados. Los datos hacen referencia a los DGP realizados entre enero y diciembre de 2007.

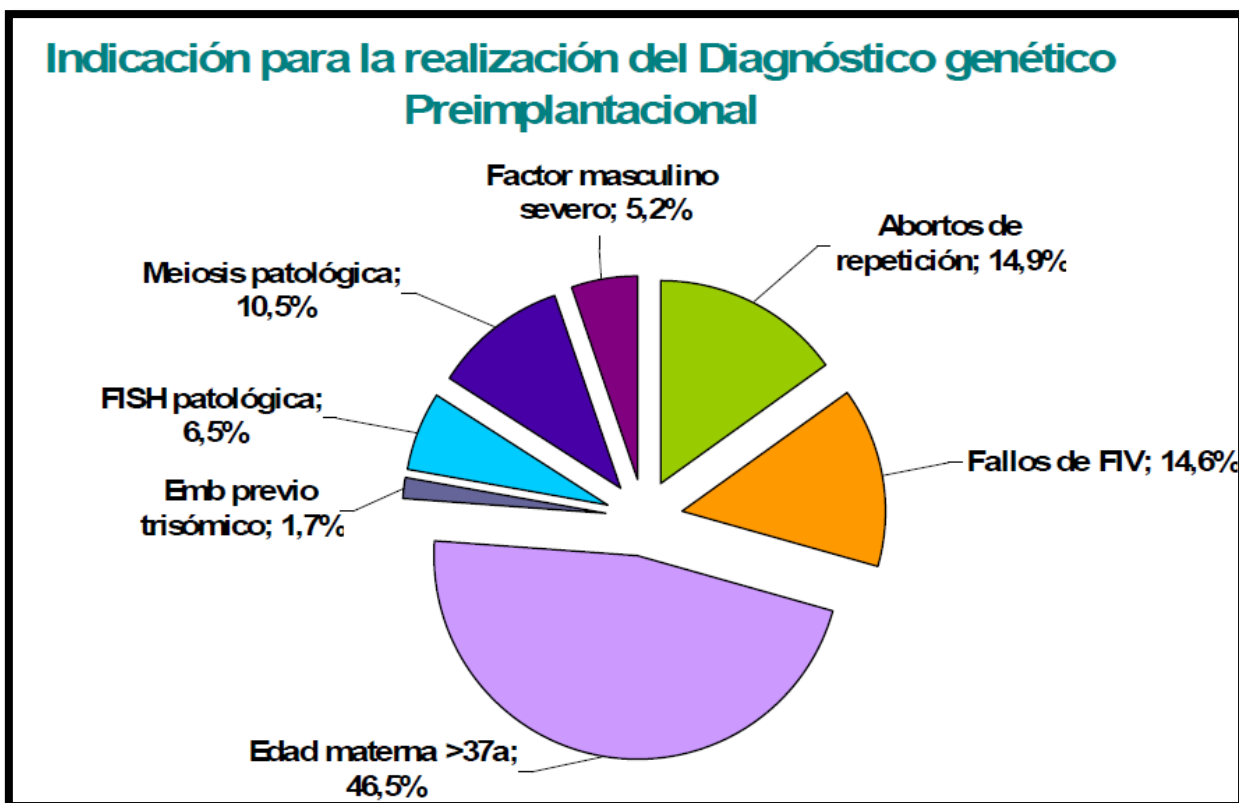


Gráfico 2: Indicación para la realización del DGP en clínicas Españolas

Fuente gráfico 2: Grupo de Interés de Genética Reproductiva de ASEBIR, año 2007

En Estados Unidos

Políticas de las clínicas sobre selección de sexo en Estados Unidos

Según estudios publicados por Genetics and Public Policy Center, Johns Hopkins University en febrero del año 2009, se estima que un 74% de las clínicas en Estados Unidos prestan servicios de DGP y que entre un 4-6% de los ciclos de FIV incluyen DGP.

El siguiente grafico de torta (Gráfico 3) muestra las políticas de las clínicas con respecto a la selección del sexo del bebe en Estados Unidos

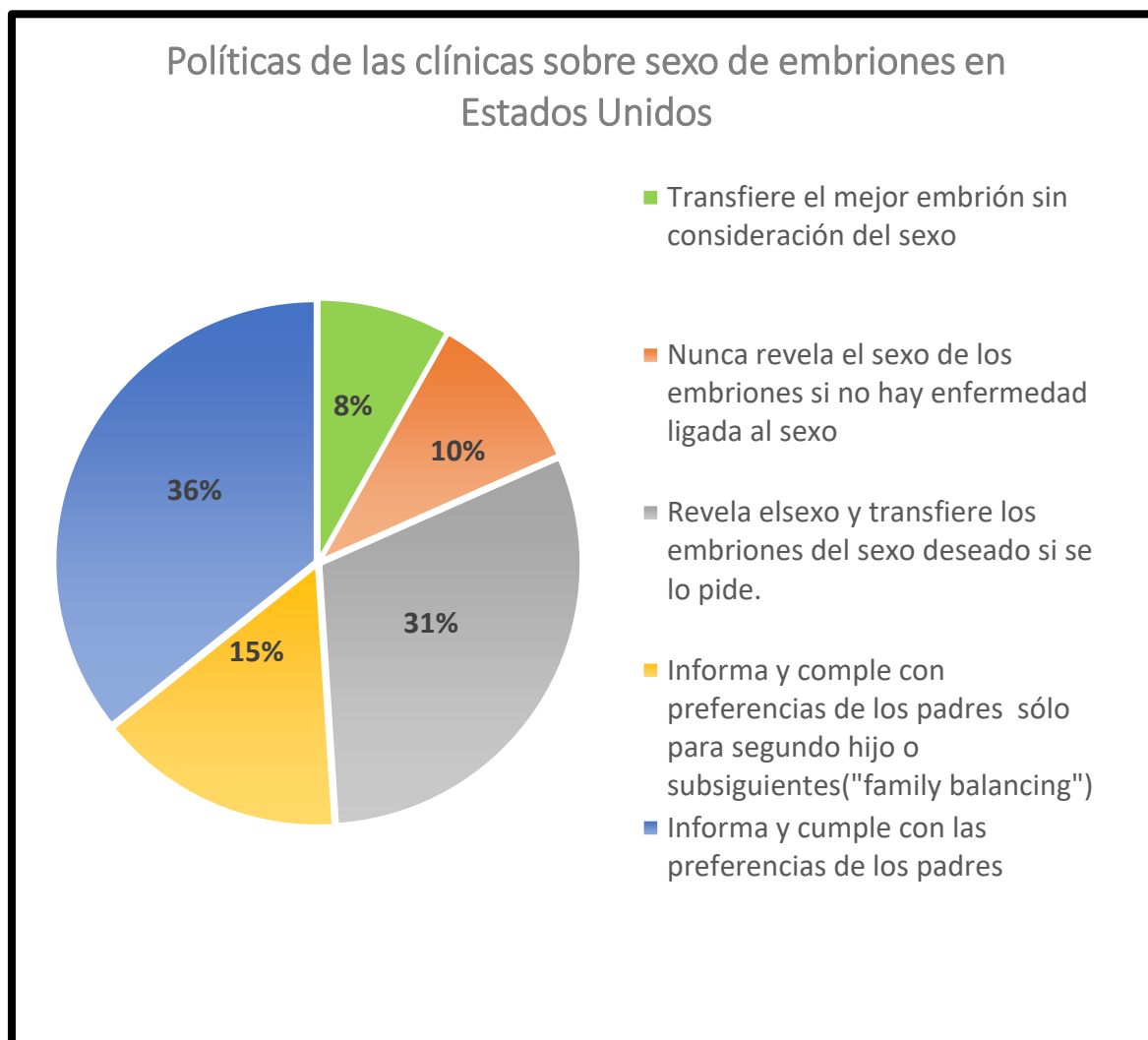


Gráfico 3: Consideraciones de las clínicas de Estados Unidos al momento del realizar DGP para seleccionar el sexo del bebé.

Fuente gráfico 3: Genetics and Public Policy Center, Johns Hopkins University February 15, 2009

Podemos observar que entre las clínicas que transfieren el embrión sin observar el sexo y las clínicas que nunca revelan el sexo si no hay una enfermedad ligada al mismo, sólo un 18 %

del total de las clínicas que realizan DGP en los Estados Unidos no permiten elegir el sexo del bebé mientras que el restante de las mismas si lo permite.

Por otro lado según datos aportados por la misma entidad (GPPC Public Opinion 2004), la opinión pública en su gran mayoría (88%) cree que debe haber límites establecidos para usos aceptables e inaceptables de pruebas genéticas reproductivas.

Tipos de DGP realizados en clínicas de Estados Unidos

En el siguiente grafico (Grafico 4) podemos observar los tipos de DGP que ofrecen las clínicas en los Estados Unidos. Cuando decimos “tipos de DGP” hacemos referencia a los casos en los que se realiza DGP, por ejemplo, en el caso de Aneuploidias, o en caso de selección de sexo, etc.

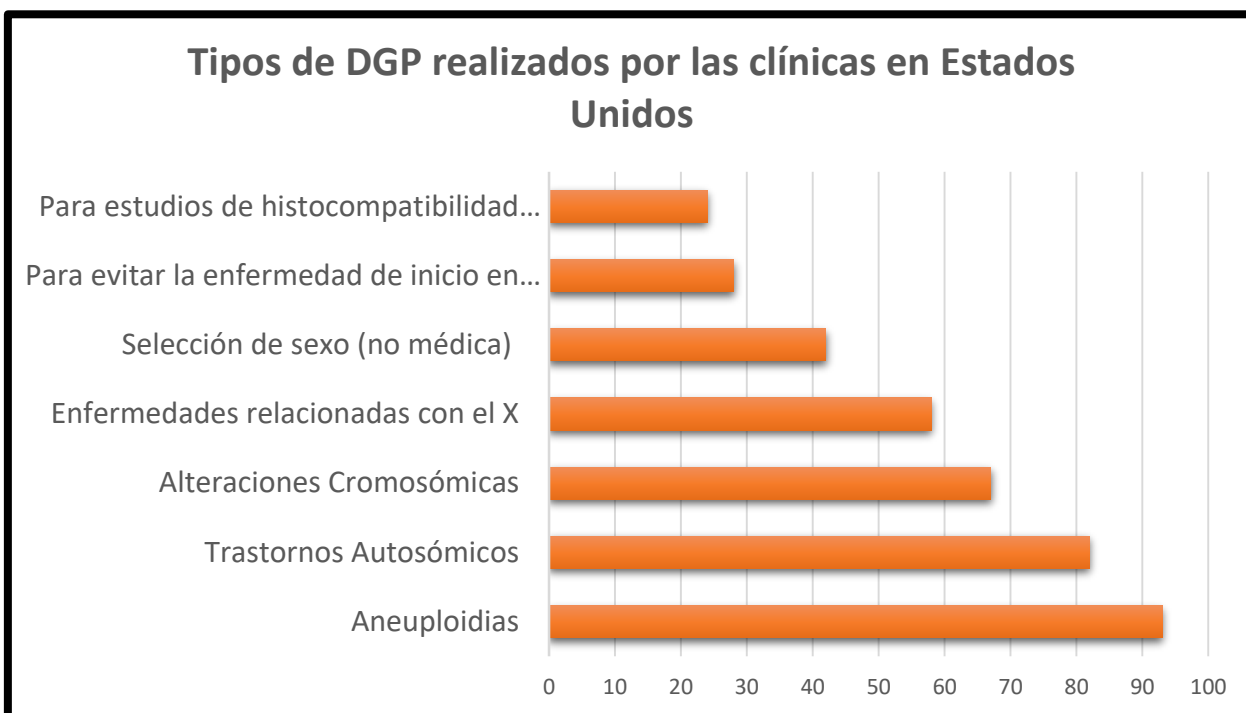


Gráfico 4: Clínicas que realizan DGP según los distintos casos

Fuente gráfico 4: *Genetics and Public Policy Center*, Johns Hopkins University February 15, 2009

Encuestas DGP

El sitio web guiadelniño.com realizó una encuesta sobre la cual contestaron 520 personas, en la que se pregunta: “¿Te gustaría tener acceso a las nuevas técnicas de diagnóstico genético preimplantacional y poder elegir el sexo del futuro bebé o sus rasgos físicos?”. El resultado de dicha encuesta reveló que a un 35% si le gustaría, mientras que a un 65% no.

Paralelamente para este trabajo de Epidemiología, del Instituto de Formación Técnica Superior N°10 se ha realizado una encuesta vía web que contó con la participación de 100 personas, la misma consta de 2 preguntas sobre DGP, y contempla la edad de los encuestados.

La encuesta se realizó con la plataforma my.surveo.com y los resultados fueron los siguientes:

En primer lugar se consultó la edad de los encuestados (Gráfico 4), con esto se pudo observar que una gran mayoría de los mismos se encuentra en edad de tener hijos. Por lo que podríamos pensar que realmente existe la posibilidad de que esta técnica sea una opción a tener en cuenta a la hora de concebir un hijo para estas personas.

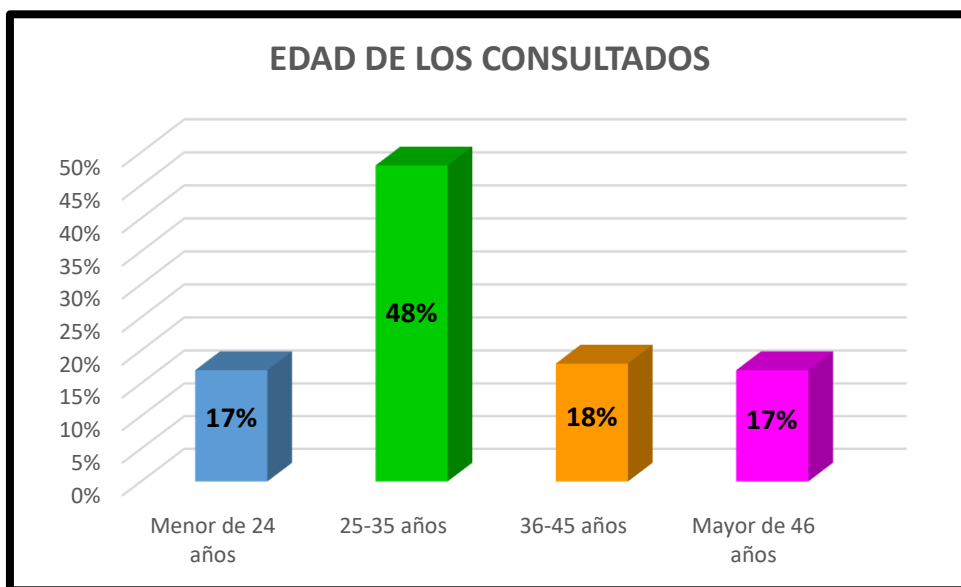


Gráfico 5: Rangos etarios de las personas que participaron en la encuesta

Fuente gráfico 5: Encuesta realizada utilizando la plataforma my.surveo.com

La primera pregunta que se realizó sobre DGP fue la siguiente:

“Hoy en día existe una técnica llamada Diagnóstico Genético Preimplantacional que permite evitar enfermedades genéticas descartando embriones “defectuosos” ¿La utilizarías para concebir un bebé?”

A esta pregunta un 73 % de los encuestados contestó que sí utilizaría esta técnica para concebir un hijo y evitar enfermedades genéticas. (Gráfico 5)

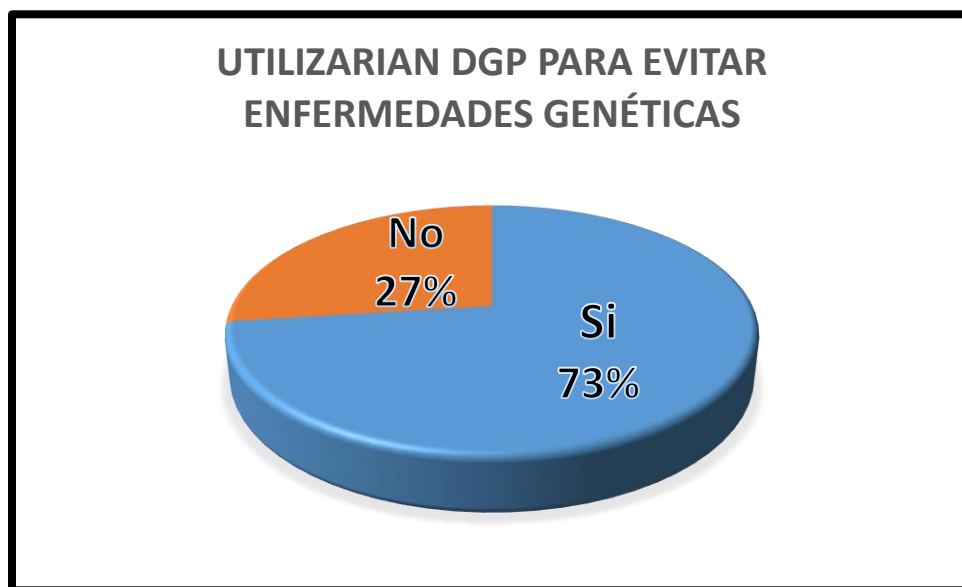


Gráfico 6: Encuestados que utilizarían DGP para evitar enfermedades genéticas en sus hijos.

Fuente gráfico 6: Encuesta realizada utilizando la plataforma my.surveo.com

La segunda pregunta realizada en esta encuesta sobre DGP fue la siguiente:

“Si con esta técnica pudieras elegir el sexo o los rasgos físicos de tu futuro bebé, ¿Lo harías?”

En este caso un 71% de los encuestados respondió que no utilizaría DGP para elegir el sexo o los rasgos físicos de su descendencia, mientras que un 29 % sí la utilizaría. (Gráfico 6)

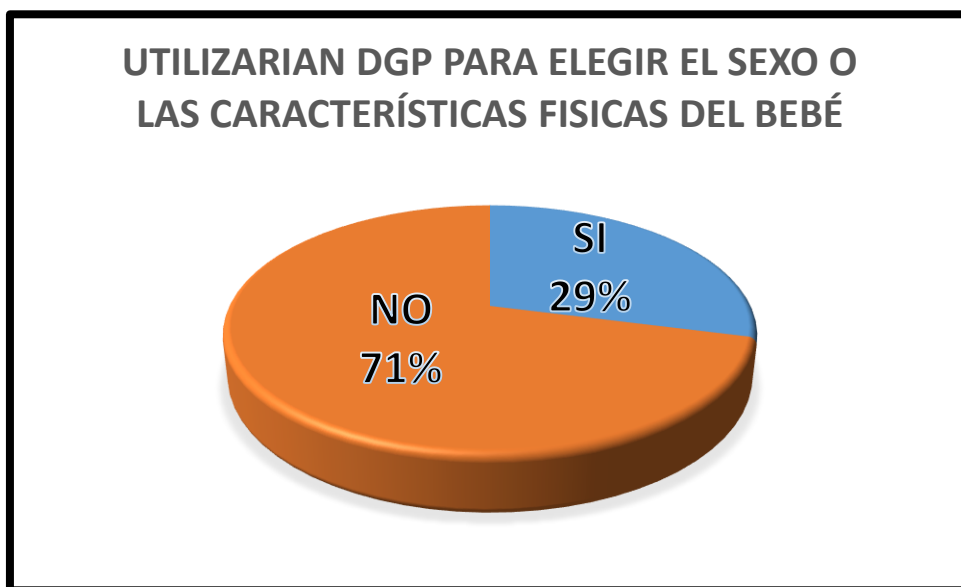


Gráfico 7: Encuestados que utilizarían DGP para elegir el sexo o los rasgos físicos de su bebé.

Fuente gráfico 7: Encuesta realizada utilizando la plataforma my.surveo.com

Enfermedades monogénicas detectadas por DGP

La siguiente tabla corresponde a un listado en donde se incluyen todas las enfermedades monogénicas diagnosticadas hasta el año 2005 en España; en ella también se incluye la frecuencia con que se dan dichas enfermedades en la población y la edad en la que aparecen.

Tabla 2

Enfermedades monogénicas diagnosticadas hasta 2005, en España.

Enfermedad	Herencia	Frecuencia	Edad de inicio o	Penetrancia
		poblacional Orphanet	aparición	
Acidemia propiónica	autosómica recesiva	1-9 / 100 000	Neonatal/infancia	
Aciduria 3hidroxi-3-metilglutárica	autosómica recesiva	Desconocido	Neonatal/infancia	
Acondroplasia	autosómica dominante	1-9 / 100 000	Neonatal/infancia	
Adrenoleucodistrofia, ligada al X	ligada al sexo	5 / 100 000	Variable	
Agammaglobulinemia, ligada al X	recesiva ligada al sexo	1-9 / 1 000 000	Neonatal/infancia	
Alfa-sarcoglicanopatía de cinturas con déficit de alfa-sarcoglicano	autosómica recesiva	1-9 / 1 000 000	Infancia	
Alport, ligada al X	ligada al sexo	1-9 / 100 000	Infancia	
Anemia de Fanconi	autosómica recesiva	1-9 / 100 000	Infancia	
Angioedema hereditario	autosómica dominante	1-9/ 100 000	Variable	
Aniridia (PAX6)	autosómica dominante	1-9 / 100 000	Neonatal/infancia	
Ataxia apraxia oculomotora	autosómica recesiva	Desconocido	Infancia	

Ataxia espinocerebelosa tipo 1	autosómica dominante	0,57 / 100 000	Edad adulta	100% (si viven suficiente)
Ataxia espinocerebelosa tipo 3	autosómica dominante	0,7 / 100 000	Edad adulta	100% (si viven suficiente)
Atrofia muscular espinal enfermedad de Werdnig Hoffmann o atrofia muscular espinal infantil tipo I,	autosómica recesiva	10 / 100 000	Neonatal/infancia	
Beta talasemia	autosómica recesiva	2 / 100 000	Neo natal/infancia	
Charcot-Marie-Tooth, CMTX	ligada al sexo	1-5 / 10 000	Infancia en varones/Adulta en hembras portadoras	100% en varones portadores de mutación
Charcot-Marie-Tooth 1A, DEMYELINATING, TYPE 1A; CMT1A	autosómica dominante	32,5 / 100 000	Variable	100% (en función de cuando aparece la sintomatología)
Defecto congénito de la glicosilación (CDG), TYPE Ia; CDG1A	autosómica recesiva	Excepcional	Neonatal/infancia	
Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD)	autosómica recesiva	1 / 100 000	Neonatal/infancia	
Déficit de Glutaril-CoA Deshidrogenasa	autosómica recesiva	1-9 / 1 000 000	Neonatal/infancia	
Deficiencia de Ornitina transcarbamilasa (OTC)	recesiva ligada al sexo	2,5 / 100 000	Infancia	
Deficiencia de POR (citocromo P450 oxidoreductasa), SÍNDROME ANTTLEY-BIXLER-LIKE	autosómica recesiva	Excepcional	Neonatal/infancia	
depleción del ADN mitocondrial (ADNmt) causado por mutación en MPV17	autosómica recesiva	Desconocido	Neonatal/infancia	
Displasia campomélica	Autosómica dominante	Excepcional	Neonatal/infancia	
Displasia ectodérmica, hidrótica (S. Clouston o HED2)	autosómica dominante	1 / 100 000	Infancia	
Displasia epifisaria múltiple tipo 1	autosómica dominante	1-9 / 100 000	Neonatal/infancia	

Distonía de torsión	autosómica dominante	4 / 100 0 00	Infancia
Distrofia miotónica 1 (Steinert)	autosómica dominante	1-9 / 100 000	Variable (predominantemente adulta)
Distrofia muscular Duchenne/Becker	ligada al sexo	5 / 100 000	Infancia
Distrofia Muscular Emery Dreifuss, AD , AUTOSOMAL DOMINANT; EDMD2	autosómica dominante	1-9 / 1 000 000	Infancia
Distrofia muscular facio-escápulo-humeral	autosómica dominante	1-9 / 100 000	Variable (predominantemente adulta)
Drepanocitosis (Anemia falciforme)	autosómica recesiva	1-5 / 10 000	Variable
Enfermedad de Huntington	autosómica dominante	6,2 / 100 000	Variable (predominantemente adulta)
Enfermedad de Norrie (pseudoglioma)-	recesiva ligada al sexo	Excepcional	Neonatal/infancia
Epidermolisis bullosa, juntural	autosómica recesiva	Excepcional	Neonatal/infancia
Esclerosis tuberosa tipo 1 TSC1 CROMOSOMA 9	autosómica dominante	8,8 / 100 000	Variable
Esclerosis tuberosa tipo 2 TSC2 CROMOSOMA 16	autosómica dominante	8,8 / 100 000	Variable
Exostosis múltiple hereditaria tipo 1 Exostoses, multiple	autosómica dominante	1-9 / 100 000	Infancia
Fibrosis quística	autosómica recesiva	12 / 100 000	Infancia
Gangliosidosis GM1	autosómica recesiva	Desconocido	Infancia
Glucogenosis tipo 1A	autosómica recesiva	Desconocido	Neonatal/infancia
Glucogenosis tipo 2 (Síndrome de Pompe)	autosómica recesiva	1-9 / 100 000	Variable
Granulomatosis crónica	recesiva ligada al sexo	1-9 / 1 000 000	Infancia
Hemofilia A	ligada al sexo	7,7 / 100 000	Infancia
Hipercolesterolemia familiar	autosómica dominante	>1 / 1000	Variable

Hiperplasias suprarrenal congénita (HSC) mutación especialmente prevalente Val281Leu	autosómica recesiva	10 / 100 000		
Homocistinúria	autosómica recesiva	1-9 / 1 000 000	Infancia	
Incontinentia Pigmenti	dominante ligada al sexo	0,2 / 100 000	Infancia	
Inmunodeficiencia severa combinada (RAG2)	autosómica recesiva	0,35 / 100 000	Neonatal/infancia	
T- B- Leucodistrofia metacromático (deficiencia ARSA)	autosómica recesiva	0,16 / 100 000	Variable	
Lipofuscinosis neuronal ceroida tipo 2	autosómica recesiva	1-9 / 100 000	Infancia	
Miocardiopatía hipertrófica familiar	autosómica dominante	>1 / 1000	Variable	
Neoplasia múltiple endocrina: MEN 1	autosómica dominante	11 / 100 000	Variable	
Neoplasia múltiple endocrina: MEN2A	autosómica dominante	3,3 / 100 000	Infancia	
Neurofibromatosis 1	autosómica dominante	25 / 100 000	Variable	
Neuropatía hereditaria con susceptibilidad a parálisis por presión	autosómica dominante	1-9 / 100 000	La edad adulta	
Osteogénesis imperfecta				
OSTEOGENESIS IMPERFECTA, TYPE I	autosómica dominante	6,5 / 100 000	Neonatal/infancia	
Osteopetrosis, AR				
Osteopetrosis, malignant	autosómica recesiva	0,75 / 100 000	Neonatal/infancia	
Parálisis periódica hipocalémica	autosómica dominante	1-9 / 100 000	Infancia	
Paramiotonía Congénita de VON EULENBURG; PMC	autosómica dominante	Desconocido	adolescencia/edad adulta	
Polineuropatía Amiloidótica Familiar (PAF) o enfermedad de Andrade	autosómica dominante	100 / 100 000	Edad adulta (pobl. Ibérica 33.5+/-9.4a)	Variable
POLYNEUROPATHY				

Poliposis adenomatosa familiar	autosómica dominante	5,25 / 100 000	La edad adulta
Poliquistosis renal, AD PKD1	autosómica dominante	0,11 / 100 000	Variable
Poliquistosis renal, autosomal recessive	autosómica dominante	6,5 / 100 000	Infancia
Poliquistosis renal, AD, DISEASE 2; PKD2	autosómica dominante	0,11 / 100 000	Variable
Retinosis pigmentaria (gen rodopsina)	autosómica dominante	27,5 / 100 000	Variable (predominantemente adulta)
Retinosis pigmentaria ligada al X	ligada al sexo		Infancia
Síndrome de Lynch I	autosómica dominante	0,48 / 100 000	Edad adulta
Síndrome de Holt-Oram; HOS	autosómica dominante	1-9 / 100 000	Neonatal/infancia
Síndrome de Hunter (mucopolisacaridosis II)	ligada al sexo	0,6 / 100 000	Neonatal/infancia
Síndrome de Asperger	multifuncional	20 / 100 000	Infancia
Síndrome de diGeorge	autosómica dominante	1-5 / 10 000	Neonatal/infancia
Síndrome de Bruton (agammaglobulinemia ligada al X)	ligada al sexo		Infancia
Síndrome de Gorlin	autosómica dominante	1-9 / 100 0 00	adolescencia/edad adulta
Síndrome de hipersensibilidad a los andrógenos	ligada al sexo	1-5 / 10 000	Neonatal/infancia
Síndrome de Marfan TYPE I; MFS1	autosómica dominante	30 / 100 000	Infancia
Síndrome de Noonan	autosómica dominante	1-5 / 10 00 0	Neonatal/infancia
Síndrome de Peutz-Jeghers	autosómica dominante	1-9 / 100 000	Variable
Síndrome de Pfeiffer	autosómica dominante	1-9 / 100 000	Neonatal/infancia
Síndrome de Von Hippel-Lindau	autosómica dominante	1-9 / 100 000	La edad adulta
Síndrome de Wiscott-Aldrich	ligada al sexo	0,15 / 100 000	Infancia

Síndrome de X frágil	ligada al sexo	14,25 / 100 000	Infancia
Síndrome del gen contiguo (poliquistosis renal/esclerosis tuberosa) OMIM #600273	autosómica dominante	Excepcional	Infancia
Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X o enfermedad de Duncan	recesiva ligada al sexo	1-9 / 1 000 000	Infancia
Síndrome de Treacher Collins-Franceschetti	autosómica dominante	6 / 100 000	Neonatal/infancia
Sordera AR Usher	autosómica recesiva	1-9 / 100 000	Neonatal/infancia
Tirosinemia	autosómica recesiva	Excepcional	Neonata l/infancia
Vítreo-Retinopatía Exudativa Familiar	varias	Desconocido	Variable

Nota 2: Datos del GI de Genética y Reproducción ASEBIR (Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción)

CONCLUSION

Se puede concluir que el Diagnóstico Genético Preimplantacional resulta prácticamente inequívoco al diagnosticar enfermedades de origen genético, siendo una técnica segura y muy específica para descartar embriones con defectos genéticos y permitiéndole a padres portadores de genes defectuosos concebir hijos sanos. Si bien, muchas personas dicen que si tuvieran un hijo “insano” lo amarían igual, si hoy en día se cuenta con las herramientas necesarias para quitar un peso de las espaldas de esos futuros niños, evitándoles enfermedades a futuro, que no solo infieran en retrasos madurativos o mentales, sino que además les arraiguen problemas físicos o de salud que les impidan vivir una vida plena como la de cualquier niño, bienvenido sea.

Como dijo Charles Darwin «No es la más fuerte de las especies la que sobrevive y tampoco la más inteligente. Sobrevive aquella que más se adapta al cambio».

Los avances a los que ha llegado la ciencia con en el campo de la fertilización asistida son, tan sorprendentes que hace sólo algunos años atrás, si nos hablaban de Diagnóstico Genético Preimplantacional hubiésemos pensado que se trataba de alguna película de ciencia ficción.

Resulta alentador pensar que hijos casi destinados a padecer una enfermedad grave heredada por sus padres puedan tener una vida plena y despojarse de esos factores genéticos, o que parejas que no podían quedar embarazadas hoy en día pueden hacerlo.

Sin embargo, estos avances científicos y tecnológicos no solo abrieron las puertas de un mundo en el que se pueden evitar enfermedades genéticas; como todas las cosas buenas, pueden tener un lado malo según en manos de quien caiga. Quien sabe que podría haber pasado si el DGP se hubiese descubierto en la época de la Alemania Nazi, si Adolf Hitler hubiese sabido que la ciencia y la genética le podrían dar esa raza aria y pura que el tanto quería.

Por suerte hoy en día existen muchísimos organismos que regulan la implementación ética de la ciencia y la medicina. La bioética se ocupa de encontrar una solución adecuada a dilemas éticos que plantean la práctica de la medicina y otras ciencias. Al ser una práctica nueva y bastante reciente hay muchos países como el nuestro que todavía no regulan su implementación. Con el paso del tiempo se irán modificando las leyes, permitiendo así una que exista un marco legal para más países que hoy no lo contemplan.

Debemos acompañar el avance de las ciencias y la tecnología ya que como bien decía James Watson, “Antes pensábamos que nuestro futuro estaba en las estrellas. Ahora sabemos que está en nuestros genes”.

BIBLIOGRAFIA

- <https://ivi.com.ar/tratamientos-reproduccion-asistida/dgp/>
- <https://ivi.es/tratamientos-reproduccion-asistida/fiv-plus/>
- https://es.wikipedia.org/wiki/Diagn%C3%B3stico_gen%C3%A9tico_preimplantacion_al#Objetivos_y_conclusiones
- <http://medicinaestudia.blogspot.com.ar/2012/07/sintesis-de-proteinas-y-mutaciones.html>
- <https://www.reproduccionasistida.org/resultados-del-diagnostico-genetico-preimplantacional/>
- <http://cacrm.es/aumento-en-las-tasas-de-exito-de-embarazo-con-dgp/>
- <http://www.dw.com/es/controversia-en-torno-al-diagn%C3%B3stico-de-males-cong%C3%A9nitos-en-embriones/a-5607475>
- http://webs.ucm.es/info/medlegal/5%20Escuelas/escumedlegal/revista/articulos_pdf/2_3_2006.pdf
- <https://bioquimicadeln.wordpress.com/2015/12/07/traduccion-de-la-informacion-genetica-y-biosintesis-de-proteinas/>
- <https://www.e-geneticare.com/preguntas-frecuentes/que-es-la-herencia-genetica>
- <https://carefirst.staywellsolutionsonline.com/Spanish/DiseasesConditions/Pediatric/HighRiskPregnancy/90,P05615>
- <https://www.youtube.com/watch?v=qKrrqBNuw1s>

- <https://www.youtube.com/watch?v=Qy9S7EyqY0w>
- <https://www.youtube.com/watch?v=n9Us-FPp0rk>
- http://www.diarioc.com.ar/tecnologia/Para_elegir_el_sexo_del_futuro_bebe/100313
- <http://www.dailymotion.com/video/xwe2g4>
- <http://centrodebioetica.org/2014/08/freno-judicial-a-la-seleccion-y-descarte-de-embriones-a-traves-del-diagnostico-genetico-preimplantatorio/>
- <http://www.abogados.com.ar/resuelven-que-la-prepaga-no-debe-cubrir-el-tratamiento-de-diagnostico-genetico-preimplantacional-por-implicar-la-destruccion-de-determinados-embriones/17741>
- <http://med.se-todo.com/himiya/1635/index.html>
- <http://www.biologia.edu.ar/adn/adntema1.htm>
- <https://www.eugin.es/inseminacion-artificial/>
- <http://www.revistafertilidad.org/noticias/presultados-gestacionales-tratamientos-reproduccion-asistida-en-espantildea-56>
- <https://www.guiadelnino.com/encuestas>
- <http://www.asebir.com>
- <https://biologia.laguia2000.com/tecnicas-en-biologia/taq-polimerasa>
- <https://www.survio.com/en/>
- https://ec.europa.eu/jrc/sites/jrcsh/files/jrc_aaas_2009_03_baruch_pgd.pdf

Método empleado: Método descriptivo.

Datos del método

Costos: 11200 pesos

Duración: 4 meses.

Procesamiento de datos:

Excel 2013

Word 2013

Pdf to Word

Plataforma de encuestas online Survio (www.survio.com)