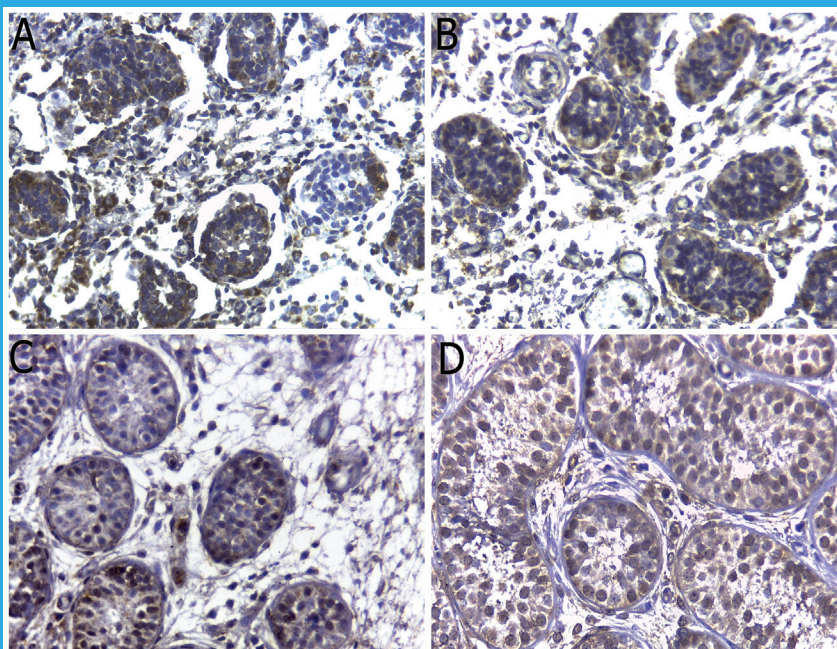


Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva



Contenido de este número:

- Diabetes mellitus gestacional: estudio de prevalencia, factores de riesgo y niveles de vitamina D en un grupo de mujeres de La Plata, Argentina
- Sistema histaminérgico testicular: consideraciones sobre el empleo de antihistamínicos y su potencial efecto en la reproducción masculina
- Análisis genómicos aplicados a la reproducción
- Definiendo los límites de detección de los rearrreglos cromosómicos en embriones preimplantatorios usando secuenciación de siguiente generación
- Aborto recurrente. Comentarios sobre Causas endocrino-metabólicas e inmunológicas de aborto recurrente de la Guía de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) 2017

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva



AFILIADA A LA INTERNATIONAL SOCIETY OF GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY (ISGE) Y A LA FEDERACIÓN LATINA DE ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA (FLEG)

Año 26 • Volumen XXVI • N° 1 • Suplemento • Enero - junio de 2019 • ISSN 1515-8845 (impresa) ISSN 2469-0252 (en línea)

COMISIÓN DIRECTIVA 2018

Presidenta: **Dra. Sandra Demayo**
Vicepresidente: **Dr. Domingo Mugnolo**
Secretaria: **Dra. Adriana Monastero**
Prosecretaria: **Dra. Karina Tozzi**
Tesorera: **Dra. Lara Miechi**

Profesora: **Dra. Laura Mittelberg**
Vocales Titulares: **Dra. Lorena Giannoni - Dra. Constanza Franco - Dra. Karina Sternberg - Dra. Alicia Jawerbaum**
Vocales Suplentes: **Dra. Marina Gelin**

COMISIÓN REVISORA DE CUENTAS

Miembros Titulares: **Dra. Érika Abelleira, Dra. Mariana Angeloni, Dra. Valeria Servetti**

Miembros Suplentes: **Dra. Alejandra Palma Landeau, Dra. María Fernanda González de Chazal**

COMITÉ EDITORIAL

Directora de Publicaciones: **Dra. Alicia Jawerbaum**, Doctora en Ciencias Biológicas, Universidad de Buenos Aires (UBA), Investigadora Principal del CONICET, Directora del Laboratorio de Reproducción y Metabolismo del CEFYBO-CONICET, Facultad de Medicina (UBA), CABA, Argentina.

Subdirectoras: **Dra. Claudia Peyrallo**, Médica Ginecóloga Especialista en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva, Integrante de la Sección Reproducción del Servicio de Ginecología del Hospital Rivadavia, Jefa de Endocrinología Ginecológica del Servicio de Ginecología del Hospital Universitario Fundación Favalaro, Docente (UBA), CABA, Argentina. **Dra. Roxana Reynoso**, Doctora en Bioquímica (UBA), Especialista en Endocrinología ABA-SAEM,

Bioquímica especialista en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva (SAEGRE), Docente II Cátedra de Fisiología, Facultad de Medicina (UBA), Investigadora Laboratorio de Endocrinología (UBA), CABA, Argentina.

Colaboradores: **Dra. Laura Estela Boero**, Bioquímica por la Universidad Nacional de Tucumán, Doctora en Bioquímica (UBA), Área Bioquímica Clínica, Especialista en Bioquímica Clínica, Área Endocrinología, Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA), Docente con Formación Pedagógica en Enseñanza Universitaria, Orientación Ciencias de la Salud, Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA), CABA, Argentina.

Dra. Adriana Monastero, Ginecóloga y Obstetra (UBA), Especialista en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva (SAEGRE),

Magíster en Psiconeuroinmunoendocrinología Universidad Favalaro, CABA, Argentina, Fellow del American College of Gynecology and Obstetrics. **Dra. Luciana Porrati**, Médica Ginecóloga y Obstetra, Especialista en Medicina Endocrina y Reproductiva, Médica asociada en el Instituto de Ginecología y Fertilidad (IFER), Médica de la Sección de Reproducción del Hospital Bernardino Rivadavia, CABA, Argentina. **Dra. Mariela Bilotas**, Doctora en Ciencias Biológicas (UBA), Investigadora Adjunta del CONICET, Laboratorio de Inmunología de la Reproducción, IBYME-CONICET. **Dra. Rosanna Ramhorst**, Doctora en Ciencias Biológicas, Universidad de Buenos Aires (UBA), Investigadora Independiente del CONICET, Laboratorio de Inmunofarmacología IQUIBICEN-CONICET, Profesora Adjunta de la Universidad de Buenos Aires (UBA), CABA, Argentina

Propietaria:

Asociación Civil Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

Domicilio Legal de la Revista:

Viamonte 2660, piso 6°, of. D (C1056ABR), CABA, Argentina
Registro en la Dirección Nacional de Derecho de Autor:
Exp. N° 14961376. ISSN 1515-8845 (impresa)
ISSN 2469-0252 (en línea)
Periodicidad: semestral

Edita:

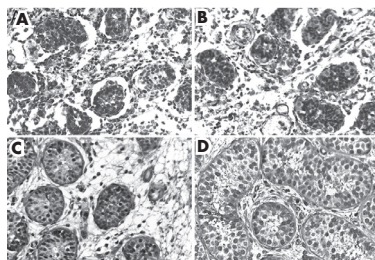
Sello Editorial Lugones® de Editorial Biotecnológica S.R.L.
Socio Gerente: Facundo Lugones
Jefa de Redacción: Lic. María Fernanda Cristoforetti
Coordinación Editorial: Ed. Carolina Bustos
Curpaligüe 202, 9° piso, of. B (1406), CABA, Argentina. Tel.: (011) 4632-0701/4634-1481
E-mail: administracion@lugones.com.ar
www.lugoneseditorial.com.ar

Año 26 • Volumen XXVI • N° 1 • Suplemento • Enero - junio de 2019

Imprenta: Sello Editorial Lugones® Editorial Biotecnológica S.R.L., Curpaligüe 202, 9° B (1406), CABA, Argentina

La presente edición está impresa en papel libre de cloro.

Tapa



Expresión de H4R en cortes de testículo normal en niños. Los cortes se obtuvieron de niños fallecidos por cardiopatías que no presentaban patologías de tipo endocrinológico y fueron clasificados según las características propuestas por Tanner para los distintos estadios de maduración sexual. **A-D)** G1, neonatal (< 1 mes de edad); G2, infantil (1 a 12 meses de edad); G3, juvenil (1 a 12 años de edad); G4, puberal (12-14 años de edad), respectivamente.

Comité Científico

Presidente

Dr. Gabriel Fisz bajn

Integrantes

Dr. Manuel Nölting

Dr. Sebastián Gogorza

Dra. Susana Kopelman

Dra. Nora Moses

Dra. Alicia Jawerbaum

Dr. Domingo Mugnolo

Dra. María Teresa Nofal

Dra. María Belén Pérez Lana

Dra. Claudia Peyrallo

Dra. Susana Pilnik

Directores de Cursos

Capacitación Superior

Buenos Aires

Dr. Sandra Demayo

Dra. Laura Mitelberg

Dra. Gabriela Pundyk

Dra. Karina Sternberg

Capacitación Superior

Córdoba

Dr. Natalio Kuperman

Dra. Viviana Mesch

Dra. Mónica Ñáñez

Dra. Lorena Giannoni

I Curso Anual de Endocrinología

Ginecológica y Reproductiva

Ushuaia - Río Grande

Dr. Fabián Gomez Giglio

Dra. Adriana Monastero

Dra. Karina Tozzi

Dra. Carolina Yulán

Coordinadores de Cursos

De Buenos Aires

Dra. Yamile Mocarbel

Dra. María Alejandra Palma Landeau

Dra. Valeria Servetti

De Ushuaia- Río Grande

Dra. Gisela Di Pietro

Dra. María Fernanda González de Chazal

Dra. Valeria Servetti

De Córdoba

Dra. Vanina Drappa

Dra. Mariana Angeloni

Comité de Certificación y Recertificación

Coordinadoras

Dra. Alicia Jawerbaum

Dra. Roxana Reynoso

Miembros

Dr. Manuel Nölting

Dra. Viviana Mesch

Dra. Laura Mitelberg

Comunicación Institucional

Dra. Lorena Giannoni

Dra. Valeria Servetti

Filiales

Filial Sur

Directores:

Dr. Fabián Gómez Giglio

Dra. María José Iturria

Filial NOA

Directores:

Dr. Néstor Zurueta

Dr. Juan José Aguilera

Filial Litoral

Directores:

Dr. Héctor Miechi

Dra. Delia Oстера

Filial Cuyo. Sede San Juan

Directora: Dra. Graciela Schabelman

man

Filial Córdoba Centro

Director: Dr. Natalio Kuperman

Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

Viamonte 2660, piso 6°, of. D (C1056ABR), (C1057AAU), Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Tel.: (5411) 4961-0290. Email: saegre@saegre.org.ar. Sitio web: www.saegre.org.ar

Esta publicación ha sido seleccionada y será indizada para la base de datos LILACS - Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud

de publicaciones científicas y la base de datos BINACIS - Bibliografía Nacional en Ciencias de la Salud de Argentina. Estas bases de datos

están accesibles desde el sitio de la Biblioteca Virtual en Salud de Argentina en: <http://www.bvs.org.ar> y a nivel regional en el sitio: <http://www.bireme.br>

ÍNDICE

TRABAJO ORIGINAL

- Diabetes mellitus gestacional: estudio de prevalencia, factores de riesgo y niveles de vitamina D en un grupo de mujeres de La Plata, Argentina 43
Ana M. Aristimuño, Juan A. Verna, María S. Martínez Methol, Lorena Maydana, María D. González, Mabel O. Straccia, Fernando D. Ventimiglia, Jorge J. Bruno, Liliana E. D'Agostino

ACTUALIZACIÓN

- Sistema histaminérgico testicular: consideraciones sobre el empleo de antihistamínicos y su potencial efecto en la reproducción masculina 54
Carolina Mondillo, María Luisa Varela, Adriana María Belén Abiuso

REVISIÓN

- Análisis genómicos aplicados a la reproducción 59
Guadalupe Buda, Sebastián A. Vishnopolska, Germán Biagioli, Marcelo A. Marti, Adrián G. Turjanski

ANÁLISIS CRÍTICOS POR EXPERTOS DE TRABAJOS SELECCIONADOS

- Definiendo los límites de detección de los rearrreglos cromosómicos en embriones preimplantatorios usando secuenciación de siguiente generación 65
Comentario: Dr. Cristian Alvarez Sedó

COMENTARIO BIBLIOGRÁFICO

- Aborto recurrente. Guía de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología. Noviembre de 2017 67
Comentario sobre Causas endocrino-metabólicas de aborto recurrente: Dra. Mariana López
Comentario sobre Evaluación inmunológica: E. Grasso, S. Gori, E. Soczewski, L. Fernández, C. Pérez Leirós y R. Ramhorst

NOVEDAD

- Herencia biparental del ADN mitocondrial en seres humanos 82

INDEX

ORIGINAL ARTICLE

- *Gestational diabetes mellitus: prevalence study, risk factors and vitamin D levels in a group of women in La Plata, Argentina* 43
Ana M. Aristimuño, Juan A. Verna, María S. Martínez Methol, Lorena Maydana, María D. González, Mabel O. Straccia, Fernando D. Ventimiglia, Jorge J. Bruno, Liliana E. D'Agostino

UPDATE

- *Testicular histaminergic system: considerations on the use of antihistamines and their potential effects on male reproduction* 54
Carolina Mondillo, María Luisa Varela, Adriana María Belén Abiuso

REVIEW

- *Genomic techniques applied to reproductive biology* 59
Guadalupe Buda, Sebastián A. Vishnopolska, Germán Biagioli, Marcelo A. Marti, Adrián G. Turjanski

CRITICAL ANALYSIS OF SELECTED ARTICLES: EXPERTS' OPINIONS

- *Defining the limits of detection for chromosome rearrangements in the preimplantation embryo using next generation sequencing* 65
Comment: Dr. Cristian Alvarez Sedó

ARTICLE COMMENTS

- *Recurrent pregnancy loss. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. November 2017* 67
Comment on *Endocrine and metabolic causes of recurrent pregnancy loss*: Dra. Mariana López
Comment on *Immunological evaluation*: E. Grasso, S. Gori, E. Soczewski, L. Fernández, C. Pérez Leirós y R. Ramhorst

NOVEL

- *Biparental inheritance of mitochondrial DNA in humans* 82

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

Generalidades

Se podrán enviar artículos para publicar en las siguientes secciones: Trabajo original de Investigación (requiere resultados originales, no publicados previamente en otras Revistas Nacionales e Internacionales); Actualización; Revisión; Casos Clínicos (en estas tres secciones los trabajos se realizarán por invitación del Comité Editorial, deben ser originales, no publicados previamente en Revistas Nacionales e Internacionales y deberán citarse las fuentes de los mismos); y Correo de lectores.

Los manuscritos deben tipearse a doble espacio en papel tamaño A4, en Word for Windows, fuente Times New Roman, tamaño 12, con márgenes de al menos 25 mm y una extensión máxima de 30 páginas.

Los autores deberán enviar original y copia en papel, y una versión electrónica (e-mail, disquete o disco compacto).

Contenido de la Revista

La Revista consta de los siguientes espacios: Trabajo Original de Investigación; Trabajos distinguidos; Actualización; Revisión; Análisis Crítico; Casos Clínicos; Novedades bibliográficas; Sesión científica; Simposio; Cursos; Correo de lectores; Calendario de eventos; Reglamento de publicaciones.

Todos los artículos enviados deberán incluir en la primera página:

Título completo del artículo en castellano y en inglés; nombre y apellido del/los autor/es; título profesional; institución/es afiliada/s; dirección postal y electrónica del autor principal. Se deberá incluir además un título breve, de menos de 50 caracteres. Se debe utilizar el formato que se ejemplifica a continuación:

La endometriosis es un factor de riesgo de hemoperitoneo espontáneo durante el embarazo

Endometriosis is a risk factor for spontaneous hemoperitoneum during pregnancy
Ivo A. Brosens, Luca Fesi, Jan J. Brosens

Leuven Institute for Fertility and Embryology, Leuven, Belgium

E-mail: info@lifeleuven.be

Actualizaciones y Revisiones

Se deberá incluir un resumen de menos de 250 palabras en castellano y en inglés, y hasta 6 palabras clave.

Trabajos originales de investigación

Se deberá configurar el manuscrito de la siguiente forma: resumen en castellano e inglés, que deberá incluir el objetivo, diseño, metodología, los resultados y las conclusiones, de extensión no superior a las 250 palabras. Hasta 6 palabras clave. Secciones: Introducción; Materiales y métodos; Resultados; Discusión; Agradecimientos; Referencias; Tablas; Figuras; Epígrafes.

Casos Clínicos

Los casos clínicos deben ser concisos, informativos y con un límite de hasta 10 páginas a doble espacio, con hasta dos tablas/figuras.

Correo de lectores

Esta sección consiste en un espacio para comentarios de artículos publicados o comunicaciones de interés. Las cartas no deben exceder las 600 palabras, a doble espacio y con un límite de hasta 10 referencias. Incluir dirección completa, teléfono/fax y dirección de correo electrónico. No incluir resumen ni título en inglés. El editor de la REVISTA SAEGRE se reserva el derecho de acortar las cartas que no se ajusten a las especificaciones mencionadas y realizar todo cambio que considere necesario con el objetivo de mantener el estilo de la Revista.

Referencias bibliográficas

Se solicita prestar especial atención para incluir y utilizar el formato apropiado al citar las referencias bibliográficas. Se debe utilizar el estilo Vancouver. El número de referencias máximo por artículo es 50. Numerar las referencias bibliográficas en forma consecutiva, en el orden en que fueron mencionadas por primera vez en el texto y entre paréntesis (Ejemplos: Texto (1), Texto (1-3), que identifica las citas 1 y 3, Texto (1,4), que identifica las citas 1 y 4, Texto (1, 5-7) que identifica las citas 1 y 5 a 7). En cada una de ellas deben figurar todos los autores si el trabajo tuviera hasta 6 autores, o 6 autores, seguido de "et al." si tuviera más de 6 autores. Las referencias bibliográficas que aparecen por primera vez en tablas y figuras deben ser numeradas en el orden que sigue el texto en donde se menciona el texto o la figura. Las observaciones personales no publicadas o comunicaciones personales no podrán ser utilizadas como referencias. Pueden incluirse referencias a textos aceptados

no publicados aún agregando la frase "en prensa". La información de artículos en vías de aceptación puede ser incluida como "observaciones no publicadas".

Se debe utilizar el formato de referencias bibliográficas que se ejemplifica a continuación:

• Artículos de Revistas

1. Takihara H, Sakatoku J, Cockett ATK. The pathophysiology of varicocele in male infertility. *Fertil Steril*. 1991;55:861-8.

• Libros

2. Colson JH, Armour WJ. *Sports injuries and their treatment*, 2nd ed. rev. London: S. Paul; 1986:478.

3. Weinstein L, Swartz MN. *Pathologic properties of invading microorganisms*. En: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*, Vol. 1. Philadelphia: WB Saunders; 1974:457-72.

• Resúmenes publicados en actas de Congresos y Simposios

4. O'Hanley P, Sukri N, Intan N. Morbidity and mortality trends of typhoid fever due to *Salmonella typhi* at the Infectious Disease Hospital (IDH) in North Jakarta from 1984 to 1991 [abstract no. 945]. En: Program and abstracts of the 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1992:268.

• Cartas

5. Kremer J. Yardsticks for successful donor insemination [letter]. *Fertil Steril*. 1991;55:1023-4.

• En Prensa

6. Lillywhite HB, Donald JA. Pulmonary blood flow regulation in an aquatic snake. *Science* 2009 (En prensa).

• Textos electrónicos, bases de datos y programas informáticos

7. Library of Congress. History and development of the Library of Congress machine-assisted realization of the virtual electronic library [en línea]. [Washington, DC: Library of Congress], 15 June 1993. <gopher://lcmravel.loc.gov:70/00/about/history> [Consulta: 5 mayo 1997].

Las características de las citas electrónicas son:

Responsable principal. Título [tipo de soporte]. Responsable(s) secundario(s)*. Edición. Lugar de publicación: editor, fecha de publicación, fecha de actualización/revisión. Descripción física*. (Colección)*. Notas*. Disponibilidad y acceso** [Fecha de consulta]**. Número normalizado*.

Los elementos en letra cursiva deben ir en cursiva o subrayados en la referencia; los elementos entre corchetes deben anotarse con esta puntuación; los elementos señalados con un asterisco (*) son opcionales; los elementos señalados con dos asteriscos (**) son obligatorios en el caso de los documentos en línea.

• Abreviaturas y símbolos

Utilizar sólo abreviaturas estándar; en caso contrario, definir las la primera vez que son utilizadas y procurar no incluirlas en exceso.

• Tablas

Deberán tipearse a doble espacio en páginas separadas y deberán ser numeradas en números arábigos en el orden que fueron citadas en el texto por primera vez. Los textos explicativos se incluirán en la forma de notas de pie de página, no en el encabezado. Para las notas de pie de página, utilizar letras minúsculas en forma secuencial (a, b, c, etc.) en superíndice. Las tablas se referirán en el texto entre paréntesis, en letra mayúscula, y en números arábigos consecutivos, ejemplo (TABLA 1).

• Ilustraciones y epígrafes

No se aceptarán gráficos ni fotos en color. Las fotografías se enviarán en blanco y negro, en formato digital y con la mayor resolución posible (mayor de 200 ppp o, de ser posible, mayor de 280 ppp). Las ilustraciones se referirán en el texto entre paréntesis, en letra mayúscula y en números arábigos consecutivos, ejemplo (FIGURA 1). Los epígrafes (aclaraciones de las figuras) deberán tipearse a doble espacio al pie de la figura correspondiente.

• Permisos

Se deberá incluir la leyenda: Conflicto de interés: ninguno o especificar el conflicto de interés existente. Todo material tomado de otras fuentes, incluyendo figuras y/o tablas, debe ser citado y en caso de ser mayor a un resumen (250 palabras), deberá estar acompañado de un consentimiento por escrito que otorgue el permiso a la REVISTA DE SAEGRE para su reproducción.

36. Penttilae O, Vartiainen A. Acetylcholine, histamine, 5-hydroxytryptamine and catecholamine contents of mammalian penile erectile and urethral tissue. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1964;21:145-51.
37. Teixeira CE, Moreno RA, Ferreira U, Rodrigues Netto N, Fregonesi A, Antunes E, De Nucci G. Pharmacological characterization of kinin-induced relaxation of human corpus cavernosum. *Br J Urol* 1998;81:432-6.
38. Raja M. Risperidone-induced absence of ejaculation. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14:317-9.
39. Holtmann M, Gerstner S, Schmidt MH. Risperidone-Associated Ejaculatory and Urinary Dysfunction in Male Adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13:107-9.
40. Labbate LA. Psychotropics and sexual dysfunction: the evidence and treatments. *Adv Psychosom Med* 2008;29:107-30.
41. Ückert S, Wilken M, Stief C, Trottman M, Kuczyk M, Becker A. Is there a significance of histamine in the control of the human male sexual response? *Andrologia* 2012;44:538-42.
42. Igaz P, Hegyesi H. Histamine receptors: H1, H2, H3, H4, and the putative "Hic" (intracellular) receptor. Coding genes and gene products, "in silico" and experimental data. *Histamine Biol Med Asp Budapest, Basel Karger, Spring Med Publ* 2004;69-77.
43. Lázár-Molnár E. Signal-transduction pathways of histamine receptors. *Histamine Biol Med Asp Budapest, Hungary Spring Med Publ Ltd* 2004;89-99.
44. Abiuso AMB, Berensztein E, Pagotto RM, Pereyra EN, Medina V, Lamas DJM, Moreno MB, Pignataro OP, Mondillo C. H4 histamine receptors inhibit steroidogenesis and proliferation in Leydig cells. *J Endocrinol* 2014;223:241-53.
45. Abiuso AMB, Varela ML, Haro Durand L, Besio Moreno M, Marcos A, Ponzio R, Rivarola MA, Belgorosky A, Pignataro OP, Berensztein E, Mondillo C. Histamine H4 receptor as a novel therapeutic target for the treatment of Leydig-cell tumours in prepubertal boys. *Eur J Cancer* 2018;91.
46. O'Reilly M, Alpert R, Jenkinson S, Gladue RP, Foo S, Trim S, Peter B, Trevethick M, Fidock M. Identification of a histamine h4 receptor on human eosinophils—role in eosinophil chemotaxis. *J Recept Signal Transduct* 2002;22:431-48.
47. Petit-Bertron A-F, Machavoine F, Defresne MP, Gillard M, Chatelain P, Mistry P, Schneider E, Dy M. H4 Histamine Receptors Mediate Cell Cycle Arrest in Growth Factor-Induced Murine and Human Hematopoietic Progenitor Cells. *PLoS One* 2009;4:e6504.
48. Nguyen T, Shapiro DA, George SR, Setola V, Lee DK, Cheng R, Rauser L, Lee SP, Lynch KR, Roth BL, O'Dowd BF. Discovery of a Novel Member of the Histamine Receptor Family. *Mol Pharmacol* 2001;59:427-33.
49. Sirianni R, Chimento A, Malivindi R, Mazzitelli I, Andò S, Pezzi V. Insulin-like growth factor-1, regulating aromatase expression through steroidogenic factor 1, supports estrogen-dependent tumor Leydig cell proliferation. *Cancer Res* 2007;67:8368-77.
50. Thurmond RL, Gelfand EW, Dunford PJ. The role of histamine H1 and H4 receptors in allergic inflammation: the search for new antihistamines. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:41-53.
51. Deiteren A, De Man JG, Ruysers NE, Moreels TG, Pelckmans PA, De Winter BY. Histamine H4 and H1 receptors contribute to postinflammatory visceral hypersensitivity. *Gut* 2014;63:1873-82.
52. Kordulewska N, Cieślińska A, Fiedorowicz E, Jarmołowska B, Kostyra E. Effect of the Fexofenadine on the expression of HRH-1 and HRH-4 receptor in Peripheral Blood Mononuclear Cell isolated from children with diagnosed allergy - in vitro study Short communication. *J Pharm Pharm Sci* 2019;22:93-7.

REVISIÓN

Análisis genómicos aplicados a la reproducción

Genomic techniques applied to reproductive biology

Guadalupe Buda^{1,2}, Sebastián A. Vishnopolska^{2,3}, Germán Biagioli^{1,2}, Marcelo A. Marti^{2,3} y Adrián G. Turjanski^{2,3}

¹ BITGENIA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, CABA, Argentina

³ Instituto de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN) CONICET, CABA, Argentina

Contacto del autor: Adrián G. Turjanski

E-mail: adrian@qb.fcen.uba.ar, adrian.turjanski@bitgenia.com

Correspondencia: Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, CABA, Argentina.

Recibido: 4/5/2019 Aceptado: 4/6/2019

Conflicto de interés: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Resumen

La genómica es una disciplina científica enfocada en la secuenciación masiva del ADN y el análisis del genoma de un organismo de manera integral. Si bien se viene implementado en el estudio de la reproducción desde hace décadas, con el advenimiento del siglo XXI está a las puertas de un cambio de paradigma, producto del desarrollo de las tecnologías NGS (*Next Generation Sequencing*) que permiten obtener, a un costo accesible, la información genómica completa de un individuo, abriendo el camino a una medicina verdaderamente personalizada y de precisión.

Abstract

Genomics is a scientific discipline focused on the massive sequencing of DNA and the analysis of the entire genome in an integral way. Although it has been implemented in the study of reproduction for decades, with the advent of the 21st century, thanks to the development of NGS (Next Generation Sequencing) technologies, it was possible to obtain, at an accessible cost, the complete genomic information of an individual, opening the way to a truly personalized medicine.

Los análisis genómicos asociados a la reproducción incluyen, entre otros: i) estudios preconceptionales para evitar y/o prevenir el riesgo de concebir un hijo afectado con alguna enfermedad mendeliana recesiva, ii) el diagnóstico genético preimplantacional, iii) la detección y el diagnóstico prenatal de anomalías congénitas y iv) el estudio genómico del recién nacido tanto para anomalías congénitas como para el estudio de la predisposición de desarrollar enfermedades complejas y síndromes metabólicos. En este trabajo describiremos estas metodologías, resaltando su alcance y la factibilidad de su implementación en la práctica médica.

Palabras clave: secuenciación de próxima generación (NGS), enfermedades hereditarias poco frecuentes, genómica reproductiva, condición de portador, infertilidad, GWAS.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2019; Vol. XXVI Nº 1 Supl. Enero - junio de 2019:59-65

Genetic studies in reproduction include, among others: i) preconceptional studies to prevent the risk of conceiving an affected child with a recessive Mendelian disease, ii) preimplantation genetic diagnosis, iii) prenatal screening and diagnosis of congenital anomalies and iv) the genomic study of the newborn for congenital anomalies and the predisposition study to develop complex diseases and metabolic syndromes. In this paper we will describe these methodologies, highlighting their scope and the feasibility of their implementation in medical practice.

Key words: next generation sequencing (NGS), rare hereditary diseases, reproductive genomics, carrier screening, infertility, GWAS.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2019; Vol. XXVI Nº 1 Supl. Enero - junio de 2019: 59-65

INTRODUCCIÓN

La genómica es una disciplina científica enfocada en la secuenciación del ADN y el análisis del genoma completo de un organismo. Si bien la genética se viene implementando en el estudio de la reproducción desde hace décadas, con el advenimiento del siglo XXI está a las puertas de un cambio de paradigma, producto del desarrollo de las tecnologías NGS (*Next Generation Sequencing*) que permiten obtener, a un costo accesible¹, la información genómica de un individuo, abriendo el camino a una medicina verdaderamente personalizada y de precisión².

La genética reproductiva incluye no solo la detección y el diagnóstico prenatal de anomalías congénitas, sino también el asesoramiento genético preconceptional para evitar y/o prevenir, en familias con individuos portadores, el riesgo de concebir un hijo afectado con alguna enfermedad mendeliana recesiva, mediante el estudio de la pareja antes de concebir (*Carrier Screening*) y/o la implementación de Tecnologías de Reproducción Asistida (TRA) y el diagnóstico genético preimplantacional (PGD). En particular, la información preconceptional es de alta relevancia, ya que muchos futuros padres están interesados en aprender acerca de la posibilidad de transmitir una condición particular a sus hijos. Por lo tanto, es importante conocer las opciones reproductivas disponibles según las condiciones genéticas de los individuos. Finalmente, el estudio de los recién nacidos y el asesoramiento genético en la infancia representan un área de gran crecimiento y desarrollo.

GENÓMICA Y ENFERMEDADES MENDELIANAS

La aplicación de las tecnologías genómicas en la clínica se ha enfocado primeramente en el diagnóstico de enfermedades genéticas mendelianas (es decir, monogénicas), usualmente poco frecuentes³.

Según Orphanet (*The portal for rare diseases and orphan drugs*)⁴, las enfermedades poco frecuentes (EpoF) –mal llamadas raras– son aquellas que afectan a uno en al menos 2000 individuos. De acuerdo con el catálogo OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*)⁵, en la actualidad se conocen alrededor de 8000 enfermedades genéticas, la mayoría de ellas de tipo monogénico. En la Argentina, las enfermedades poco frecuentes –de origen genético, crónicas y degenerativas– afectan a alrededor de 3,2 millones de habitantes.

Las afecciones genéticas mendelianas recesivas son causadas por mutaciones que pueden transmitirse generacionalmente de forma silenciosa dentro de una familia, manifestándose únicamente cuando dos padres “portadores” tienen un hijo que recibe dos copias del gen defectuoso (aquel que posee una variante –o mutación– patogénica), una de cada uno de ellos. Las enfermedades más conocidas de este tipo son, entre otras, la fibrosis quística, la pérdida de audición no sindrómica hereditaria, la enfermedad de Tay-Sachs y la β -talasemia. Su relevancia para la genómica reproductiva radica en que, para las enfermedades con un modelo de herencia recesivo, mediante la determinación de la información genómica de los futuros padres y la identificación de la presencia o ausencia de variantes responsables de las mismas, permite evaluar el riesgo de concebir niños que puedan desarrollar alguna de ellas.

Los esquemas de aplicación de tecnología genómica en la clínica para el diagnóstico preciso de enfermedades mendelianas y el potencial hallazgo de nuevos genes o variantes asociados a la enfermedad en cuestión no están, sin embargo, exentos de dificultades⁶. En los países en desarrollo, como la Argentina, estas dificultades se ven exacerbadas debido a la dificultad de acceso a las tecnologías genómicas y la escasa formación de los profesionales en los aspectos técnicos y clínicos necesarios

para su implementación. Sin embargo, en nuestro país, se trabaja con el objetivo de realizar análisis de pacientes con diagnóstico presuntivo de enfermedades genéticas poco frecuentes y se ofrecen estudios genéticos que incluyen estudio del genoma completo (*Whole Genome Sequencing*, WGS), de exomas (*Whole Exome Sequencing*, WES)^{7,8}, paneles ya sea para el estudio de enfermedades monogénicas de un paciente con diagnóstico clínico presuntivo, como estudios preconceptionales destinados a la planificación familiar conocidos como *carrier screening*.

Una vez decidido un protocolo de secuenciación dado, ya sea WGS, WES o panel, los datos deben ser procesados por medio de algoritmos bioinformáticos para obtener las variantes presentes en un paciente particular, que son luego analizadas en relación con su relevancia. Para esto se suelen utilizar plataformas de análisis bioinformáticas, que disponibilizan y facilitan el acceso a la información genética. Utilizando este tipo de *software* que funciona dentro de un servidor accesible por la red se facilita la consulta de datos de variantes genómicas de cada caso, así como el acceso a los datos por parte del equipo médico. Los casos son sometidos a un protocolo de búsqueda de variantes con probada patogenicidad, de acuerdo con los criterios establecidos por el *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG)⁹.

ESTUDIOS PRECONCEPCIONALES *Carrier-screening* o detección de portadores

Esta prueba genética se utiliza para determinar y detectar si una persona sana es portadora de variantes patogénicas asociadas a determinadas enfermedades mendelianas de herencia recesiva¹⁰⁻¹². Para que se desarrolle este tipo de enfermedades es necesario heredar dos copias defectuosas de un determinado gen. Es por esta razón que aquellos individuos que poseen una única copia defectuosa del mismo y que usualmente no desarrollan la enfermedad ni presentan síntomas son considerados como portadores sanos. Cuando ambos padres son portadores de un alelo defectuoso del mismo gen, entonces cada hijo de la pareja tiene un 25% de probabilidad de heredar ambas copias y, por lo tanto, de desarrollar la enfermedad; un 25% de probabilidad de heredar dos alelos sanos, y un 50% de probabilidad de ser portador sano. Si solo uno de los padres es portador, entonces cada niño tiene un 50% de probabilidad de heredar la variante y de ser portador.

En este contexto, este tipo de estudios proporciona información valiosa, basada en datos genéticos, sobre el “riesgo reproductivo potencial” de un individuo y las posibilidades que este tiene de concebir un hijo con una enfermedad genética. De esta forma, se ofrece el análisis de cientos de mutaciones relacionadas con trastornos genéticos mendelianos recesivos, lo que permite brindar información acerca de la condición de sano/portador a cada persona. En este sentido, si las dos personas que constituyen una pareja deciden realizar este test, esta prueba les permitirá, a la hora de planificar una familia, conocer cuál es la probabilidad de que sus hijos hereden una o dos copias de un gen defectuoso y, por consiguiente, la condición de ser portadores y/o desarrollar este tipo de patologías. Es importante remarcar que este tipo de estudio se puede realizar más allá de si se usaran tecnologías de reproducción asistida o no, ya que se estudia para cada progenitor si es portador o no.

Existe otro estudio de portadores que consiste en la detección de mosaicismos germinales¹³. Así como un portador heterocigoto para una variante patogénica constituye un individuo sano con 50% de posibilidades de pasar el alelo defectuoso a su descendencia, las células germinales pueden adquirir mutaciones somáticas que son pasadas a la siguiente generación. El padre o madre, sin embargo, es sano al poseer la mayor parte de sus células sin la variante, o sea, son mosaicos. Usualmente una sospecha de mosaicismo germinal aparece cuando una pareja concibe un hijo con una enfermedad genética de tipo dominante y desea saber si existe la posibilidad de tener otro hijo con la misma enfermedad. En caso de que la mutación se haya dado *de novo* en el cigoto, las posibilidades de tener un segundo hijo con la misma enfermedad es baja. Sin embargo, si la mutación se originó en el tejido germinal –que es lo que evalúa el test– las posibilidades de tener otro hijo afectado pueden ser muy altas, superando el 50%. De conocerse la mutación causante de la patología dominante en el hijo, es posible determinar la proporción de gametos afectados mediante una biopsia testicular (la más común) u ovárica seguida de secuenciación NGS a alta profundidad. El análisis de secuenciación, NGS de mosaicismo germinal, se puede pedir en el país y la metodología es secuenciación y el resultado es un análisis de portador donde solo se modifica la toma de muestra.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

El diagnóstico prenatal incluye un conjunto de pruebas diagnósticas que se llevan a cabo durante el embarazo con la finalidad de identificar la presencia de posibles defectos congénitos en el feto o bien factores de riesgo maternos que puedan requerir controles estrictos a lo largo de la gestación^{14,15}. El diagnóstico precoz de cualquier defecto congénito posibilita la adopción de medidas adecuadas, tanto durante el embarazo como durante el parto, para evitar riesgos innecesarios e intentar mejorar el pronóstico del neonato tras el nacimiento. Inicialmente, gran parte del crecimiento de la demanda de servicios de asesoramiento genético se produjo al comienzo del diagnóstico prenatal a fines de los años sesenta y principios de los setenta. En ese momento, las mujeres eran derivadas para un diagnóstico prenatal mediante una amniocentesis debido al mayor riesgo de trisomías cromosómicas asociadas con la edad materna avanzada o debido al riesgo de una afección genética específica en casos con una historia familiar. Las pruebas, en ese momento, se limitaban a la identificación de grandes anomalías citogenéticas estructurales y aneuploidías y a la detección de trastornos de un solo gen. En la actualidad, la oferta de este tipo de test es amplia y variada e incluye pruebas prenatales no invasivas que detectan anomalías cromosómicas –entre las que se incluyen la trisomía 21 (síndrome de Down), la trisomía 18 (síndrome de Edwards), la trisomía 13 (síndrome de Patau)– y, en muchos casos, permiten la identificación y el reporte de mutaciones conocidas asociadas al desarrollo de enfermedades monogénicas. La sensibilidad y especificidad del test no invasivo, basado en la detección y secuenciación masiva del ADN fetal en sangre materna, es del 99%^{16,17}. También se están utilizando y desarrollando pruebas citogenéticas mejoradas con hibridación *in situ* fluorescente (FISH) e hibridación genómica comparativa (aCGH) para el diagnóstico prenatal con el fin de identificar duplicaciones/inserciones y anomalías cromosómicas.

DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL

Es un conjunto de procedimientos destinados a conocer características genéticas de los embriones obtenidos mediante fecundación *in vitro*, con el fin de seleccionar los que resultan idóneos para su transferencia al útero¹⁸⁻²⁰. La utilidad del diagnóstico genético preimplantacional (DGP) en otras situaciones, como el aborto de repetición, los fallos reiterados en

la implantación de embriones obtenidos mediante fecundación *in vitro* o la edad reproductiva avanzada, no ha sido demostrada. El objetivo final es la selección de embriones libres de defectos genéticos. Con esta técnica se pretende aumentar la probabilidad de lograr un hijo apto como donante en casos de familias con descendientes previamente afectados por enfermedades graves que tienen como único tratamiento la donación de células, tejidos u órganos.

Esta técnica puede resultar útil en situaciones de pacientes afectados o portadores de enfermedades monogénicas, portadores de alteraciones cromosómicas transmisibles o pacientes con mayor riesgo de alteraciones genéticas en sus gametos (ovocitos y espermatozoides), que podrían determinar la formación de embriones genéticamente alterados. El tipo de trastorno genético transmisible que se pretenda evitar determinará la técnica de diagnóstico genético que deba ser aplicada, hibridación *in situ* fluorescente (FISH), reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y/o tecnologías de secuenciación masiva.

ESTUDIOS GENÓMICOS ORIENTADOS A LA FERTILIDAD

Según los estudios epidemiológicos más amplios, la esterilidad afecta al 15% de la población en edad reproductiva de los países occidentales, es decir, a una de cada seis parejas, y experimenta una evolución creciente. Aunque el progenitor masculino es responsable de entre el 25% y el 35% de los casos, la edad avanzada de las mujeres con deseo reproductivo puede considerarse como la principal causa actual de incremento de esterilidad. En aquellos casos de parejas afectadas por trastornos de la fertilidad conocidos o evidentes: mujeres en edad reproductiva y sin menstruación espontánea por causas desconocidas, pacientes diagnosticadas de obstrucción tubárica bilateral, fallo ovárico establecido o malformaciones uterinas, varones con azoospermia, etc., será necesaria la asistencia médica a la procreación, por lo que deben consultar a un especialista en cuanto tengan deseo reproductivo²⁰. En parejas infértiles o con antecedentes reproductivos desfavorables (más de dos abortos, partos de fetos inmaduros o grandes prematuros, muertes fetales intrauterinas de causa inexplicada o potencialmente recurrente, hijos anteriores con anomalías congénitas, portadores o afectados por enfermedades transmisibles), suele ser aconsejable evaluar el riesgo de pérdida gestacional futura y la posible existencia de factores predisponentes, que eventualmente podrían ser tratados con eficacia.

Considerando que aproximadamente el 10% de los casos de infertilidad tienen una etiología genética²¹⁻²³, es importante recordar que los defectos genéticos pueden ser responsables de una gran variedad de trastornos clínicos que causan infertilidad femenina y masculina, como la deficiencia de hormonas gonadotróficas, insuficiencia ovárica prematura, fallos en la espermatogénesis y la azoospermia obstructiva. Los estudios genéticos en los progenitores masculinos²⁴⁻²⁶ suelen incluir la secuenciación y el análisis de los siguientes genes AR, AZF, CATSPER1, CFTR, DDX25, DNAH5, DNAH11, DNAI1, ESR2, FSHB, FSHR, GNRHR, INSL3, LHCGR, NLRP14, PRDM9, PRM1, PRM2, PRM3, RBMXL2, RXFP2, TEK2, USP26 y UTP14C. Por otro lado, las causas genéticas más comunes de infertilidad femenina incluyen anomalías cromosómicas y trastornos ovulatorios, como síndrome de Kallman, síndrome del X frágil y discinesia ciliar primaria^{27,28}. La infertilidad también se puede observar como una manifestación secundaria en muchas otras afecciones genéticas, como galactosemia, mucopolisacaridosis, Prader-Willi, fibrosis quística, pseudohipoparatiroidismo tipo 1a, oftalmoplejía externa progresiva y ovasucopasas. En este sentido, los paneles de genes ofrecidos en el mercado para infertilidad femenina abarcan la secuenciación y el análisis de los siguientes genes: ANOS1, AR, BMP15, CBX2, CYP11A1, CYP19A1, CYP21A2, DHH, FGF8, FGFR1, FIGLA, FMRI, FOXL2, FSHB, FSHR, GNRH1, GNRHR, HESX1, HSD17B3, KISS1, KISS1R, LHB, LHCGR, LHX3, LHX4, MAP3K1, NOBOX, NR0B1, NR5A1, NSMF, POU1F1, PROKR2, PROP1, SEMA3A, SOHLH1, SRD5A2, TAC3, TACR3, TUBB8, WDR11, WNT4, ZP1. La realización de este tipo de estudios proporcionará, en aquellos casos donde existe una fuerte sospecha, una orientación diagnóstica a los especialistas que les permitirá detectar qué tipo de condición (hereditaria, reversible o irreversible) deben tratar. De la misma forma, conocer la causa exacta de la infertilidad les permite a los especialistas tomar mejores decisiones de diagnóstico y brindar asesoramiento preciso a los padres. Por esta razón, las pruebas genéticas tienen el potencial de ayudar a un número significativo de parejas en su deseo de tener hijos.

ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN GENÓMICA

En los últimos años, los métodos para estudios de asociación genómica (*Genome Wide Association Studies*, GWAS) han revolucionado el descubrimiento de genes para rasgos y enfermedades frecuentes²⁹. Hoy sabemos que existen determinados

factores genéticos de predisposición a determinadas condiciones en las que se ven afectadas tanto la reproducción como la fertilidad masculina y femenina. Los resultados de los estudios GWAS se documentan en el Catálogo de estudios de asociación genómica publicado por el Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano (www.genome.gov) e informan cientos de publicaciones sobre más de 30 rasgos y enfermedades asociadas con la reproducción. Los marcadores genéticos identificados en este estudio podrían servir como objetivos farmacológicos para prevenir o retrasar las disminuciones en la fertilidad y la calidad del esperma relacionadas con la edad o podrían ser útiles también para mejorar los resultados en los tratamientos de fertilidad.

El objetivo de este tipo de estudios consiste en detectar *loci* de rasgos cuantitativos (QTL) para rasgos de fertilidad femenina o masculina en determinadas poblaciones utilizando diversas estrategias^{30,31}. Los resultados que consiguen niveles de significación estadística generalmente se replican bien en estudios independientes. Los ejemplos de variación genética que afectan la tasa de embarazo múltiple, la infertilidad, la endometriosis y la edad de aparición de la menarca demuestran que el espectro de variantes relacionadas con la enfermedad para los rasgos reproductivos es similar al de la mayoría de las otras enfermedades comunes. Estos estudios han avanzado mucho hacia la comprensión de los factores genéticos que contribuyen a la variación en los rasgos y enfermedades que influyen en la fertilidad femenina y masculina. Los datos que surgen de GWAS demuestran la utilidad de la genética para explicar las observaciones epidemiológicas, revelando vías biológicas compartidas que vinculan el momento de la pubertad, la fertilidad, el envejecimiento reproductivo y los resultados de salud. Muchas variantes implican los genes de daño/reparación del ADN en la variación de la edad de la menopausia, impactando en la salud del folículo y el envejecimiento. Además del descubrimiento de genes y vías individuales, los estudios sobre los factores de riesgo genéticos ayudan a interpretar las relaciones subyacentes y la dirección de la causalidad en la regulación de la vida reproductiva, la fertilidad y rasgos relacionados. El “éxito” de los GWAS radica en el descubrimiento de nuevos objetivos genéticos para el diseño de biomarcadores, el desarrollo de fármacos y una mayor comprensión de los factores ambientales que contribuyen al riesgo de la enfermedad. Los resultados también muestran que los datos genéticos pueden ayudar a definir subti-

pos de enfermedad y comorbilidad con otros rasgos y enfermedades.

Se han encontrado más de 50 marcadores genéticos relacionados con la fertilidad. Particularmente, como se ha publicado en la revista *Nature Communications*³², un estudio identificó 19 variantes genéticas asociadas con endometriosis y, muchas de ellas, asociadas también con otras afecciones de salud como el cáncer de ovario, enfermedades cardiovasculares y colesterol alto. Por otro lado, *PLOS Genetic*³³ publicó recientemente un estudio en el que se encontraron 14 variantes genéticas asociadas con el síndrome del ovario poliquístico (SOP), tres de las cuales fueron identificadas por primera vez. El estudio también encontró correlaciones entre el SOP y la obesidad, la respuesta a la insulina y la enfermedad arterial coronaria.

Los fundamentos genéticos del SOP implican vías neuroendocrinas, metabólicas y reproductivas, y parecerían estar vinculadas también con otras afecciones, como los trastornos metabólicos como la diabetes tipo 2 y la menopausia. El análisis de los factores de riesgo usando técnicas de *array* de SNP como los que se usaron para realizar los GWAS se pueden efectuar en la Argentina y adquieren utilidad para los profesionales en conjunto con otros estudios complementarios.

ESTUDIOS POSNATALES

Una vez nacido, existen estudios genéticos que aportan información asociada con el riesgo de desarrollar distintas enfermedades monogénicas y/o sobre la condición de portador del neonato. El tipo de prueba ordenada posnatalmente depende de las indicaciones médicas, que puede incluir la confirmación de diagnósticos potenciales mediante el examen prenatal, presencia de anomalías congénitas múltiples, retraso del crecimiento intrauterino, microcefalia, macrocefalia, características dismórficas, hipotonía, pérdida auditiva, cribado anormal del recién nacido, retraso del desarrollo/discapacidad intelectual o un *screening* neonatal anormal. Un cariotipo está indicado para la evaluación de aneuploidías, mosaicismo, translocaciones e historia familiar de abortos involuntarios múltiples y/o múltiples anomalías congénitas³⁴.

Particularmente, el test utilizando tecnologías de NGS se realiza a partir de la secuenciación exómica del ADN extraído de unas pocas gotas de sangre del bebé, facilitando la detección temprana de determinados síndromes y permitiendo la prevención de afecciones que, diagnosticadas en los primeros días

o meses de vida y con intervenciones tempranas, se podrían evitar o disminuir.

El asesoramiento genético consiste en el proceso de obtención de información para asistir al individuo (pareja o familia) en el entendimiento de la naturaleza del desorden genético y/o congénito que lo está afectando, su transmisión y las opciones en el manejo y planificación familiar (consejo genético).

La genética cumple un papel muy importante en la reproducción y la planificación familiar. Los avances científicos y las diferentes innovaciones tecnológicas dieron lugar a que actualmente se pudieran ofrecer, a costos y tiempos accesibles, una amplia gama de servicios y test diagnósticos que se ajustan a diferentes necesidades, permitiendo la previsión tanto antes como durante y después del embarazo, la prevención y el diagnóstico temprano de condiciones hereditarias y el asesoramiento genético personalizado.

REFERENCIAS

1. Natrajan R, Reis-Filho JS. Next-generation sequencing applied to molecular diagnostics. *Expert Rev Mol Diagn* 2011;11:425-44.
2. Koboldt DC, et al. The next-generation sequencing revolution and its impact on genomics. *Cell* 2013;155(1):27-38.
3. Rabbani B, Mahdieh N, Hosomichi K, Nakaoka H, Inoue I. Next-generation sequencing: impact of exome sequencing in characterizing Mendelian disorders. *J Human Gen* 2012;57(10):621-32.
4. Orphanet: an online rare disease and orphan drug data base. INSERM 1997. Disponible en: <http://www.orpha.net>. [Consulta: agosto 2017].
5. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD), August 17, 2017. World Wide Web URL: <https://omim.org/>
6. Bamshad MJ, Ng SB, Bigham AW, et al. Exome sequencing as a tool for Mendelian disease gene discovery. *Nat Rev Genet* 2011;12(11):745-55.
7. Nickerson DA, Bamshad MJ, Shendure J. Massively parallel sequencing and rare disease. *Hum Mol Genet* 2010;19:R119-124.
8. Rabbani B, Mahdieh N, Hosomichi K, Nakaoka H, Inoue I. Next-generation sequencing: impact of exome sequencing in characterizing Mendelian disorders. *J Hum Genet* 2012;57(10):621-32.
9. Richards, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17(5):405-24.
10. Shiroff JJ, Gregoski MJ. The measurement of patient attitudes regarding prenatal and preconception genetic carrier screening and translational behavioral medicine: an integrative review. *Transl Behav Med* 2017;7(2):364-70.
11. Mastantuoni E, Saccone G, Al-Kouatly HB, Paternoster M, D'Alessandro P, Arduino B, Carbone L, Esposito G, Raffone A, De Vivo V, Maruotti GM, Berghella V, Zullo F. Expanded carrier screening: A current perspective. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;230:41-54.
12. Plantinga M, et al. Population-based preconception carrier screening: how potential users from the general population view a test for 50 serious diseases. *Eur J Hum Gen* 2016;24(10):1417-23.

13. Gajecka M, et al. Unrevealed mosaicism in the next-generation sequencing era. *Mol Genet Genomics* 2016;291(2):513-30.
14. Wieacker P, Steinhard J. The prenatal diagnosis of genetic diseases. *Deutsches Arzteblatt International* 2010; 107(48):857-62.
15. Pergament E. The Future of Prenatal Diagnosis and Screening. *J Clin Med* 2014;3(4):1291-301.
16. Nicolaides KH, Syngelaki A, Ashoor G, Birdir C, Touzet G. Non-invasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(5):374.
17. Zhang H, Gao Y, Jiang F, et al. Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146 958 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(5):530-8.
18. Chen H-F, Chen SU, Ma G-C, et al. Preimplantation genetic diagnosis and screening: Current status and future challenges. *Journal of the Formosan Medical Association* 2018;117(2):94-100.
19. Stern HJ. Preimplantation genetic diagnosis: prenatal testing for embryos finally achieving its potential. *J Clin Med* 2014;3(1):280-309.
20. Saber más sobre fertilidad y reproducción asistida. SEF, Sociedad Española de Fertilidad. Disponible en: <https://www.sefertilidad.net/>
21. Zorrilla M, Yatsenko AN. The genetics of infertility: current status of the field. *Curr Genet Med Rep* 2013;1(4).
22. Venkatesh T, et al. New insights into the genetic basis of infertility. *Appl Clin Genet* 2014;7:235-43.
23. Mallepaly R, Butler PR, Herati AS, Lamb DJ. Genetic basis of male and female infertility. *Monogr Hum Genet* 2017;1-16.
24. Plaseska-Karanfilska D, et al. Genetic causes of male infertility. *BJMG* 2012;15,Suppl:31-4.
25. Miyamoto T, et al. Human male infertility and its genetic causes. *Reprod Med Biol* 2017;16(2):81-8.
26. Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol* 2018;15(6):369-84.
27. Simpson JL. Genetics of female infertility due to anomalies of the ovary and mullerian ducts. *Methods Mol Biol* 2014;1154:39-73.
28. Gajbhiye R, et al. Complex genetics of female fertility. Review article. *NPJ Genomic Medicine* 2018;(3):29.
29. Witte JS. Genome-wide association studies and beyond. *Annu Rev Public Health* 2010;31:9-20.
30. Kosova G, Scott NM, Niederberger C, Prins GS, Ober C. Genome-wide association study identifies candidate genes for male fertility traits in humans. *Am J Hum Genet* 2012;90(6):950-61.
31. Aoxing Liu, Yachun Wang, Goutam Sahana, Qin Zhang, Lin Liu, Mogens Sandø Lund et, al. Genome-wide Association Studies for Female Fertility Traits in Chinese and Nordic Holsteins. *Scientific Reports* 2017;7. Article number: 8487
32. Sapkota, Yadav, et al. Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism. *Nature Communications* 2017;8:5539.
33. Day F, et al. Large-scale genome-wide meta-analysis of polycystic ovary syndrome suggests shared genetic architecture for different diagnosis criteria. *PLoS Genetics* 2018;14:12 e1007813.
34. Stoler JM, et al. Prenatal and postnatal genetic testing: why, how, and when? *Pediatr Ann* 2017 ;46(11):e423-e427.

ANÁLISIS CRÍTICO

Definiendo los límites de detección de los rearrreglos cromosómicos en embriones preimplantatorios usando secuenciación de siguiente generación

Defining the limits of detection for chromosome rearrangements in the preimplantation embryo using next generation sequencing

Cuman C, Beyer CE, Brodie D, Fullston T, Lin JI, Willats E, Zander-Fox D, Mullen J
Hum Reprod 2018 doi: 10.1093/humrep/dey227. [Epub ahead of print]

Comentario: Dr. Cristian Álvarez Sedó
 Director del Laboratorio BioCEGYR

La hibridación genómica comparada convencional (CGH) fue la primera de las metodologías de *screening* cromosómico completo (de sus siglas en inglés –CCS– *Comprehensive Chromosome Screening*). Esta metodología involucra el aislamiento y etiquetado del ADN obtenido de una biopsia de blastómera mediante sondas fluorescentes y el mismo se compara con el ADN de un individuo con cariotipo normal. Tanto el ADN de prueba como el de referencia se hibridan a nivel de cromosomas metafásicos durante aproximadamente 3 a 5 días¹. Esta metodología se denomina comúnmente mCGH (proviene de hacer la hibridación en el estado cro-

mosómico de metafase). El índice de detección de esta metodología está alrededor de 5 a 20 Mb (dependiendo de la plataforma empleada). A pesar de poseer un límite de detección similar al cariotipo convencional y el FISH, el punto a favor de la técnica es el poder explorar la totalidad de los cromosomas de la blastómera.

El mCGH convencional fue rápidamente reemplazado por microarreglos basados en CGH (aCGH), que implica la hibridación de ADN en un microarreglo que contiene aproximadamente 3000 a 4000 fragmentos de ADN humano de origen bacteriano (BAC) y la intensidad de ambas señales de hibrida-