

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER
en
Biología y Tecnología Aplicada a
la Reproducción Humana Asistida

**SNPS E INFERTILIDAD FEMENINA:
PERFILES GENÉTICOS Y ALELOS
ASOCIADOS AL RIESGO**

Autor: Elena Fernández Baquedano

Tutor: Raquel Herrer Saura

Alcobendas, septiembre 2025

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
1. La Infertilidad como Desafío Global y la Perspectiva Femenina	3
2. Polimorfismos de Nucleótido Único (SNPs): Definición y Relevancia	4
3. Origen Evolutivo y Funciones de los SNPs	6
4. Clasificación de los SNPs según su Localización y Función	6
5. Técnicas Modernas para la Identificación de SNPs	9
6. Identificación y Caracterización de Variantes para la Creación de Perfiles Genéticos	11
OBJETIVO	14
MATERIAL Y MÉTODOS	14
RESULTADOS	15
1. Aplicaciones Clínicas de los Perfiles Genéticos en la Reproducción Asistida	15
2. Polimorfismos Específicos en Genes Clave Asociados con la Infertilidad Femenina	17
3. Asociación de SNPs con Patologías Específicas de la Infertilidad Femenina	22
4. Integración con Perfiles Genéticos para Diagnóstico y Tratamiento Clínico	27
DISCUSIÓN	28
CONCLUSIONES	29
BIBLIOGRAFÍA	30

RESUMEN

Los polimorfismos de nucleótido único (SNPs) son variaciones muy comunes en los seres vivos que ocurren en las bases nucleotídicas del ADN, modificando en determinadas secuencias génicas una sola de esas bases. Aunque muchos de estos SNPs son neutros, aquellos localizados en genes clave pueden tener efectos negativos al modificar su función o expresión, afectando a procesos biológicos fundamentales.

En el contexto reproductivo femenino, variantes en genes como *FSHR*, *ESR1* o los de la familia *CYP* se han asociado con patologías asociadas a infertilidad como el síndrome de ovario poliquístico (SOP), la endometriosis o la insuficiencia ovárica prematura (IOP), al modular directamente procesos como la sensibilidad hormonal, la esteroidogénesis o la receptividad endometrial.

Gracias al estudio de estas asociaciones empezamos a entender por qué pacientes, que aparentemente presentan clínicas similares, responden de maneras tan dispares a los mismos tratamientos. Al estudiar e identificar perfiles genéticos individuales en cada paciente, podemos empezar a entender esas diferencias y, por tanto, a personalizar de verdad el tratamiento. En este contexto clínico, los SNPs se perfilan como herramientas clave para la medicina personalizada, permitiendo desde predecir la respuesta a hormonas y ajustar dosis, hasta prevenir complicaciones graves como el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), entre otras.

Consecuentemente, el uso de SNPs en reproducción asistida abre la puerta a tratamientos más precisos y eficaces, capaces de adaptarse al perfil genético de cada paciente y mejorar las tasas de éxito en técnicas como la fecundación in vitro.

Palabras clave: infertilidad femenina, genética reproductiva, SNPs, expresión génica, *FSHR*, SOP, endometriosis, IOP, GWAS, perfiles genéticos, farmacogenómica, FIV.

ABSTRACT

Single nucleotide polymorphisms (SNPs) are very common variations in living organisms that occur in the nucleotide bases of DNA, altering a single base in specific gene sequences. Although many of these SNPs are neutral, those located in key genes can have negative effects by modifying their function or expression, thereby impacting fundamental biological processes.

In the context of female reproduction, variants in genes such as *FSHR*, *ESR1*, or members of the *CYP* family have been associated with infertility-related conditions like polycystic ovary syndrome (PCOS), endometriosis, or premature ovarian insufficiency (POI), as they directly influence processes such as hormonal sensitivity, steroidogenesis, or endometrial receptivity.

Thanks to the study of these associations, we are beginning to understand why patients who appear to present with similar clinical profiles respond so differently to the same treatments. By studying and identifying each patient's individual genetic profile, we can start to understand these differences and, therefore, truly personalize treatment. In this clinical context, SNPs emerge as key tools for personalized medicine, enabling everything from predicting hormonal response and adjusting dosages to preventing serious complications such as ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS), among others.

Consequently, the use of SNPs in assisted reproduction paves the way for more precise and effective treatments that can be tailored to each patient's genetic profile, ultimately improving success rates in techniques such as in vitro fertilization.

Keywords: Female infertility, reproductive genetics, SNPs, gene expression, *FSHR*, PCOS, endometriosis, POI, GWAS, genetic profiles, pharmacogenomics, IVF.

INTRODUCCIÓN

1. La Infertilidad como Desafío Global y la Perspectiva Femenina

La infertilidad es un problema de salud de alcance mundial que representa una carga significativa tanto socioeconómica como emocional para millones de personas. Se define, según la Organización Mundial de la Salud, como la incapacidad de una pareja para concebir después de 12 meses de relaciones sexuales regulares sin protección, debido a una patología del sistema reproductivo, ya sea masculino, femenino o mixto. Su prevalencia es elevada a nivel global, afectando aproximadamente al 15% de la población en edad reproductiva, lo que se traduce en cifras de entre 48.5 y 186 millones de individuos con problemas de infertilidad en todo el mundo^{4,12,15}.

Este desafío clínico se enmarca en un contexto biológico donde la reproducción humana es, en sí misma, un proceso notablemente ineficiente, con apenas un 25% de probabilidad de que la fertilización resulte en un embarazo exitoso durante un único ciclo menstrual. Si bien las causas de infertilidad pueden ser masculinas, femeninas o una combinación de ambas, se conoce que los factores específicamente femeninos son responsables de alrededor del 35% de todos los casos de infertilidad^{13,18}.

Si al contexto biológico se le suma un factor sociocultural clave en nuestra época como es el progresivo retraso de la maternidad, el declive de la fertilidad femenina se ve aún más acentuado. Esta tendencia transforma un proceso biológico natural en un desafío clínico cada vez más relevante. La relación es directa e inevitable: a medida que avanza la edad de la mujer, su reserva ovárica disminuye, una realidad que la figura 1 ilustra claramente.

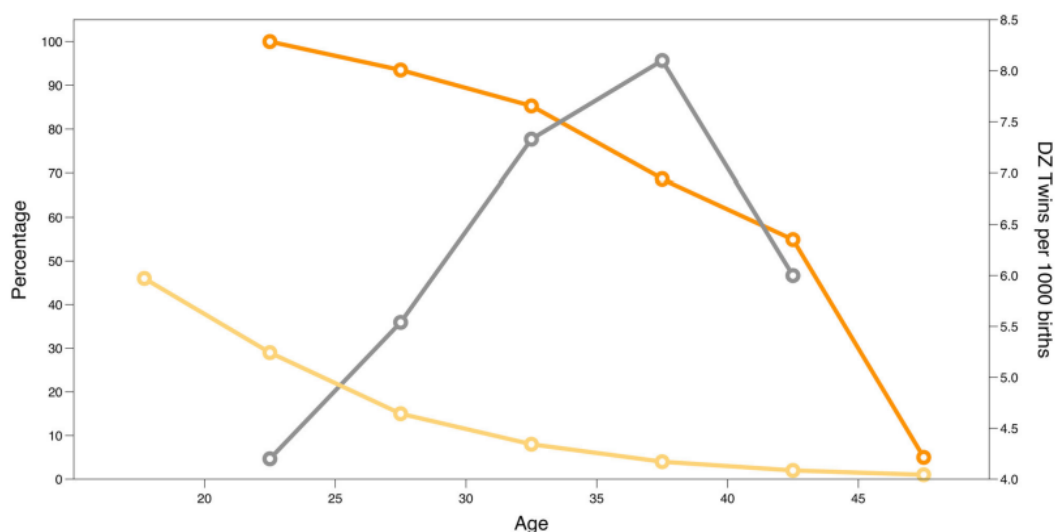


Figura 1. Relación entre la edad materna, la reserva ovárica y la fertilidad. El gráfico muestra el declive biológico de la fertilidad femenina con el paso del tiempo. La línea naranja oscuro muestra la tasa de fertilidad, que evidencia un marcado declive a partir de los 35 años. La línea naranja claro representa el porcentaje de reserva ovárica, mostrando su disminución progresiva a lo largo de la vida reproductiva. Finalmente, la línea gris indica la tasa de gemelos dicigóticos por cada 1000 nacimientos. Figura adaptada del trabajo de Gajbhiye et al. (2018).

Recientes estudios en países desarrollados estiman que entre el 2% y el 3% de los nacimientos actuales son resultado de procedimientos de Fecundación in Vitro (FIV), lo que subraya la creciente y enorme dependencia de las tecnologías de reproducción asistida (TRA) para superar estas dificultades de gestación⁸.

La infertilidad femenina es una condición compleja y multifactorial que abarca un amplio espectro de desórdenes que pueden afectar al desarrollo ovárico, a la maduración de los ovocitos, a la capacidad de fertilización, al desarrollo preimplantacional del embrión, a la implantación y al crecimiento fetal. Las causas pueden ser diversas, incluyendo anomalías en los ovarios, el útero, las trompas de Falopio y el sistema endocrino. Sin embargo, en un número significativo de casos (aproximadamente un 30%), la causa permanece desconocida, catalogándose como "infertilidad idiopática" o "infertilidad inexplicada", aunque se sospecha que una gran proporción de estos casos idiopáticos tiene una base genética^{5,12,13}.

El reconocimiento de las causas genéticas como causantes de infertilidad femenina es uno de los mayores desafíos de la medicina reproductiva actual. Las anomalías genéticas responsables de trastornos reproductivos en la mujer incluyen desde alteraciones cromosómicas mayores hasta pequeñas variaciones en la secuencia del ADN en genes que controlan numerosos procesos biológicos esenciales. Estos genes están implicados en la oogénesis, el mantenimiento de la reserva ovárica, la señalización hormonal y el desarrollo anatómico y funcional de los órganos reproductores femeninos. Por ello, comprender el impacto de las alteraciones genéticas en cada uno de estos niveles es fundamental para mejorar el diagnóstico y el tratamiento de los trastornos reproductivos en las mujeres¹³.

2. Polimorfismos de Nucleótido Único (SNPs): Definición y Relevancia

El genoma humano, aunque conocido por ser mayoritariamente homogéneo entre individuos, presenta variaciones que son la base de la diversidad fenotípica y la susceptibilidad a enfermedades.

El tipo más común de variación en el genoma humano son los polimorfismos de nucleótido único, conocidos como SNPs (*Single Nucleotide Polymorphisms*).

Un SNP es una variación en una única base nucleotídica (Adenina, Timina, Citosina o Guanina) en una posición o secuencia específica del ADN. Se estima que hay entre 4 y 5 millones de SNPs comunes en el ADN de una persona; sin embargo, la base de datos de referencia dbSNP del NCBI registra hoy en día más de 950 millones conocidos e identificados en el genoma humano. Esto denota cómo estas variaciones se dan de forma extremadamente común y frecuente entre los individuos^{2,15}.

La relevancia de los SNPs en la genética humana y la medicina es inmensa, ya que constituyen la base genética de muchos rasgos como la predisposición a diversas enfermedades. La gran mayoría de los SNPs identificados no tienen un efecto aparente sobre el fenotipo; sin embargo, una fracción de ellos puede tener consecuencias funcionales significativas, alterando la función de un gen o el nivel de su expresión, lo cual desencadena en desordenes funcionales y metabólicos que finalizan en patología. Gracias a su investigación, se ha conseguido identificar nuevos genes y sistemas de genes asociados con la predisposición a múltiples enfermedades, abriendo nuevas vías para la comprensión de sus mecanismos moleculares^{2,6}.

En el campo de la medicina reproductiva, la investigación de los SNPs ha cobrado una gran importancia. Se ha demostrado que variantes genéticas específicas, particularmente SNPs en genes que codifican para gonadotropinas y sus receptores, pueden influir directamente en la respuesta ovárica a la estimulación hormonal, un paso crítico en los TRA. Esto explicaría por qué pacientes con perfiles clínicos similares responden de manera tan diferente a los mismos tratamientos^{4,6,9}.

Así, por ejemplo, se ha descrito un subgrupo de mujeres con una reserva ovárica normal que, sin embargo, presentan una respuesta subóptima o pobre a la estimulación (hipo-respondedoras), un fenómeno que se cree que tiene un fuerte componente genético^{4,6,9}.

Ante este problema, la creación de perfiles de SNPs asociados a una respuesta ovárica particular o a un mayor riesgo de complicaciones (como el síndrome de hiperestimulación ovárica), podría permitir la personalización de los protocolos de tratamiento, adecuando las dosis de gonadotropinas administradas según el genotipo individual de cada paciente y optimizando así sus resultados⁴.

3. Origen Evolutivo y Funciones de los SNPs

Los polimorfismos de nucleótido único son el resultado de mutaciones puntuales que han ocurrido a lo largo de la historia evolutiva de las poblaciones y que, por diversas razones, a veces ni siquiera beneficiosas, han logrado fijarse y mantenerse con una frecuencia relativamente alta. Si se analiza desde una perspectiva evolutiva, la conservación de secuencias de ADN a lo largo de diferentes especies sugiere una función biológica importante en su momento.

La contribución de los SNPs a la diversidad genética es fundamental, ya que proporciona la materia prima sobre la que actúa la evolución. Esta variabilidad es la base de las diferencias fenotípicas y genotípicas entre individuos, desde rasgos físicos únicos entre individuos hasta la susceptibilidad de cada uno a padecer enfermedades complejas. La función actual de los SNPs depende en gran medida de su localización en el genoma^{2,4,11,17}.

La selección natural ha jugado un papel fundamental en este proceso; mientras que las variantes deletéreas normalmente son eliminadas, aquellas que confieren una ventaja adaptativa, o que son neutrales, pueden persistir y extenderse. En algunos casos, se ha observado un fenómeno de selección de equilibrio, donde diferentes alelos presentes en una población se mantienen estables porque los individuos heterocigotos tienen una mayor aptitud biológica que los homocigotos. Esta situación se ha llegado a inferir para ciertas variantes genéticas asociadas al SOP.

Las regiones genómicas que albergan SNPs asociados a rasgos reproductivos a menudo muestran altos niveles de conservación, lo que indica que han estado bajo una presión selectiva, aunque actualmente ya no sea así. Un ejemplo se puede encontrar en la proteína ZP2, crucial para la fertilización. Esta proteína presenta regiones altamente conservadas entre mamíferos, y determinados SNPs localizados en estas áreas pueden tener un impacto significativo en la fertilidad^{3,17}.

4. Clasificación de los SNPs según su Localización y Función

Los SNPs se suelen clasificar de dos maneras: según su ubicación dentro del genoma y dependiendo del impacto funcional que dicha localización conlleva. La clasificación más usada se establece entre los SNPs que se encuentran en regiones codificantes de los genes y aquellos localizados en regiones no codificantes de los genes. La mayoría de los SNPs que han sido identificados a través de estudios de asociación de genoma completo (GWAS) se localizan en

regiones no codificantes del genoma, como promotores y potenciadores. Esto sugiere que su principal función no es alterar la estructura de las proteínas, sino modular la función génica^{2,4,11}.

Según su ubicación, cada polimorfismo ejerce un mecanismo principal a través del cual genera un efecto biológico diferente:

SNPs en Regiones Codificantes^{4,17}:

Estos SNPs se localizan dentro de los exones, las secuencias de ADN que son transcritas y finalmente traducidas a proteínas. Su impacto puede variar significativamente:

- **SNPs Sinónimos (o Silenciosos):** Son aquellos en los que el cambio de un nucleótido no altera la secuencia de aminoácidos de la proteína codificada. Esto es posible debido a la degeneración del código genético, donde varios codones (tripletes de nucleótidos) pueden codificar para el mismo aminoácido.

Aunque a menudo se les denomina "silenciosos", recientes estudios demuestran que estos SNPs no siempre son inocuos, ya que pueden afectar la función del gen al influir en la estabilidad del ARNm, la eficiencia de la traducción o el empalme del ARN, alterando así la cantidad de proteína producida.

- **SNPs no Sinónimos:** En estos casos, la sustitución de un nucleótido sí provoca un cambio en la secuencia de aminoácidos de la proteína codificada. Se subdividen en:
 - **SNPs de Sentido Erróneo (*Missense*):** El cambio de base resulta en la sustitución de un aminoácido por otro. El efecto de esta sustitución depende de las propiedades fisicoquímicas del nuevo aminoácido y de su ubicación en la estructura de la proteína. Un cambio conservativo (por ejemplo, un aminoácido hidrofóbico por otro) puede tener un impacto mínimo, mientras que un cambio no conservativo (por ejemplo, un aminoácido polar por uno no polar) en un sitio funcionalmente importante, como el sitio activo de una enzima o un dominio de unión, puede alterar drásticamente la función de la proteína.
 - **SNPs sin Sentido (*Nonsense*):** La mutación puntual introduce un codón de terminación prematuro en la secuencia de ADN. Esto conduce a la síntesis de una proteína truncada, que generalmente es no funcional y por tanto es degradada rápidamente por la célula.

- **SNPs de Desplazamiento del Marco de Lectura (*Frameshift*):** Se producen inserciones o deleciones de un solo nucleótido en una región codificante que desplazan el marco de lectura de la traducción, alterando todos los aminoácidos a partir de ese punto. Frecuentemente, y debido a esto, es introducido a su vez un codón de parada prematuro.

SNPs en Regiones no Codificantes^{2,3,4,6,11,17,19}:

La gran mayoría de los SNPs (aproximadamente un 90%) se encuentran en regiones no codificantes, como intrones o regiones intergénicas y reciben el nombre de SNPs reguladores.

Su denominación es tal porque que afectan directamente la regulación de la transcripción y la expresión génica. Aunque en un principio se pensó que tenían poco o ningún efecto, actualmente se sabe que estas regiones contienen elementos reguladores clave que controlan la expresión génica.

Pueden estar localizados en:

- **Promotores:** Regiones de ADN cercanas al inicio de un gen que son cruciales para el inicio de la transcripción. Un SNP en un promotor puede alterar la unión de la ARN polimerasa o de factores de transcripción basales, modificando el nivel de expresión del gen.

Por ejemplo, el SNP -211G>T (rs10835638) en el promotor del gen *FSHB* influye en su transcripción y se asocia con una modulación de los niveles basales de FSH^{1,3,4}.

- **Potenciadores (*Enhancers*) y Silenciadores (*Silencers*):** Son secuencias de ADN que pueden estar ubicadas a gran distancia del gen que regulan. Los SNPs en estas regiones pueden modificar la unión de factores de transcripción específicos, alterando la tasa de transcripción de sus genes diana.
- **Regiones 3' y 5' no traducidas (UTRs):** Estas regiones, aunque transcritas, no se traducen a proteína. Contienen elementos que afectan la estabilidad del ARNm, su localización subcelular y la eficiencia de la traducción.

Por ejemplo, se han encontrado SNPs ubicados en la región 3' UTR que pueden crear o destruir sitios de unión para microARNs, alterando la regulación post-transcripcional del gen¹⁸.

Un SNP en una región reguladora puede crear, destruir o modificar la afinidad de un sitio de unión para factores de transcripción. Una alteración en esta unión puede llevar a un aumento o una disminución en la expresión del gen diana, lo que a su vez tiene consecuencias fisiológicas en los mecanismos reproductivos, ya que se producirá más o menos cantidad de la proteína u hormona asociada a la transcripción de ese gen¹¹.

Por ejemplo, se ha demostrado que el SNP rs11031006, asociado a la fertilidad, se encuentra en un potenciador distal del gen *FSHB* y modula su transcripción al afectar el sitio de unión del factor esteroideogénico 1 (SF1)³.

De manera similar, se ha observado que polimorfismos en promotores de genes como *CYP11A1* y *CYP17A1* influyen en su actividad transcripcional, afectando la síntesis de andrógenos, que aumentan, y asociándose así con el SOP^{2,7}.

Es decir, los SNPs son moduladores sutiles pero potentes de la función génica, contribuyendo a la variabilidad y a la adaptación de las poblaciones a diferentes entornos debido a la selección natural, aunque a veces esta misma variabilidad que en su día fue beneficiosa o neutra, predisponga a enfermedades en el contexto moderno.

5. Técnicas Modernas para la Identificación de SNPs

En los últimos años ha habido un enorme avance de las tecnologías genómicas, lo que ha revolucionado la capacidad de identificar y analizar las variantes genéticas, incluyendo los SNPs. Para poder identificar de manera eficiente SNPs en el genoma humano, se requiere la combinación de la secuenciación masiva, el análisis bioinformático avanzado y el uso de bases de datos genómicas públicas^{15,19}.

El mayor detonante en la revolución y el avance de la genómica fue la llegada de la secuenciación de nueva generación (NGS, *Next-Generation Sequencing*), la cual ha permitido secuenciar millones de fragmentos de ADN simultáneamente, lo que ha generado no sólo la identificación de una enorme cantidad de SNPs, sino que también ha reducido drásticamente el coste y el tiempo necesarios para analizar genomas completos^{2,5,17}.

Actualmente encontramos dos principales aplicaciones de la NGS para la identificación de SNPs^{5,13}:

- **Secuenciación del Genoma Completo (WGS, *Whole-Genome Sequencing*):** Esta técnica permite leer la secuencia de ADN completa de un individuo, identificando prácticamente todas las variantes genéticas presentes, tanto en regiones codificantes como no codificantes. Es la estrategia más exhaustiva para descubrir nuevos SNPs.
- **Secuenciación del Exoma Completo (WES, *Whole-Exome Sequencing*):** El exoma representa la porción del genoma que codifica para proteínas (aproximadamente un 1-2% del total). La WES se centra en secuenciar únicamente estas regiones codificantes, lo que la convierte en una alternativa más económica y computacionalmente menos intensiva, ya que estudia una ínfima proporción de información que la que estudia en comparación la WGS.

Una vez obtenidos los datos genómicos de miles de individuos gracias a la NGS, la herramienta más poderosa para identificar variantes asociadas a una enfermedad es el **Estudio de Asociación de Genoma Completo (GWAS)**. El GWAS es una herramienta estadística, de carácter no sesgado, que compara la frecuencia de millones de SNPs a lo largo de todo el genoma entre un grupo de pacientes (casos) y un grupo de individuos sanos (controles). El objetivo de aplicar esta técnica es encontrar qué SNPs están estadísticamente asociados con un mayor o menor riesgo de padecer una enfermedad concreta².

Los GWAS han sido cruciales para identificar loci de riesgo genético en patologías complejas como la endometriosis, el SOP o la IOP. Sin embargo, su principal limitación metodológica reside en la interpretación de sus hallazgos, debido al desequilibrio de ligamiento, conocido como la tendencia de las variantes genéticas cercanas a heredarse en bloque. El SNP identificado con la asociación estadística más fuerte (*lead SNP*) rara vez es la variante causal funcional. En su lugar, actúa como un marcador que señala una región genómica de riesgo. Por tanto, el resultado de un GWAS exige un análisis más profundo para investigar todos los SNPs en desequilibrio de ligamiento con el marcador e identificar, mediante validación funcional, cuál de ellos es el verdadero responsable del efecto biológico observado^{2,6,20}.

El análisis bioinformático es el siguiente paso a realizar una vez hayan sido obtenidas las variantes en el genoma. Dada la ingente cantidad de datos generada por la NGS, es necesario este proceso para analizar, identificar y caracterizar los SNPs. Sobre un genoma de referencia se utilizarán y aplicarán algoritmos y herramientas de software especializados para alinear este

con las secuencias obtenidas del paciente, identificar las posiciones donde existen variaciones y anotar funcionalmente dichos SNPs^{2,17,19}.

Para predecir el impacto funcional de un SNP, los investigadores se apoyan en una variedad de herramientas bioinformáticas. En el caso de las variantes de tipo missense, que provocan un cambio de aminoácido, programas como SIFT, PolyPhen-2, PROVEAN y CADD son capaces de evaluar si la mutación es probablemente deletérea o benigna. Estos sistemas basan sus predicciones en criterios como la conservación de esa posición a lo largo de la evolución y las alteraciones en las propiedades fisicoquímicas del aminoácido.

Existen, además, herramientas más avanzadas como MutPred2, que no solo clasifican la variante, sino que van un paso más allá al predecir consecuencias estructurales y funcionales más específicas. Para los SNPs localizados en regiones no codificantes, se utilizan programas como FuncPred, diseñados para estimar su efecto sobre elementos reguladores^{17,19}.

La consolidación y el acceso a esta información genética de referencia se realiza a través de **bases de datos genómicas públicas** a gran escala. Estas bases de datos son recursos indispensables en investigación, dada la necesidad de comparación con genomas de referencia.

- **dbSNP del NCBI (*National Center for Biotechnology Information*):** Es el archivo público más grande y completo de variaciones genéticas de secuencias cortas, que incluyen los SNPs. A cada SNP se le asigna un identificador único (número rs), lo que facilita su referencia en la literatura científica y su uso en análisis^{2,17}.
- **Ensembl y UCSC Genome Browser:** Son plataformas que permiten visualizar los SNPs y otras variantes en el contexto del genoma, junto con información sobre genes, regiones reguladoras, datos de conservación evolutiva y resultados de estudios de asociación^{14,17}.
- **Bases de datos poblacionales (1000 Genomes Project, ExAC, gnomAD):** Proporcionan información sobre la frecuencia de los alelos de los SNPs en diversas poblaciones de todo el mundo¹⁹.

6. Identificación y Caracterización de Variantes para la Creación de Perfiles Genéticos

La identificación del mayor número de variantes genéticas mediante técnicas de secuenciación masiva tiene como fin su uso en clínica en tratamientos de reproducción asistida.

Para ello, la caracterización funcional de estas variantes, es decir, determinar cuáles de ellas son realmente relevantes para un fenotipo o enfermedad y cómo ejercen su efecto, es la clave.

Este proceso de interpretación y priorización es esencial para pasar de largas listas de SNPs a un conjunto de unas pocas variantes candidatas que puedan ser analizadas en el laboratorio formando así la base de un perfil genético de rutina con utilidad clínica^{2,17}.

Para llegar a crear un perfil genético, se debe cumplir:

1. **Anotación funcional:** Consiste en agrupar e integrar la información de diversas fuentes para predecir el posible impacto de cada SNP en la infertilidad femenina.

Para los SNPs en regiones codificantes, herramientas bioinformáticas como SIFT, PolyPhen-2 o CADD evalúan la probabilidad de que una sustitución de aminoácidos sea dañina.

Para los SNPs en regiones no codificantes, la anotación se centra en su posible papel regulador. Herramientas como FuncPred o bases de datos como ENCODE y rVarBase se utilizan para determinar si un SNP se solapa con elementos funcionales conocidos, como sitios de unión de factores de transcripción, potenciadores o regiones de cromatina abierta^{2,17}.

2. **Validación experimental:** Uso de técnicas para estudiar el efecto de un SNP a nivel molecular y celular, siendo necesario para confirmar las predicciones bioinformáticas.

- **Ensayos de Movilidad Electroforética (EMSA):** Determinan si un SNP altera la capacidad de una secuencia de ADN para unirse a proteínas nucleares, como pueden ser los factores de transcripción².
- **Ensayos de Reportero:** Miden si las diferentes variantes de una región reguladora tienen una actividad transcripcional diferente a la habitual. Para ello, se clonan las secuencias que contienen los alelos del SNP aguas arriba de un gen reportero y se mide su expresión. El Ensayo de Reportero Masivamente Paralelo (MPRA) es una versión muy avanzada y a gran escala de esta técnica que permite probar la actividad reguladora de miles de variantes simultáneamente^{2,3}.
- **Inmunoprecipitación de Cromatina (ChIP):** Técnica usada para la confirmar si un SNP afecta a la unión *in vivo* de un factor de transcripción específico o la presencia de marcas de histonas asociadas a la actividad reguladora³.

- **Tecnologías de Edición Genómica (CRISPR/Cas9):** Para confirmar de manera definitiva el papel causal de un polimorfismo, las tecnologías de edición genómica como CRISPR/Cas9 se han vuelto indispensables en investigación. Esta técnica permite a los científicos modificar el ADN, ya sea introduciendo una variante de interés o incluso corrigiendo una existente directamente en el genoma de líneas celulares. Esta intervención directa posibilita el estudio de su impacto fenotípico en un entorno biológico controlado, aportando así la prueba funcional definitiva de la relevancia de un SNP específico².
3. Una vez que el conjunto de SNPs relacionados con el estudio de interés ha sido identificado y caracterizado como relevante para una condición particular, esta información se puede utilizar para **construir un perfil genético o un panel de genotipado** para uso en clínica. Estos perfiles sólo agrupan un número limitado de SNPs, y son aquellos que han demostrado poseer un valor predictivo o diagnóstico alto⁹.

OBJETIVO

Analizar el papel de los polimorfismos de nucleótido único en la etiología de la infertilidad femenina, identificando variantes genéticas clave y evaluando su relevancia clínica para la creación de perfiles genéticos aplicables a la medicina reproductiva personalizada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la elaboración del presente Trabajo de Fin de Máster, se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica sobre la literatura científica existente especializada en las bases genéticas de la infertilidad femenina, centrada concretamente en el papel de los polimorfismos de nucleótido único como factores de susceptibilidad y causalidad en los trastornos reproductivos femeninos.

Se ha realizado una búsqueda y consulta sistemática de artículos científicos y de revisión originales en las principales bases de datos: Google Académico, Brumario, ScienceDirect, Web of Science, PubMed y Medline, siendo los criterios de inclusión artículos científicos con contenidos relacionados con el tema de estudio. Asimismo, la base datos existente en la Biblioteca Digital CRAI Dulce Chacón de la Universidad Europea de Madrid ha sido de utilidad para consultar libros sobre las bases de los SNPs. Se ha empleado el gestor de referencias bibliográfico Zotero para la organización y manejo de las fuentes consultadas

Como términos de búsqueda se han utilizado los siguientes: “female infertility”, “reproductive disorders”, “SNPs”, “single nucleotide polymorphism”, “genetic variants”, “embriology”, “SNPs female infertility”, “Genetic variants female fertility”, “GWAS”, “assisted reproductive technology (TRA)”, “in vitro fertilization (FIV)”, “ovarian stimulation”, “Molecular diagnosis female infertility”, “polycystic ovary syndrome (SOP)”, “endometriosis”, “poor ovarian response (POR)”, “recurrent implantation failure (RIF)”, “premature ovarian insufficiency (IOP)”, “gonadal dysgenesis”, “FSHR”, “FSHB”, “LHCGR”, “LHB”, “ESR1”, “ESR2”, “CYP11A1”, “CYP17A1”, “CYP19A1”, “ZP2”, “AGO1”, “AGO2”.

RESULTADOS

1. Aplicaciones Clínicas de los Perfiles Genéticos en la Reproducción Asistida

Quando se habla de medicina personalizada, se debe realizar una asociación directa entre la integración de la farmacogenómica y los perfiles genéticos en la práctica clínica de la reproducción asistida. El objetivo principal se basa en utilizar la información genética de una paciente, particularmente su perfil de SNPs, para predecir su respuesta a los tratamientos, optimizar los protocolos y, en última instancia, mejorar las tasas de éxito de las TRA que se realicen sobre ella^{4,6,9}.

Una de las aplicaciones más directas que se intenta introducir hoy en día en las clínicas es la individualización de la estimulación ovárica controlada. La respuesta a las gonadotropinas exógenas es muy variable entre las pacientes, incluso entre aquellas con marcadores de reserva ovárica similares. Lo que se busca es establecer un perfil genético que estudie los polimorfismos patogénicos más comunes en los genes de las gonadotropinas y sus receptores, ya que son factores clave que subyacen a esta variabilidad en la fertilidad y la respuesta a TRA^{1,4,8,9}.

Los factores genéticos, entre los que se encuentran los SNPs, afectan de manera directa a la fisiología femenina y a sus mecanismos reguladores. Mismas regiones genómicas influyen en múltiples resultados, ya sean niveles hormonales, características del ciclo, resultados reproductivos, riesgo de enfermedades, u otros.

El eje hipotálamo-hipófisis-ovario (HPO) constituye el sistema central de la regulación hormonal, y es precisamente sobre este eje donde las influencias genéticas, tanto de SNPs individuales y/o aislados como de perfiles de riesgo complejos, ejercen sus efectos⁶.

La siguiente figura obtenida de Gajbhiye et al. (2018) integra las anteriores ideas, mostrando como la genética, tanto a nivel de loci específicos como de riesgo poligénico, modula tanto la fertilidad femenina como la predisposición a diversas patologías ginecológicas a través del eje HPO, y como el uso de perfiles genéticos de riesgo podría usarse en pacientes para asumir una vía clínica de tratamiento u otra.

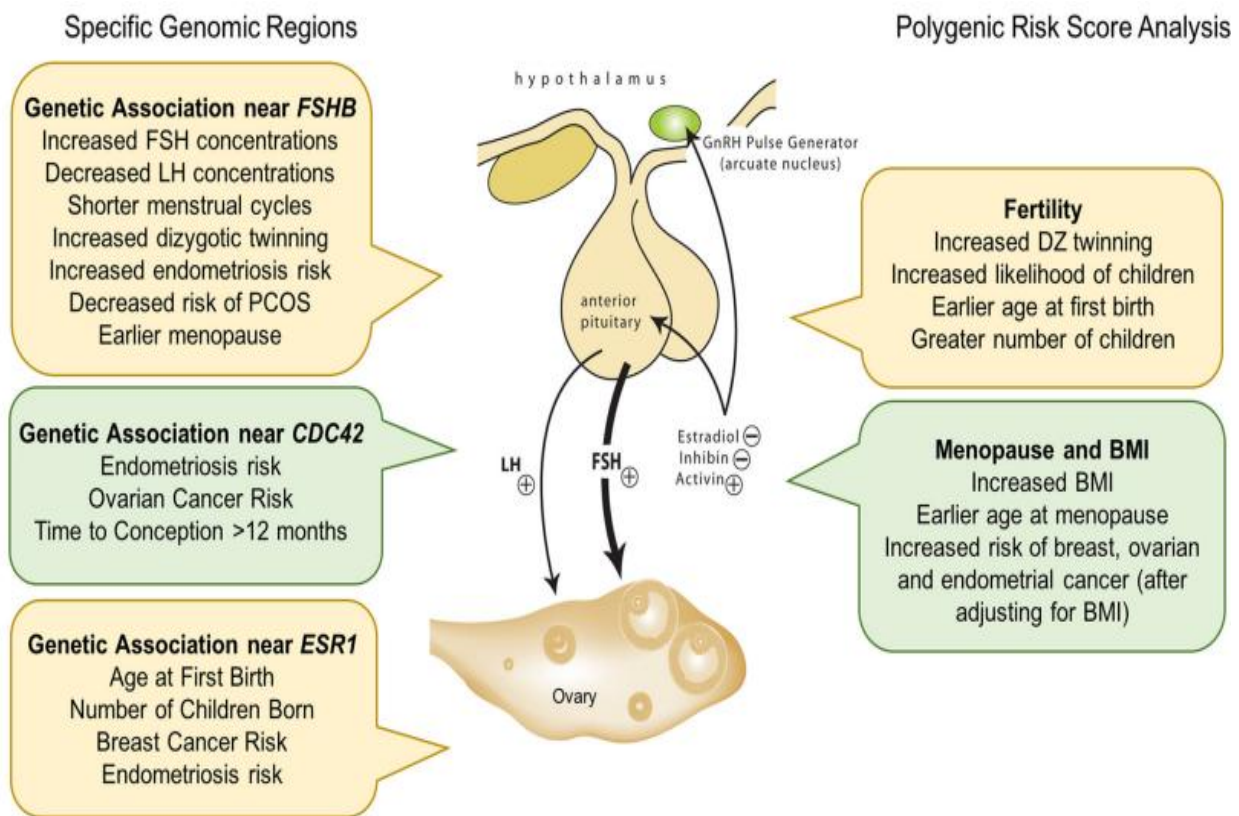


Figura 2. Modelo integrador que conecta la genética con la fisiología reproductiva femenina, siendo su nexo central el eje hipotálamo-hipófisis-ovario. A la izquierda, la figura ejemplifica el concepto de **pleiotropía**: se muestran variantes en regiones genómicas específicas, como la del gen *FSHB*, que pueden influir en una amplia gama de rasgos, desde los niveles hormonales hasta el riesgo de patologías como la endometriosis y el SOP. A la derecha, introduce el poder predictivo de los **Perfiles Genéticos de Riesgo Poligénico**, demostrando que el riesgo genético acumulado de miles de SNPs puede predecir resultados reproductivos complejos, lo que subraya el potencial de estos perfiles para la estratificación del riesgo y la personalización de tratamientos en la práctica clínica⁶.

Otra aplicación importante es la identificación de pacientes con riesgo de una respuesta ovárica deficiente inesperada. Al contrario que en los anteriores supuestos, en la clínica también encontramos mujeres con marcadores de reserva ovárica normales que responden mal a la estimulación. Se ha sugerido que ciertos perfiles genéticos, como la presencia de alelos de riesgo en *FSHR*, podrían estar relacionados con esta baja respuesta⁴.

Un perfil genético podría, por tanto, servir como un biomarcador para identificar a estas pacientes de “bajo pronóstico” antes del primer ciclo de tratamiento, permitiendo un asesoramiento más preciso y personal y la consideración de protocolos de estimulación alternativos desde el principio^{1,4,9}.

Más allá de la estimulación ovárica, y siendo también parte de los problemas de fertilidad femenina, la genética puede desempeñar un papel en el fracaso recurrente de la implantación (FRI). El FRI es una condición anormal donde embriones de buena calidad no logran implantarse pese al número elevado y repetido de trasferencias embrionarias realizadas. Por ejemplo, polimorfismos en los genes de la familia Argonaute se han asociado con el riesgo de FRI^{9,18}.

Estos conocimientos, a su vez, están sentando las bases para una futura integración de perfiles genéticos en la práctica diaria de las clínicas, con el gran potencial diagnóstico que esto conlleva.

2. Polimorfismos Específicos en Genes Clave Asociados con la Infertilidad Femenina

Gracias a la investigación genética en el campo de la reproducción asistida, se ha logrado desvelar una compleja red de SNPs que influyen directamente en la fertilidad femenina.

Se ha demostrado que variantes en los genes que regulan desde la producción hormonal hasta el desarrollo de los gametos, la fecundación y la posterior implantación embrionaria constituyen factores de riesgo bien establecidos para la infertilidad femenina. Actualmente, es posible no solo identificar SNPs específicos, sino también asociarlos con patologías ginecológicas concretas, como las que se explicarán en los siguientes apartados.

Genes de la Esteroidogénesis (Familia CYP):

La producción de hormonas esteroideas en el ovario representa un proceso enzimático clave en la fisiología reproductiva, y por ello, los polimorfismos en los genes que codifican para estas enzimas son perfectos a la hora de dar una explicación a muchos de los desequilibrios hormonales observados en clínica.

Los genes *CYP11A1*, *CYP17A1* y *CYP19A1* son los encargados de codificar enzimas clave en la vía de la esteroidogénesis, regulando pasos críticos en la conversión del colesterol a andrógenos y, posteriormente, a estrógenos⁷.

Cuando se produce un SNP funcional sobre cualquiera de estos puntos de la ruta metabólica, esta puede desequilibrarse por completo, favoreciendo una producción excesiva de andrógenos y causando la hiperandrogenemia característica del síndrome de ovario

poliquístico. Estas variantes en regiones promotoras pueden alterar la regulación normal de la producción de andrógenos, contribuyendo directamente a la fisiopatología del SOP y a la infertilidad asociada^{2,7,14}.

Para comprender cómo una variante genética en estos genes puede desencadenar un desequilibrio hormonal, es fundamental visualizar su papel dentro de la cascada de la esteroidogénesis ovárica:

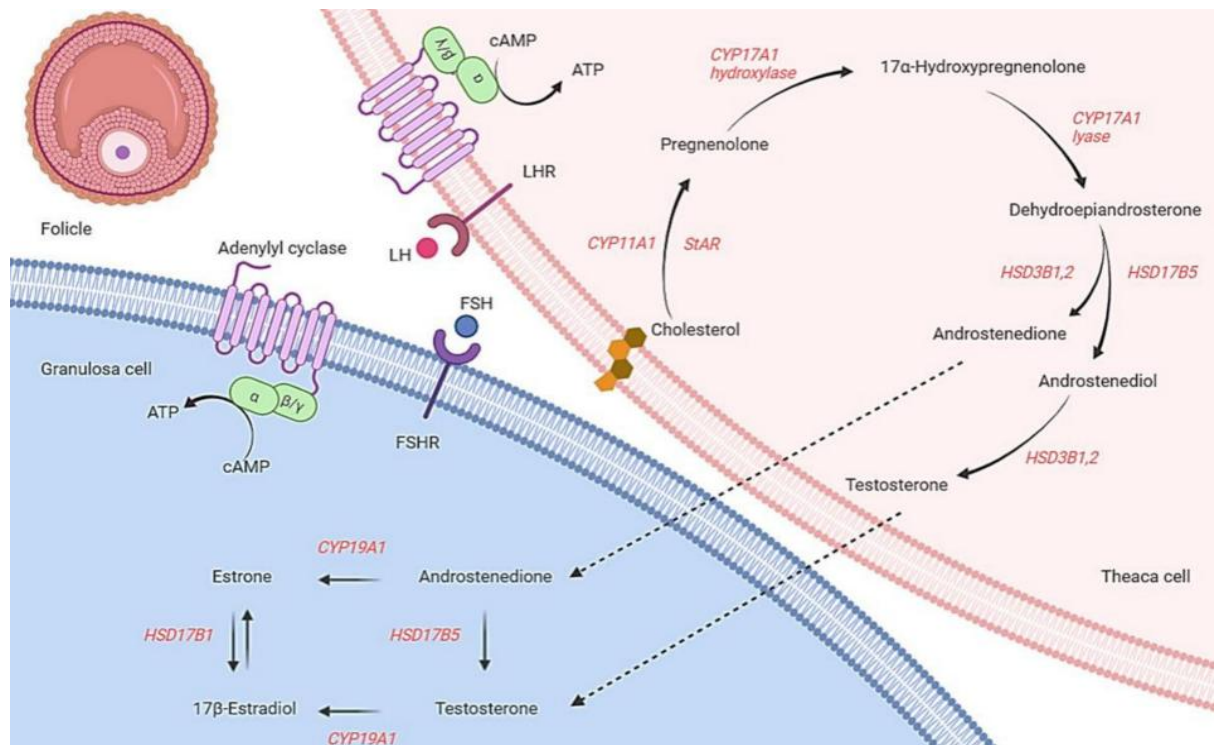


Figura 3. Vía de la esteroidogénesis ovárica en las células de la teca y la granulosa. La figura representa cómo el colesterol es convertido secuencialmente en hormonas esteroideas. En la célula de la teca (rosa), bajo el estímulo de la LH, el colesterol se transforma en andrógenos (androstenediona, testosterona) mediante enzimas codificadas por genes clave como *CYP11A1* y *CYP17A1*. Posteriormente, en la célula de la granulosa (azul), la FSH estimula la enzima aromatasa (codificada por *CYP19A1*) para convertir estos andrógenos en estrógenos (estrona, estradiol). Un SNP en cualquiera de estos genes puede alterar la eficiencia de estas reacciones, llevando a un desequilibrio hormonal como la hiperandrogenemia observada en el SOP. Figura obtenida de Heidarzadehpilehrood et al. (2022).

Genes de la Zona Pelúcida y la Fecundación:

Para que una fecundación sea exitosa, el ovocito del que se parte debe poseer integridad estructural y funcional a la par que envolturas correctamente desarrolladas.

Las principales glicoproteínas de la zona pelúcida, como ZP1, ZP2 y ZP3, son codificadas por genes (denominados por el mismo nombre respectivamente) que pueden contener SNPs. Se ha identificado SNPs deletéreos en estos genes asociados de forma directa a la infertilidad, ya que pueden provocar la formación de una zona pelúcida anómala o incluso ausente, impidiendo así la unión del espermatozoide o deteniendo el desarrollo embrionario en sus fases más tempranas¹³.

En esta misma línea se encuentra el gen *ASTL*, que codifica para la enzima ovastacina. Su función principal y más importante es cortar la glicoproteína ZP2 justo después de la fecundación, para que la zona pelúcida endurezca evitando así la polispermia. Se ha demostrado que variantes que truncan o alteran la función de *ASTL* pueden causar infertilidad al impedir la correcta modificación de la zona pelúcida tras la fecundación^{17,19}.

De hecho, un estudio in silico de SNPs en el gen ZP2 llegó a identificar hasta 12 variantes missense como potencialmente deletéreas, muchas de ellas localizadas en dominios cruciales para la interacción espermatozoide-ovocito y la polimerización de la zona^{17,19}.

Receptores de Estrógenos (ESR1 y ESR2):

La señalización estrogénica es fundamental para la ciclicidad menstrual y la receptividad del endometrio para la implantación de un posible embrión.

El gen *ESR1*, que codifica para el receptor de estrógeno alfa, está ubicado en un locus de riesgo pleiotrópico en el cromosoma 6q25.1. Variantes en esta región han sido asociadas de forma consistente con un mayor riesgo de patologías ginecológicas tan relevantes como la endometriosis y el SOP^{6,10,14}.

Además, la expresión del gen *ESR1* en el endometrio está fuertemente correlacionada con la expresión de otros genes cercanos como *CCDC170*, lo que sugiere la existencia de una correulación entre genes que podría verse alterada por SNPs de riesgo. Esta correulación se debe probablemente a que ambos genes están controlados por los mismos elementos reguladores (como un potenciador o *enhancer*). Por lo tanto, con que un SNP que afecte a ese elemento regulador compartido se dé en uno de los 2 genes, este podría alterar la expresión de ambos genes simultáneamente. Sin embargo, un SNP en una región codificante de *ESR1* no afectaría "automáticamente" a *CCDC170*, y viceversa^{6,10,14}.

El gen *ESR2*, que codifica para el receptor de estrógeno beta, también se ha visto implicado con SNPs en la susceptibilidad a estos trastornos. Un estudio reciente in silico de variantes missense en *ESR1* y *ESR2* predijo que ciertos SNPs, como el rs1467954450 en *ESR1* y el rs140630557 en *ESR2*, tendrían el potencial de reducir drásticamente la afinidad de unión de los receptores con el estradiol, alterando así toda la cascada de señalización hormonal^{6,10,14}.

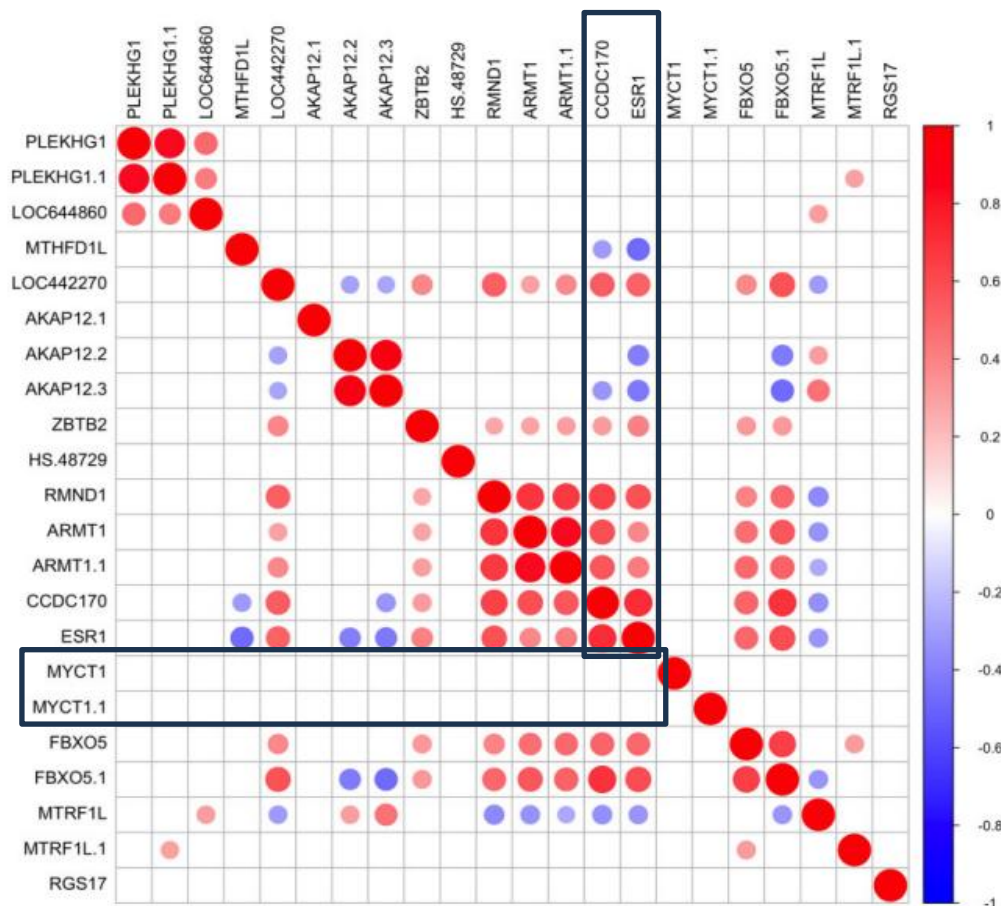


Figura 4. Mapa de correlación de la expresión génica en la región del gen *ESR1*. Se muestra los coeficientes de correlación entre los niveles de expresión de los genes ubicados en el locus 6q25.1 según la intensidad y tamaño de los círculos rojos, como los que conectan *ESR1* y *CCDC170*. Se puede observar una fuerte correlación positiva en su expresión, lo que apoya la hipótesis de una coregulación funcional que podría ser alterada por variantes genéticas en una región compartida por los mismos elementos reguladores. Figura obtenida de Marla et al. (2021).

Receptores de Gonadotropinas (FSHR y LHCGR):

Los genes que codifican para los receptores de las hormonas gonadotrópicas (FSH y LH) en el contexto de la farmacogenómica reproductiva son, sin duda, de los que más información se posee dado su amplio estudio.

Múltiples estudios y metaanálisis sobre el SNP rs6166 (p.Asn680Ser) en el gen del receptor de la hormona foliculoestimulante (*FSHR*), han demostrado que las mujeres portadoras del genotipo homocigoto Ser/Ser exhiben una menor sensibilidad a la FSH en comparación con las portadoras del genotipo Asn/Asn. Este hallazgo se traduce en niveles basales de FSH endógena más elevados (probablemente como un mecanismo compensatorio del organismo), una mayor necesidad de gonadotropinas exógenas durante la estimulación ovárica controlada y, finalmente, la obtención de un menor número de ovocitos en comparación con las portadoras del genotipo Asn/Asn^{1,4,8,15}.

El conocimiento de este genotipo antes de iniciar un ciclo de FIV podría permitir al médico facultativo realizar un ajuste de la dosis inicial de FSH, potencialmente aumentando la dosis en las portadoras de Ser/Ser para superar su resistencia relativa y obtener un número óptimo de ovocitos y evitando al mismo tiempo administrar dosis innecesariamente altas en las portadoras de Asn/Asn. Tal es la solidez de esta evidencia que un consenso de expertos (consenso Delphi) ha ratificado formalmente estas asociaciones.

Otro polimorfismo importante en el receptor de la FSH es el rs6165 (p.Thr307Ala), que se encuentra en fuerte desequilibrio de ligamiento con el rs6166 y también modula la respuesta ovárica^{4,8,15}. Adicionalmente, variantes en la región promotora del gen, como el rs1394205 (-29G>A), se han asociado con una expresión reducida del receptor, lo que también podría contribuir a una respuesta ovárica deficiente^{1,4,15}.

De manera similar, se ha encontrado una asociación genética entre el SNP rs11031006 en la subunidad beta de la hormona foliculoestimulante (*FSHB*) y la endometriosis, lo que sugiere que las vías de las gonadotropinas también desempeñan un papel en esta enfermedad^{3,6,11}.

En cuanto a la hormona luteinizante, también llamada coriogonadotropina, y su receptor (LHCGR), han sido descritos polimorfismos como el rs2293275 (p.Asn312Ser) y el rs12470652 (p.Asn291Ser), que parecen poder afectar a la respuesta a la suplementación con LH y los resultados de los ciclos de FIV^{1,4,15}.

El polimorfismo ubicado en la subunidad beta de la LH (v-LH, rs1800447) es un claro ejemplo de cómo un SNP afecta a la práctica clínica. Este polimorfismo se asocia con una

menor bioactividad de la LH endógena y, en consecuencia, con un mayor consumo de FSH exógena durante la estimulación ovárica controlada^{1,4,7}.

La explicación fisiológica reside en el ovario con el modelo de "dos células, dos gonadotropinas", donde la producción de estrógenos se da en 2 pasos: la LH estimula a las células de la teca para producir andrógenos, y, tras estos ser producidos, la FSH activa la enzima aromatasa en las células de la granulosa para el uso de esos andrógenos para su conversión a estrógenos^{1,4,7}.

Cuando la LH es menos bioactiva debido al SNP de la v-LH y se compromete el primer paso, se producen menos andrógenos. Para compensar este déficit y conseguir que los folículos maduren (lo que se mide por el aumento de estrógenos), la solución a seguir es el uso de más FSH exógena para forzar al máximo la función de la aromatasa en el segundo paso, lo que resulta en un mayor consumo total de la FSH. Esto sugiere una necesidad de suplementación con actividad LH en estas pacientes para optimizar los resultados^{1,4,7}.

3. Asociación de SNPs con Patologías Específicas de la Infertilidad Femenina

La evidencia genética no solo identifica SNPs en genes candidatos de forma aislada, sino que también permite establecer conexiones moleculares entre variantes específicas y patologías concretas que causan infertilidad, arrojando luz sobre sus mecanismos etiológicos.

Endometriosis^{6,10,11}:

La endometriosis es una condición inflamatoria que depende mucho de los estrógenos y que afecta a un 6-10% de las mujeres en edad reproductiva. El origen de esta patología es complejo, siendo vinculada a una gran red poligénica y multifactorial. Gracias a los estudios genéticos de asociación a gran escala (GWAS), los investigadores han identificado de forma clara SNPs de riesgo en regiones clave de nuestro genoma.

Por ejemplo, se han visto SNPs de riesgo en regiones cercanas a genes como *WNT4*, vital para el desarrollo del tracto reproductivo, y *VEZT*, importante en la adhesión celular.

Asimismo, es de particular interés la asociación del SNP rs11031006 en la región del gen *FSHB* con la endometriosis, ya que sugiere que una mayor estimulación folicular endógena podría constituir un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad.

Finalmente, cabe destacar la identificación que se ha realizado de múltiples SNPs independientes en el locus de *ESR1*, los cuales refuerzan el papel central que juega la vía estrogénica en la patogénesis de la endometriosis.

Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP)^{6,7,14}:

El SOP es un trastorno endocrino-metabólico que representa una de las causas más comunes de infertilidad anovulatoria, llegando a afectar hasta una quinta parte de la población mundial de mujeres en edad reproductiva (entre un 5-20%). El SOP posee una fuerte base genética que se ha visto confirmada en la literatura científica en los últimos años, demostrando la influencia que tienen las variantes en múltiples vías.

Por ejemplo, y como se nombra en el anterior apartado, los polimorfismos en los genes de la esteroidogénesis (*CYP11A1*, *CYP17A1*, *CYP19A1*) contribuyen directamente al fenotipo de hiperandrogenismo. Paralelamente, ciertas variantes en *FSHR* y *LHCGR* afectan la sensibilidad del ovario a las gonadotropinas, contribuyendo de forma directa a la disfunción ovulatoria, al ser el ovario menos receptivo. La total confirmación se observa con los polimorfismos en *ESR1* y *ESR2*, que pueden modular la acción de los estrógenos, completando así un cuadro de desregulación hormonal compleja.

Además, por medio de estudios GWAS se ha logrado identificar loci con SNPs de riesgo para el SOP cerca de genes como *FSHB*, *LHCGR* y *FSHR*, consolidando así que la desregulación de las gonadotropinas actúa como un eje central de esta patología.

Insuficiencia Ovárica Prematura y Baja Respuesta Ovárica (POR)^{8,13}:

La IOP, definida como el cese de la función de los ovarios antes de los 40 años, y la POR, definida como una respuesta inadecuada de los ovarios a la estimulación en ciclos de FIV, son, en esencia, patologías caracterizadas por una aceleración del agotamiento de los folículos, siendo ambas conocidas por poseer un claro componente genético.

La investigación científica ha revelado recientemente que algunos SNPs patogénicos en genes cruciales para el proceso meiótico, la reparación del daño en el ADN y la división celular, como *MCM8* y *MCM9*, están relacionados con una aceleración de la apoptosis de los ovocitos por inestabilidad cromosómica y, por ende, el agotamiento de la reserva folicular. De igual

importancia son los factores de transcripción “maestros” que dirigen la ovogénesis, como *NOBOX*, *FIGLA* y *SOHLH1*, cuyas mutaciones se han identificado como causa directa de IOP.

En el contexto de la FIV, donde la POR afecta a entre un 5.6% y un 35.1% de las pacientes con infertilidad, los metaanálisis han confirmado de forma reiterada que los polimorfismos del gen *FSHR*, rs6166 y rs6165, son los predictores genéticos más consistentes de POR, aunque sus efectos pueden variar notablemente según la etnia de la población estudiada.

Fracaso Recurrente de la Implantación (FRI) e Infertilidad de Origen Tubárico^{18,20}:

El éxito de la implantación embrionaria es un proceso de una complejidad enorme que depende de la interacción molecular precisa entre un embrión y un endometrio receptivo.

Recientemente, se ha demostrado que, si se poseen variantes en los genes *AGO1* y *AGO2*, que son componentes “maestros” de la maquinaria de procesamiento de los microARNs, estos se asocian con un mayor riesgo de FRI. Este hallazgo sugiere que una desregulación de la expresión génica en el endometrio, mediada por microARNs, podría ser una de las causas subyacentes de este trastorno.

Por otro lado, la genética también puede modular la respuesta a factores externos, incluso en el supuesto de la infertilidad de origen infeccioso. Un estudio GWAS realizado en mujeres con infertilidad por factor tubárico y antecedentes de infección por *Chlamydia trachomatis*, identificó hasta 112 loci de riesgo que afectan a la probabilidad de que la infección ascienda al tracto genital superior, enlazando la respuesta inmune genética de la paciente con la probabilidad de que la infección ascienda al tracto genital y cause un daño tubárico irreversible.

Infertilidad Idiopática o Inexplicada⁵:

A pesar de los avances diagnósticos que se encuentran en las clínicas hoy en día, en aproximadamente un 30% de las parejas infértiles no se logra encontrar una causa explícita para la no concepción. Este fenómeno es definido como infertilidad idiopática o inexplicada.

Estudios recientes, como el llevado a cabo por Dougherty, M. P et al. (2023), comienzan a establecer relaciones en este grupo de pacientes: tras secuenciar los exomas de 197 mujeres

con esta condición, se encontró que un 6.6% de ellas eran portadoras de variantes genéticas patogénicas en genes como los conocidos *BRCA1* y *BRCA2*.

Esta prevalencia fue significativamente mayor que la observada en la población general, lo que no solo sugiere un vínculo directo entre ciertos casos de SNPs en infertilidad idiopática y una predisposición genética a otras enfermedades graves como el cáncer, sino que también apoya la innovadora idea de que la infertilidad puede y debe ser considerada como un "signo vital" temprano de la salud general de una mujer.

A continuación, se presenta la tabla 1, resumen de los SNPs tratados en los apartados 1 y 2 de resultados, detallando su localización en el gen y las patologías con las que se relacionan. A su vez, se añade un pequeño esbozo de la implicación clínica que cada SNPs estudiado puede tener para mejorar el diagnóstico clínico.

Gen	SNP relevante	Patología/fenotipo	Implicación clínica	Referencias
<i>FSHR</i>	rs6166 (p.ASN680Ser)	Baja respuesta ovárica, SOP, IOP	Farmacogenómica: ajuste dosis de FSH	1,4,8,15
<i>FSHB</i>	rs110331006	Endometriosis, SOP, menopausia temprana	Marcador de riesgo para múltiples patologías	3,6,11
<i>ESR1</i>	Locus 6q25.1	Endometriosis, SOP, cáncer de mama	Diana terapéutica potencial	6,10,11,14
<i>CYP11A1</i> , <i>CYP17A1</i> , <i>CYP19A1</i>	Varios	SOP (hiper- androgenismo)	Diagnóstico etiológico del SOP	7
<i>AGO1</i> , <i>AGO 2</i>	Rs4961280C>A	FRI	Identificación de riesgo para FRI	18
<i>ZP2</i> , <i>ZP3</i> , <i>ASTL</i>	Variantes raras	Fallo de fecundación, detención embrionaria	Diagnóstico de infertilidad de causa ovocitaria	13,17, 19
<i>MCM8</i> , <i>MCM9</i>	Variantes raras	IOP	Marcador de riesgo de menopausia precoz	6, 13
<i>VDR</i>	TaqI (rs731236)	Infertilidad femenina	Potencial marcador de riesgo	12
<i>BRCA1/2</i>	Variantes patogénicas	Infertilidad Inexplicada, IOP	Asesoramiento genético sobre el riesgo de cáncer	5
Varios (GWAS)	Variantes en genes inmunes	Infertilidad de factor tubárico	Explica la interacción gen-ambiente	20

Tabla 1. Compendio de genes y SNP clave en infertilidad femenina.

4. Integración con Perfiles Genéticos para Diagnóstico y Tratamiento Clínico

La identificación de los SNPs tratados y su asociación con fenotipos reproductivos específicos está sentando las bases para la aplicación clínica de perfiles genéticos en la medicina reproductiva. El objetivo es pasar de un enfoque general e impersonal administrado a todas las pacientes por igual, a un tratamiento personalizado basado en la constitución genética de cada mujer que acude a TRA.

Una de las aplicaciones más avanzada para lograr este objetivo es la farmacogenómica de la estimulación ovárica. Conocer el genotipo del receptor de FSH (*FSHR*) de una paciente, especialmente en relación con el SNP rs6166, permite predecir su sensibilidad a esta hormona. Conociendo esta información, el médico facultativo puede individualizar la dosis de gonadotropinas, pautando una dosis inicial más alta para las portadoras del genotipo Ser/Ser (que son menos sensibles) y una dosis más moderada para las portadoras de Asn/Asn (que son más sensibles). De esta forma, la meta buscada es optimizar el número de ovocitos recuperados tras una punción folicular, mejorar las tasas de éxito de fecundación y reducir el riesgo de complicaciones como el SHO⁴.

Además, se están desarrollando paneles de genotipado que incluyen un conjunto de SNPs clínicamente relevantes para un diagnóstico pretratamiento. Uno de estos paneles propuestos y que se está comercializando para su análisis previo a un ciclo de FIV incluye variantes asociadas a la trombofilia y al metabolismo del ácido fólico (*MTHFR*). El objetivo es identificar a las pacientes con un mayor riesgo de fallo de implantación o pérdida gestacional para poder implementar terapias preventivas, como el uso de heparina⁹.

Estos perfiles genéticos también cuentan con un gran valor para el diagnóstico etiológico. En el caso de la reproducción asistida, los paneles de genotipado podrían usarse en múltiples ocasiones. En pacientes con SOP e hiperandrogenismo, la identificación de polimorfismos en los genes de la familia *CYP* puede confirmar el origen esteroideogénico del trastorno. De igual modo, en casos de fallo de fecundación, el análisis de genes como *ZP2*, *ZP3* o *ASTL* puede revelar alteraciones moleculares que justifiquen recurrir directamente a técnicas como la Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI)^{7,13}.

DISCUSIÓN

Los polimorfismos de nucleótido único juegan un papel esencial en la susceptibilidad y fisiopatología de la infertilidad femenina. Diversos estudios han relacionado SNPs en genes clave como *FSHR*, *FSHB*, *LHB*, *ESR1*, *ZP2* o *CYP19A1* con alteraciones en procesos como la esteroidogénesis, la respuesta a las gonadotropinas, la fecundación y la implantación embrionaria. Estos hallazgos refuerzan el valor de los perfiles genéticos como herramienta predictiva y personalizada a la hora de pautar tratamientos específicos en el ámbito de la reproducción asistida.

Además, la variabilidad en la respuesta a tratamientos hormonales, incluso entre mujeres con parámetros clínicos similares, puede explicarse en gran medida por variaciones genéticas subyacentes. Un ejemplo claro de esta variabilidad entre mujeres se observa con la variante rs6166 en *FSHR*, asociada a una menor sensibilidad a la hormona FSH.

Por tanto, conocer estas variables permite ajustar de forma individualizada las dosis hormonales, mejorando la eficacia y reduciendo posibles riesgos como el síndrome de hiperestimulación ovárica. Estos resultados se alinean con la visión de otros estudios que respaldan la posibilidad de optimización de los resultados en FIV por medio de la integración genética en los protocolos clínicos.

No obstante, el presente trabajo de fin de máster presenta algunas limitaciones. La primera de ellas es que se basa en estudios *in silico* y revisiones bibliográficas, lo que limita la evidencia empírica directa. La segunda es que un alto número de SNPs identificados por GWAS son marcadores indirectos, y no necesariamente variantes funcionales. Las interacciones genéticas deben, consecuentemente, analizarse con precaución y validarse experimentalmente.

Para futuras investigaciones, sería necesario profundizar en estudios funcionales de validación experimental de estas variantes, como CRISPR o EMSA, y avanzar hacia el diseño de perfiles genéticos con utilidad clínica real y reproducible. Además, sería necesario explorar la interacción entre factores ambientales y factores genéticos debido a que la expresión de muchos SNPs puede depender del contexto epigenético y fisiológico.

Finalmente, y, ante todo, la aplicación clínica de estos perfiles requiere definir protocolos clínicos unificados y asegurar su aplicación en todos los centros de reproducción asistida, debiendo superar barreras éticas, económicas y logísticas.

CONCLUSIONES

1. Los SNPs representan un componente esencial en la etiología de la infertilidad femenina, influyendo tanto en la función hormonal como en los mecanismos celulares implicados en la fecundación, lo que refuerza el valor de los perfiles genéticos como herramienta útil en el diagnóstico y la personalización de tratamientos en reproducción asistida.

2. La caracterización de variantes genéticas en genes clave de la reproducción es esencial para comprender y estratificar los diferentes fenotipos reproductivos femeninos.

3. El desarrollo de herramientas genéticas aplicables en clínica enfrenta todavía importantes desafíos: la infertilidad es multifactorial y factores como ambiente, epigenética y estilo de vida modulan la expresión y el impacto funcional de los SNPs.

4. Persisten barreras como:

- Altos costes de tecnologías de secuenciación.
- Desigual acceso a recursos.
- Falta de consenso en la interpretación clínica.
- Falta de protocolos estandarizados.

5. Se proyecta que los perfiles genéticos basados en SNPs se consoliden como herramienta de rutina en reproducción asistida. Para lograrlo, se debe avanzar en la validación funcional de variantes, considerar interacciones genético-ambientales y promover estudios longitudinales para afinar su valor predictivo.

6. Integrar la genética en la medicina reproductiva debe ser una necesidad presente y no solo una aspiración futura, para ofrecer una atención más personalizada, eficiente y empática.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alviggi, C., Longobardi, S., Papaleo, E., Santi, D., Alfano, S., Vanni, V. S., Campitiello, M. R., De Rosa, P., Strina, I., Huhtaniemi, I., Pursiheimo, J.-P., D'Hooghe, T., Humaidan, P., & Conforti, A. (2023). Genetic variants of gonadotropins and their receptors could influence controlled ovarian stimulation: IVF data from a prospective multicenter study. *Genes*, 14(6). <https://doi.org/10.3390/genes14061269>
2. Antontseva, E. V., Degtyareva, A. O., Korbolina, E. E., Damarov, I. S., & Merkulova, T. I. (2023). Human-genome single nucleotide polymorphisms affecting transcription factor binding and their role in pathogenesis. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii*, 27(6), 662–675. <https://doi.org/10.18699/VJGB-23-77>
3. Bohaczuk, S. C., Thackray, V. G., Shen, J., Skowronska-Krawczyk, D., & Mellon, P. L. (2021). FSHB transcription is regulated by a novel 5' distal enhancer with a fertility-associated single nucleotide polymorphism. *Endocrinology*, 162(1). <https://doi.org/10.1210/endocr/bqaa181>
4. Conforti, A., Tüttelmann, F., Alviggi, C., Behre, H. M., Fischer, R., Hu, L., Polyzos, N. P., Chuderland, D., Rama Raju, G. A., D'Hooghe, T., Simoni, M., Sunkara, S. K., & Longobardi, S. (2021). Effect of genetic variants of gonadotropins and their receptors on ovarian stimulation outcomes: A Delphi consensus. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 797365. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.797365>
5. Dougherty, M. P., Poch, A. M., Chorch, L. P., Hawkins, Z. A., Xu, H., Roman, R. A., Liu, H., Brakta, S., Taylor, H. S., Knight, J., Kim, H.-G., Diamond, M. P., & Layman, L. C. (2023). Unexplained female infertility associated with genetic disease variants. *The New England Journal of Medicine*, 388(11), 1055–1056. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2211539>
6. Gajbhiye, R., Fung, J. N., & Montgomery, G. W. (2018). Complex genetics of female fertility. *Npj Genomic Medicine*, 3(1), 29. <https://doi.org/10.1038/s41525-018-0068-1>
7. Heidarzadehpilehrood, R., Pirhoushiaran, M., Abdollahzadeh, R., Binti Osman, M., Sakinah, M., Nordin, N., & Abdul Hamid, H. (2022). A review on CYP11A1, CYP17A1, and CYP19A1 polymorphism studies: Candidate susceptibility genes for polycystic ovary syndrome (PCOS) and infertility. *Genes*, 13(2), 302. <https://doi.org/10.3390/genes13020302>

8. Hu, S., Jing, Y., Fu, Y., & Ye, X. (2024). Association of FSHR gene polymorphisms with poor ovarian response in patients undergoing IVF: A systematic review and meta-analysis. *Gene*, 909(148314), 148314. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2024.148314>
9. Ivanov, A. V., Dedul, A. G., Fedotov, Y. N., & Komlichenko, E. V. (2016). Toward optimal set of single nucleotide polymorphism investigation before IVF. *Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 32(sup2), 11–18. <https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1232793>
10. Marla, S., Mortlock, S., Houshdaran, S., Fung, J., McKinnon, B., Holdsworth-Carson, S. J., Girling, J. E., Rogers, P. A. W., Giudice, L. C., & Montgomery, G. W. (2021). Genetic risk factors for endometriosis near estrogen receptor 1 and coexpression of genes in this region in endometrium. *Molecular Human Reproduction*, 27(1). <https://doi.org/10.1093/molehr/gaaa082>
11. Matalliotakis, M., Zervou, M. I., Matalliotaki, C., Rahmioglu, N., Koumantakis, G., Kalogiannidis, I., Prapas, I., Zondervan, K., Spandidos, D. A., Matalliotakis, I., & Goulielmos, G. N. (2017). The role of gene polymorphisms in endometriosis. *Molecular Medicine Reports*, 16(5), 5881–5886. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7398>
12. Moradkhani, A., Azami, M., Assadi, S., Ghaderi, M., Azarnezhad, A., & Moradi, Y. (2024). Association of vitamin D receptor genetic polymorphisms with the risk of infertility: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 24(1), 398. <https://doi.org/10.1186/s12884-024-06590-0>
13. Mordovina, I. I., Chebanu, A. K., Donnikov, M. Y., Sinyukova, T. A., Kovalenko, L. V., & Belotserkovtseva, L. D. (2024). Genetic factors of reproductive disorders in female. *Reproductive and Developmental Medicine*, 8(3), 186–195. <https://doi.org/10.1097/rd9.0000000000000095>
14. Muccee, F., Ashraf, N. M., Razak, S., Afsar, T., Hussain, N., Husain, F. M., & Shafique, H. (2024). Exploring the association of ESR1 and ESR2 gene SNPs with polycystic ovary syndrome in human females: a comprehensive association study. *Journal of Ovarian Research*, 17(1), 27. <https://doi.org/10.1186/s13048-023-01335-7>
15. Nautiyal, S., Sharma, G., & Devi, M. G. (2024). Elucidating the relationship between single-nucleotide polymorphisms and impaired fertility. *Journal of SAFOG*, 16(S2), S113–S120. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10006-2479>

16. Prieto-García, B., Adiego, B., Suela, J., Martín, I., Santacruz, B., García-Planells, J., Gil, M., González, C., & Barrenechea, E. (2020). Cribado y diagnóstico prenatal de anomalías genéticas: recomendaciones de consenso SEGO, SEQC^{ML}, AEDP. *Advances in Laboratory Medicine*, 1(3). <https://doi.org/10.1515/almed-2019-0040>
17. Rajput, N., & Gahlay, G. K. (2021). Identification and in silico characterization of deleterious single nucleotide variations in human ZP2 gene. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 763166. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.763166>
18. Ryu, C. S., Kim, Y. R., Kim, J. O., An, H. J., Cho, S. H., Ahn, E. H., Kim, J. H., Lee, W. S., & Kim, N. K. (2019). The association of AGO1 (rs595961G>A, rs636832A>G) and AGO2 (rs11996715C>A, rs2292779C>G, rs4961280C>A) polymorphisms and risk of recurrent implantation failure. *Bioscience Reports*, 39(11). <https://doi.org/10.1042/BSR20190342>
19. Suri, K., Rajput, N., Sharma, P., Omble, A. D., Kulkarni, K., & Gahlay, G. K. (2023). In silico identification and characterization of the SNPs in the human ASTL gene and their probable role in female infertility. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 11, 1151672. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1151672>
20. Zheng, X., Zhong, W., O'Connell, C. M., Liu, Y., Haggerty, C. L., Geisler, W. M., Anyalechi, G. E., Kirkcaldy, R. D., Wiesenfeld, H. C., Hillier, S. L., Steinkampf, M. P., Hammond, K. R., Fine, J., Li, Y., & Darville, T. (2021). Host genetic risk factors for chlamydia trachomatis-related infertility in women. *The Journal of Infectious Diseases*, 224(12 Suppl 2), S64–S71. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab149>