

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Biología y Tecnología Aplicada a la Reproducción Humana Asistida

Edición 2024/2025

DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL PARA ENFERMEDADES POLIGÉNICAS: IMPACTO TÉCNICO, ÉTICO Y CLÍNICO

El PGT-P en la reproducción asistida

ALICIA ORTIZ GUERRERO

Dr. FERNANDO BRONET

Alcobendas, 12 de Septiembre de 2025



Índice

Resumen	1
Hipótesis	2
Objetivos.....	2
1. Introducción	3
1.1. Diagnóstico genético preimplantacional (PGT)	3
1.1.1.1. Técnicas de biopsia embrionaria.....	4
1.2. Enfermedades poligénicas	9
1.2.1. Herencia poligénica	9
1.3. Diagnóstico genético preimplantacional para enfermedades poligénicas (PGT-P)	11
1.3.1. Técnicas de análisis del ADN para detectar enfermedades poligénicas ..	12
1.3.2. Puntación de Riesgo Poligénico (PRS)	14
1.3.2.1. Enfoques para predecir la reducción del riesgo poligénico	15
2. Materiales y métodos.....	17
3. Resultados analíticos de enfoques y evidencias teóricas.....	18
4. Discusión	22
5. Investigaciones futuras	24
6. Conclusiones.....	25
7. Referencias bibliográficas	26

Resumen

Antecedentes: El diagnóstico de patologías como las enfermedades poligénicas es un elemento clave para que las técnicas de reproducción asistida (TRA) consigan el nacimiento de niños sanos. Para ello, el desarrollo y la implantación de tecnologías como el diagnóstico genético preimplantacional para enfermedades poligénicas (PGT-P) tienen gran importancia, ya que permite identificar embriones con menor carga de riesgo poligénico. Esto ayuda a los pacientes a tomar decisiones informadas sobre la selección embrionaria, evitando, en la medida de lo posible, la necesidad de recurrir a pruebas prenatales invasivas que podrían implicar la interrupción del embarazo y conllevan un importante impacto psicológico.

Resultados: Los resultados analíticos, basados en modelos estadísticos y simulaciones genómicas, muestran que seleccionar el embrión con la PRS más baja puede reducir el riesgo relativo de ciertas enfermedades hasta en un 50%, especialmente cuando se dispone de varios embriones. Sin embargo, las reducciones de riesgo absoluto tienen poco impacto, sobre todo en enfermedades de baja prevalencia. Además, se observan limitaciones técnicas, como la diferente precisión que tienen las PRS según el origen genético, y éticas como el peligro de un uso no médico o la desigualdad en el acceso a esta técnica.

Conclusiones: El PGT-P supone una herramienta muy prometedora para la prevención de enfermedades multifactoriales, y aunque puede aportar beneficios en determinados casos, todavía necesita más validación científica, unos principios éticos claros y estudios de seguimiento que confirmen su efectividad. Con el fin de intentar disminuir al máximo los diagnósticos no informativos o erróneos para que así los pacientes cuenten con el mayor número de embriones sanos posibles y sus probabilidades de conseguir un recién nacido vivo sano aumenten.

Palabras claves: PGT-P, enfermedades multifactoriales, diagnóstico genético preimplantacional, puntuaciones de riesgo poligénico, GWAS, biopsia de cuerpo polar, biopsia de blastómeras, biopsia de trofoectodermo, selección embrionaria.

Hipótesis

Las enfermedades poligénicas son patologías multifactoriales cuya expresión depende de la interacción de múltiples variantes genéticas y factores ambientales. La identificación del riesgo genético de estas enfermedades a través de puntuaciones de riesgo poligénico (PRS) y estudios de asociación del genoma (GWAS) ha permitido avanzar en su prevención temprana mediante la selección embrionaria. En este contexto, nuestra hipótesis de trabajo es que la aplicación del diagnóstico genético preimplantacional para enfermedades poligénicas (PGT-P) podría permitir seleccionar embriones con menor carga de riesgo poligénico, reduciendo así la probabilidad relativa de desarrollar estas enfermedades en la descendencia.

Objetivos

El principal objetivo de mi trabajo es evaluar el potencial del diagnóstico genético preimplantacional para enfermedades poligénicas (PGT-P) como herramienta para reducir el riesgo de desarrollar enfermedades poligénicas en la descendencia. Para ello, se plantearon los siguientes objetivos específicos:

1. Analizar los fundamentos genéticos y metodológicos del PGT-P, incluyendo el uso de puntuaciones de riesgo poligénico (PRS) y estudios de asociación del genoma (GWAS).
2. Describir las diferentes técnicas de biopsia embrionaria aplicadas en PGT-P (biopsia del corpúsculo polar, blastómeras y trofoectodermo).
3. Evaluar las limitaciones técnicas y clínicas del PGT-P según la evidencia científica disponible.
4. Reflexionar sobre las implicaciones éticas y regulatorias de la aplicación clínica del PGT-P en Europa.
5. Identificar los escenarios ideales para su aplicación clínica y los beneficios potenciales que puede ofrecer en la selección embrionaria.

1. Introducción

La infertilidad es un trastorno del sistema reproductivo que afecta aproximadamente al 17.5% de la población adulta en edad reproductiva (aproximadamente 1 de cada 6 en todo el mundo), definiéndose como la incapacidad para concebir tras 12 meses de relaciones sexuales regulares sin el uso de métodos anticonceptivos (1). Este problema, de gran impacto tanto físico como emocional, ha llevado al desarrollo y perfeccionamiento de las técnicas de reproducción asistida (TRA), que han revolucionado la medicina reproductiva en las últimas décadas (2).

A pesar de los avances logrados, el camino hacia el nacimiento de un recién nacido vivo (RNV) sano está lleno de desafíos. Entre ellos, uno de los aspectos más críticos es la selección del embrión adecuado, ya que las alteraciones genéticas y cromosómicas son una causa común de fallos, aproximadamente entre un 10-15%, de implantación y abortos espontáneos (2). En este contexto, el Diagnóstico Genético Preimplantacional (PGT, por sus siglas en inglés '*Preimplantation Genetic Testing*') desempeña un papel crucial, permitiendo identificar estas alteraciones antes de la transferencia embrionaria al útero (3).

1.1. Diagnóstico genético preimplantacional (PGT)

El PGT, antes conocido como PGD (del inglés '*Preimplantation Genetic Diagnosis*') o PGS (del inglés '*Preimplantation Genetic Screening*') es una técnica que permite la detección de alteraciones genéticas a través de la biopsia de, generalmente, unas pocas células del trofectodermo de embriones que han alcanzado la etapa de blastocisto, entre 5 y 7 días después de la fecundación (3). En 1990 se publicó por primera vez el nacimiento de dos niñas sanas después de realizarle a los embriones PGT (4). Esta técnica se realizó para detectar, mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés '*Polymerase Chain Reaction*'), secuencias repetidas del cromosoma Y, lo que les permitió llevar a cabo una selección de sexo en familias que presentaban enfermedades ligadas al cromosoma X (4). A partir de este momento el PGT ha ido evolucionando a lo largo de los años, pasando de ser una técnica experimental a una alternativa al diagnóstico prenatal y a la interrupción del embarazo (5).

En la actualidad, el PGT cuenta con distintas modalidades que permiten abordar una amplia variedad de alteraciones genéticas (6). Entre ellas se incluyen los reordenamientos estructurales (PGT-SR), el cual, está indicado en casos con reordenamientos cromosómicos que aumentan el riesgo de infertilidad, pérdida gestacional o anomalías congénitas. Por otro lado se incluyen las aneuploidías (PGT-A) generalmente utilizado como una prueba de detección que busca transferir embriones euploides, es decir, con número cromosómico normal para reducir el tiempo hasta el embarazo y el riesgo de aborto espontáneo. Y por último, las enfermedades monogénicas (PGT-M), que han sido tradicionalmente las más estudiadas, y se ofrece a pacientes portadores de variantes genéticas de alta penetrancia para evitar el nacimiento de niños afectados (6).

Además, la reciente disminución en los costos de la genotipificación y secuenciación ha permitido que muchas clínicas a nivel mundial lleven a cabo un diagnóstico más completo, llamado PGT “Universal” (7). Este método combina los tres tipos de PGT y se basa en la genotipificación o secuenciación completa del genoma embrionario, incluyendo datos genéticos de los futuros padres y familiares cercanos. Con todo esto y con ayuda de algoritmos avanzados, se reconstruye la secuencia genómica completa de cada embrión, lo que amplía significativamente las posibilidades de identificar enfermedades adicionales dentro del campo de la reproducción asistida (7).

Para poder aplicar cualquier tipo de diagnóstico genético preimplantacional es necesario obtener información genética fiable del embrión. Por ello, resulta fundamental comprender en qué consiste la biopsia embrionaria y qué métodos se emplean actualmente para el análisis genético del ADN obtenido, ya que estos pasos determinan en gran medida la fiabilidad de los resultados y la aplicabilidad clínica de estas herramientas.

1.1.1. Técnicas de biopsia embrionaria

La biopsia que se realiza en los embriones de estudio consta de dos pasos: la formación de un orificio en la zona pelúcida (ZP) mediante una técnica láser y la aspiración de los corpúsculos polares (CP), o bien, de una o más células de los embriones para el análisis y detección de la posible presencia de anomalías genéticas (8,9).

Por lo tanto, a lo largo de los años se han desarrollado diferentes tipos de biopsias dependiendo del material a analizar. En la actualidad se distinguen tres metodologías: la biopsia de CP, la biopsia de blastómeras y la biopsia de trofoectodermo (TE) (10,11).

➤ Biopsia de corpúsculo polar (CP)

Los corpúsculos polares (CPs) son pequeñas estructuras celulares que contienen los cromosomas que el ovocito expulsa durante cada división meiótica. El primero se libera cuando el ovocito alcanza la metafase II, y el segundo, tras la fecundación. Por ello, pueden utilizarse tanto para el análisis del ovocito como del cigoto (9,10).

La técnica de biopsia de CP fue descrita por primera vez en 1990, y consiste en la extracción del primer y segundo CP antes de que el embrión comience a dividirse. Esta puede hacerse en un solo paso, extrayendo ambos corpúsculos unas 16 horas después de la fecundación, o en dos tiempos: el primero antes del ICSI y el segundo, también 16 horas tras la fecundación. Aunque ambos métodos son viables, el procedimiento en un solo paso es más eficiente porque permite analizar únicamente ovocitos fecundados, reduciendo así tiempo y costes (10).

Una de las principales ventajas de esta técnica es que se considera la menos invasiva y no interfiere con el desarrollo embrionario (10). Sin embargo, presenta limitaciones importantes: el material genético extraído es muy escaso, lo que dificulta su análisis, y solo proporciona información del genoma materno, sin contemplar posibles alteraciones paternas (9).

Actualmente esta técnica está en desuso porque no aporta información completamente fiable sobre las alteraciones genéticas, ya que durante la primera división meiótica puede haber recombinación entre los cromosomas homólogos, lo que complica la detección de enfermedades y hace que sea esencial el análisis de los dos CP (10). A pesar de esto, el hecho de poder analizar el primer CP antes de la fecundación puede suponer una ventaja en países con leyes bastante restrictivas o para aquellas personas que la realización de la biopsia en estadios más avanzados les pueda suponer un problema ético (9,10).

➤ Biopsia de blastómeras

La biopsia de blastómeras fue la técnica más empleada hasta aproximadamente 2010. Se realiza en día 3 del desarrollo embrionario, cuando el embrión se encuentra en estado de división y posee entre seis y ocho células (11).

Tras abrir la zona pelúcida, se aspira una o dos blastómeras. Aunque, extraer solo una célula implica trabajar con una cantidad muy limitada de ADN, lo que puede comprometer la fiabilidad del diagnóstico. Por otro lado, retirar dos células mejora la precisión del análisis, pero supone una pérdida celular significativa (hasta un 30%), lo que puede afectar negativamente al desarrollo embrionario y reducir la tasa de implantación (11). No obstante, estudios recientes indican que esta técnica no afecta a la salud de los recién nacidos vivos (11).

Entre sus limitaciones destaca la incapacidad para detectar mosaicismo, lo que puede comprometer la interpretación genética (12). Aun así, presenta ventajas frente a la biopsia de corpúsculos polares, como la posibilidad de detectar mutaciones paternas y la opción de repetir la biopsia en estadio de blastocisto si el diagnóstico inicial es inconcluyente (13).

A pesar de ser una técnica con ventajas respecto a la biopsia de CP por aportar resultados más amplios acerca de las posibles mutaciones que presente el embrión, actualmente no es la técnica más utilizada, ya que se realiza sobre todo la biopsia de TE.

➤ Biopsia de trofoectodermo (TE)

Por último, se puede diferenciar la biopsia de TE, una estructura que actúa como precursor de la placenta. Esta técnica se lleva a cabo cuando el embrión se encuentra en estadio de blastocisto, es decir, en el día 5-6 de desarrollo, momento en el que presenta, aproximadamente, 150–200 células (13).

Su procedimiento comienza de la misma manera que la biopsia de CP o de blastómeras, con la formación de un orificio en la ZP, y continúa con la aspiración de las células del TE, extrayendo en este caso entre cinco y ocho (10). Estos pasos se pueden llevar a cabo de tres formas diferentes. En primer lugar, se puede crear el orificio en la ZP con láser en el día 3 de desarrollo y esperar a que el blastocisto esté expandido en día 5 y el TE comience a salir de esta región para realizar la biopsia, lo que presenta ventajas como la posibilidad de realizar este procedimiento de forma más rápida y evitar así el colapso

del embrión. Sin embargo, también tiene desventajas como la necesidad de llevar a cabo dos manipulaciones sobre el blastocisto (13). En segundo lugar, se puede crear el orificio de la ZP en día 5 y aspirar las células del TE directamente al realizar el orificio. Esto permite manipular solo una vez el embrión y realizar el hueco en una región alejada de la masa celular interna (MCI), que es la estructura que va a formar el feto. Sin embargo, esta técnica tiene como desventaja que el embrión puede colapsar, provocando complicaciones en el proceso de biopsia (9,13). Por último, también se puede hacer una combinación de estas dos técnicas, abriendo la ZP en día 5 y esperando a que salga un fragmento de TE para biopsiarlo en el mismo día (9,13).

Esta técnica presenta diversas ventajas frente a las técnicas previamente mencionadas, ya que, por una parte, el hecho de analizar una mayor cantidad de ADN por la extracción de más células permite obtener resultados mucho más precisos (14), disminuyendo los resultados no significativos a menos del 5% (12). Por otra parte, obtener únicamente células procedentes del TE y no tocar la MCI, junto con el hecho de que el blastocisto es un estadio menos sensible que el embrión en día 3, provoca una disminución del daño que se le puede realizar en el proceso. A pesar de esto, este tipo de biopsia presenta como desventaja la necesidad de vitrificar los embriones hasta que se obtienen los resultados del PGT-P, lo que puede afectar a su supervivencia tras la desvitrificación (9).

Por otro lado, varios estudios han comparado los resultados reproductivos obtenidos con diferentes técnicas de biopsia, centrándose en la biopsia de blastómeras y la de TE, ya que son los métodos más usados. En ellos, observaron que la biopsia en día 5 podía dar mejores resultados, ya que alcanzó una tasa de implantación del 47,6%, frente a la de día 3 que presentaba un 26,7% (8). Además, se obtuvieron resultados parecidos en otros estudios donde vieron una disminución del 39,1% de la tasa de implantación al comparar embriones con biopsia en día 3 respecto al grupo control, mientras que no se encontraron diferencias significativas al comparar la implantación de embriones con biopsia en día 5 y el grupo control (8).

En este contexto, y gracias a la posibilidad de realizar la biopsia embrionaria, el diagnóstico genético preimplantacional más utilizado es el PGT-M, este se ofrece, como hemos mencionado anteriormente, para evitar enfermedades monogénicas, que son causadas por la alteración de un solo gen como la fibrosis quística (*Figura 1A*) (5). Sin

embargo, la mayoría de las enfermedades humanas tienen una base poligénica o compleja, es decir, están influenciados por cientos o miles de loci en todo el genoma, además de numerosos factores no genéticos (*Figura 1B*) (15). Este tipo de rasgos poligénicos abarcan características antropométricas, como la altura y el IMC; cardiometabólicas, como los niveles de colesterol, glucosa y presión arterial; además de aspectos cognitivos, conductuales y de personalidad (7). En esta línea, la organización mundial de la salud (OMS 2021) señala que entre las enfermedades poligénicas más prevalentes se encuentran patologías crónicas como la enfermedad coronaria, hipertensión, diabetes tipo 1 y 2, diversos tipos de cáncer, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, Parkinson, Alzheimer, esquizofrenia y trastorno depresivo mayor.

Tradicionalmente, el PGT-M se ha centrado en identificar variantes genéticas raras de alta penetrancia en genes de predisposición, como BRCA1 (cáncer de mama/ovario), APC (cáncer de colon) o SCN5A (enfermedades cardíacas). Estas variantes presentan un riesgo significativamente mayor para portadores en comparación con la población general evitando su transmisión a la descendencia (9). Sin embargo, la mayoría de las enfermedades poligénicas no están relacionadas con variantes de alta penetrancia, sino con numerosas variantes comunes de baja penetrancia que, en conjunto, incrementan el riesgo de desarrollar enfermedades complejas (16).

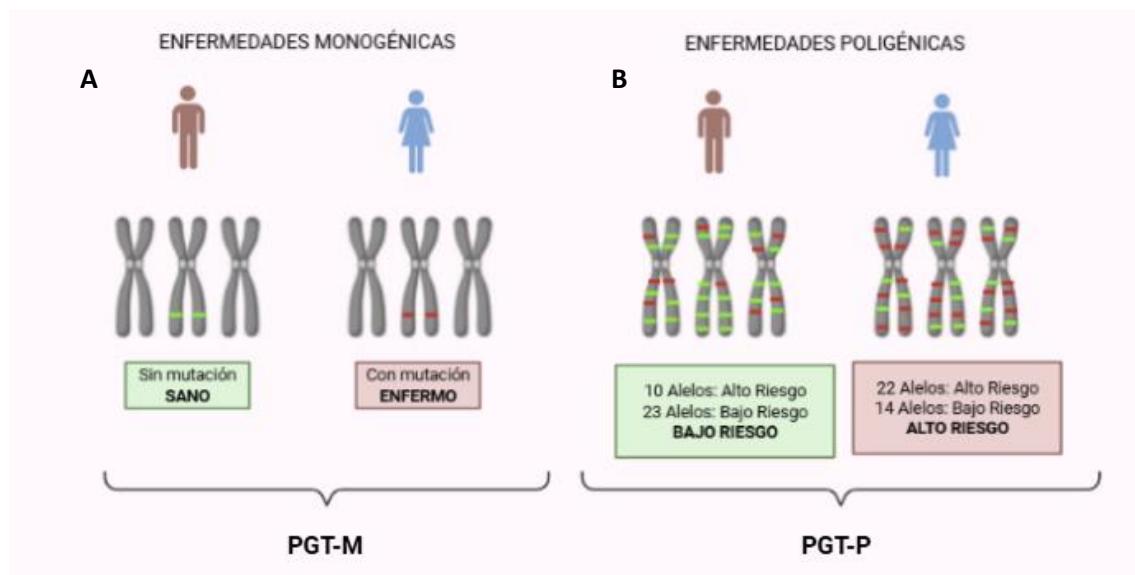


Figura 1. Diferencias entre enfermedades monogénicas y enfermedades poligénicas. (A) En las enfermedades monogénicas basta con identificar una sola variante genética para saber si el embrión será sano o estará afectado.(B) En las enfermedades poligénicas el riesgo se determina por la combinación de muchas variantes con efectos pequeños. La suma de todas ellas se traduce en una puntuación de riesgo

poligénico (PRS), que ayuda a distinguir entre embriones con menor o mayor probabilidad de presentar la enfermedad

[Imagen realizada con BioRender]

1.2. Enfermedades poligénicas

Las enfermedades poligénicas, también conocidas como multifactoriales, representan uno de los mayores desafíos actuales de la genética. A diferencia de los trastornos monogénicos, que siguen los patrones clásicos mendelianos y se deben a mutaciones únicas con una alta penetrancia, las enfermedades poligénicas resultan de la suma de múltiples variantes genéticas comunes, donde cada una de estas variantes tiene un efecto individual pequeño, pero en conjunto aumentan considerablemente la predisposición a ciertas patologías. Además, esta predisposición no actúa de manera independiente, sino que se ve intensamente influida por factores ambientales como el estilo de vida, la alimentación, el nivel de actividad física, el estrés o la exposición a toxinas o infecciones. Por ello, este conjunto de factores impide predecir con facilidad su patrón hereditario, ya que no responde a un modelo clásico de transmisión, sino a una herencia multifactorial, donde interactúan de forma constante los genes y el entorno (15,16).

1.2.1. Herencia poligénica

Comprender la herencia poligénica es clave para explicar la base genética de muchas enfermedades comunes, como la diabetes tipo 2, la hipertensión, algunos tipos de cáncer, enfermedades autoinmunes o trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia (15). Estas enfermedades no siguen un patrón de herencia definido, aunque tienden a agruparse en familias, lo que indica una influencia genética compleja modulada por factores externos (7). Según el modelo de distribución de la labilidad, los factores genéticos y ambientales suman sus efectos para aumentar la predisposición de un individuo. Esta se distribuye de forma continua en la población y solo cuando se supera cierto umbral, la enfermedad se manifiesta. Así, este modelo ayuda a entender por qué personas con perfiles genéticos similares pueden tener manifestaciones clínicas muy distintas y por qué es más probable que una enfermedad reaparezca en una familia o se presente con mayor gravedad en algunos miembros (*Figura 2*) (17).

Por otro lado, a nivel genómico, el riesgo poligénico se reparte entre miles de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs, del inglés: ‘*Single Nucleotide*

Polymorphisms'') distribuidos por todo el genoma, muchos localizados en regiones no codificantes pero funcionales, influyendo en la regulación génica (18,19). Aunque la penetrancia individual de cada SNP es baja, su combinación puede aumentar significativamente la probabilidad de desarrollar una enfermedad. Además, estos efectos no siempre son simplemente aditivos, ya que también se dan interacciones entre genes (epistasis) o entre genes y ambiente, lo que añade complejidad a la predicción clínica (18).

Por ello, desde la perspectiva de la genética cuantitativa, entender que muchos genes influyen en un rasgo nos ayuda a explicar características como la estatura o la presión arterial, que varían de manera continua en la población (17). Así, cuando muchos genes actúan con efectos pequeños, su expresión fenotípica suele organizarse en una curva de Gauss donde la mayoría de las personas tiende a situarse cerca del promedio, mientras que solo unos pocos se encuentran en los extremos (*Figura 2*) (17). Este modelo ha sido respaldado por estudios familiares donde, por ejemplo, la estatura tiene una correlación padre-hijo de alrededor de 0.5, lo que es coherente con el hecho de que comparten aproximadamente la mitad del material genético. Sin embargo, también se observa el fenómeno de regresión a la media, que refleja el impacto del ambiente: hijos de personas con valores extremos tienden a presentar valores más cercanos a la media poblacional. Esto muestra claramente que los rasgos complejos no son únicamente genéticos, sino resultado de la interacción entre múltiples factores (16).

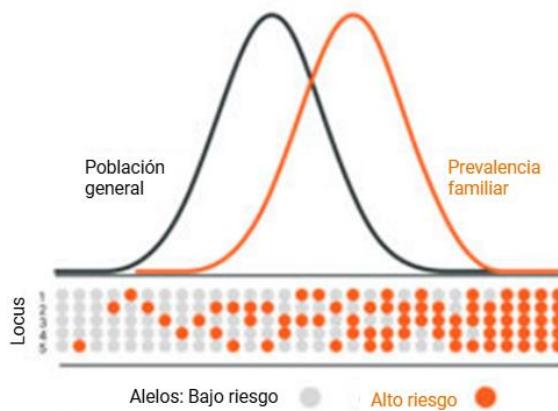


Figura 2. Concepto de Liabilidad siguiendo la curva de Gauss. Representación esquemática que muestra cómo la suma de alelos de riesgo puede influir en la aparición de enfermedades poligénicas, donde la población general (curva negra), la mayoría de personas se sitúan cerca de la media, siguiendo una distribución normal. En cambio, en familias con mayor prevalencia (curva naranja), la curva se desplaza hacia alelos de alto riesgo (puntos naranjas), lo que aumenta la probabilidad de desarrollar la enfermedad en comparación con quienes tienen sobre todo alelos de bajo riesgo (puntos grises).

[Imagen realizada con BioRender]

Durante años, el análisis genético de las enfermedades multifactoriales estuvo limitado por la falta de herramientas disponibles. Los estudios de ligamiento familiar, muy útiles en enfermedades monogénicas, no resultaban eficaces para estas patologías (2). El progreso llegó en la última década con el avance en biobancos y el desarrollo de las tecnologías de genotipado masivo y, especialmente, con los estudios de asociación a nivel genómico, GWAS (del inglés: “*Genome-wide association studies*”) (2,7,9). Gracias a estos estudios, se han identificado miles de loci de susceptibilidad vinculados a enfermedades comunes, comparando la frecuencia de SNPs en grandes grupos de pacientes y controles. A pesar de que estas investigaciones han sido fundamentales, muchas de las variantes identificadas tienen un efecto pequeño y sólo explican una pequeña parte de la heredabilidad de cada enfermedad estudiada, lo que ha llevado al concepto de “herencia faltante” (7).

Por lo tanto, para hacer clínicamente útil esta información, surgió el concepto de puntuación de riesgo poligénico (PRS, del inglés: “*Polygenic Risk Score*”) (16,17). Esta técnica calcula el riesgo genético total que una persona tiene frente a una enfermedad concreta, sumando todos los alelos de riesgo que presenta y ponderándolos según el efecto que muestran los estudios GWAS. Así, se obtiene una puntuación que permite cuantificar ese riesgo y que puede utilizarse como herramienta de predicción, especialmente en el contexto de la medicina preventiva o personalizada (16,17).

En los últimos años, este tipo de análisis ha comenzado a aplicarse también en el campo de la medicina reproductiva a través del Diagnóstico Genético Preimplantacional para Enfermedades Poligénicas (PGT-P). Esta técnica permite calcular el PRS en embriones obtenidos por fecundación in vitro, a partir del análisis genético de células embrionarias tras una biopsia. El objetivo es utilizar las PRS para priorizar o seleccionar embriones con menores riesgos genéticos a enfermedades comunes en la vida adulta.

1.3. Diagnóstico genético preimplantacional para enfermedades poligénicas (PGT-P)

Hasta ahora, las técnicas de Diagnóstico Genético Preimplantacional mencionadas se han centrado en los trastornos genéticos mendelianos que reflejan la herencia de un único gen causal. Sin embargo, en la práctica clínica, la mayoría de las patologías que afectan a la población mundial no son monogénicas, sino poligénicas (13). Según datos de la Organización Mundial de la Salud, las enfermedades crónicas no transmisibles

(ENT) como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y las patologías respiratorias crónicas son responsables de más del 70% de las muertes a nivel global (1). A diferencia de las enfermedades monogénicas, las ENT son el resultado de la interacción de múltiples genes con factores ambientales, lo que complica tanto su predicción como su prevención (16).

El concepto de aplicar PGT a enfermedades poligénicas (PGT-P) fue propuesto por primera vez en 1996 por Schulman y Edwards (4), quienes anticiparon que, con el avance de las tecnologías genómicas, sería posible analizar múltiples genes en embriones para estimar riesgos de enfermedades multifactoriales. No obstante, no fue hasta 2019 cuando se realizó la primera aplicación clínica de PGT-P, evaluando el riesgo de diabetes tipo 1 en embriones (19). Desde entonces, este enfoque se ha aplicado a estudios en grandes cohortes, incluyendo análisis en decenas de miles de pares de hermanos, con el objetivo de comprobar la utilidad clínica de esta herramienta en la selección de embriones (18).

Hoy en día, el PGT-P se ofrece comercialmente en algunos países, especialmente en EE.UU., donde no está regulado, con empresas como “Genomic Prediction”, “Orchid Health” y “MyOme” liderando este campo. El número de parejas que se han sometido a PGT-P se sitúa en unos pocos cientos y se informó del nacimiento de algunos bebés (7,13).

Por otra parte, para la realización del PGT-P es necesario la obtención de material genético mediante biopsia embrionaria, explicada en el subapartado 1.1.1, seguido del análisis del contenido genético de los embriones para detectar la posible presencia de mutaciones que provoquen enfermedades poligénicas, el cual explicamos en el siguiente subapartado.

1.3.1. Técnicas de análisis del ADN para detectar enfermedades poligénicas

➤ Microarrays de SNPs

Los microarrays de SNPs fueron una de las primeras tecnologías utilizadas en el contexto del PGT-P. Esta técnica permite analizar un elevado número de SNPs simultáneamente, mediante la hibridación del ADN embrionario amplificado sobre un

chip con sondas específicas. Después, a partir de estos datos genotípicos, se calcula el PRS en base a los efectos asignados a cada variante en estudios GWAS de grandes cohortes (9,13,19).

Sin embargo, esta técnica presenta limitaciones relevantes en el contexto del PGT-P, puesto que, su diseño restringe el análisis únicamente a variantes previamente conocidas, lo que impide detectar nuevas mutaciones o variantes raras (7,19). Además, la escasa cantidad de ADN disponible en una biopsia embrionaria puede provocar errores en el genotipado y en la predicción de variantes genéticas faltantes, especialmente si no se dispone del genotipo parental (11).

➤ Secuenciación de Nueva Generación (NGS)

La secuenciación de nueva generación (NGS, del inglés: “*Next-Generation Sequencing*”) se ha convertido en la técnica más precisa y versátil para el análisis genómico en PGT-P (19). A través de la secuenciación masiva del ADN embrionario, esta técnica permite identificar no solo SNPs comunes, sino también variantes raras, mutaciones estructurales y aneuploidías, todo en un solo análisis. La información genómica obtenida se integra con datos parentales y poblacionales para calcular de forma más precisa la PRS, mejorando el poder predictivo de las enfermedades poligénicas (7,17).

Por otro lado, estudios recientes han demostrado que utilizando esta tecnología y combinándola con perfiles parentales, es posible obtener una precisión superior al 99 % en la detección de SNPs relevantes para el cálculo del PRS en embriones analizados en estadio de blastocisto (18,19).

No obstante, a pesar de su potencial, todavía no se han publicado estudios clínicos que documenten resultados concluyentes tras la aplicación del PGT-P basado en NGS. Por tanto, por ello, su uso clínico debe considerarse aún experimental aunque se encuentra respaldado por simulaciones y estudios retrospectivos que sugieren una reducción del riesgo relativo en determinadas patologías (7,17,19). Asimismo, su implementación requiere un sistema bioinformático sólido y personal especializado para la correcta interpretación de los datos (7,19).

Una vez evaluado el ADN, se procede a la identificación de SNPs para calcular el PRS basado en los resultados de estudios GWAS, como hemos mencionado anteriormente, permitiendo clasificar los embriones según su riesgo relativo de desarrollar enfermedades poligénicas y así, poder seleccionar aquellos con la menor susceptibilidad para la transferencia (19).

1.3.2. Puntación de Riesgo Poligénico (PRS)

A nivel técnico, tal como se indicó previamente, la PRS se calcula sumando y ponderando los efectos individuales de numerosos polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) según el efecto que muestran los estudios poblacionales, GWAS. Dado que la influencia de cada SNP sobre el fenotipo es generalmente mínimo, y los estudios pueden estar sujetos a sesgos poblacionales, es fundamental aplicar rigurosos procesos de control de calidad sobre los datos genéticos y estadísticos (7,19). Debido a esto, para optimizar la predicción genética se utilizan unos algoritmos de análisis los cuales suelen clasificarse en dos grandes categorías: los métodos de poda (“clumping”) y los de contracción o regularización, como LASSO (del inglés: ‘*Least Absolute Shrinkage and Selection Operator*’), regresión de cresta, y enfoques bayesianos como LDpred (del inglés: ‘*Linkage Disequilibrium Prediction*’) (19). En consecuencia, gracias a la combinación de estas técnicas avanzadas de análisis y al crecimiento de bases de datos biológicas, como el biobanco de Reino Unido (explicado en el siguiente apartado), se ha alcanzado una precisión significativa en la predicción del riesgo poligénico (19).

A pesar de los avances, es importante tener en cuenta que la PRS refleja únicamente la predisposición genética, sin contemplar los factores ambientales y epigenéticos que también intervienen en la aparición de enfermedades poligénicas (7,19). Por ello, aunque un embrión presente una PRS elevada, su riesgo real puede modificarse mediante intervenciones en el estilo de vida o estrategias preventivas. Aun así, sigue habiendo dudas sobre hasta qué punto es posible contrarrestar un riesgo genético elevado mediante intervenciones ambientales (19).

Por último y comparando con el diagnóstico de enfermedades monogénicas (PGT-M), donde el efecto de la mutación es más determinante, el análisis poligénico implica hacer frente a riesgos relativos bajos y una frecuencia de portadores elevada en la población general (7). Esto añade dificultad a la interpretación clínica de los resultados, por lo que

es recomendable considerar también datos amplios de la historia familiar, incluyendo la edad de inicio de la enfermedad y manifestaciones clínicas en familiares afectados, para así lograr una evaluación de riesgo más fiable (19).

1.3.2.1. Enfoques para predecir la reducción del riesgo poligénico

En la actualidad, existen tres enfoques principales para predecir la reducción del riesgo que se puede lograr seleccionando embriones con puntuaciones de riesgo poligénico favorables (18). Estos métodos aportan diferentes niveles de precisión y utilidad para entender cómo funcionaría el cribado embrionario basado en rasgos poligénicos.

El primer enfoque es el modelo estadístico de umbral de riesgo, que está estrechamente relacionado con el concepto de labilidad (7,17,18). Este modelo permite estimar la predisposición genética a enfermedades considerando un riesgo continuo, influenciado por la combinación de factores genéticos y ambientales, que solo se manifiesta al superar un umbral determinado. Además, este enfoque facilita la oportunidad de predecir el riesgo en embriones hermanos y cuantificar la reducción de la enfermedad mediante la selección basada en PRS (*Figura 3A*) (18). En este contexto, se han estudiado distintas estrategias de selección embrionaria poligénica, por un lado, la "exclusión de alto riesgo" (HRE, del inglés: "*High-Risk Exclusion*"), que descarta embriones con PRS extremadamente elevados y selecciona aleatoriamente entre los restantes, y la "priorización del menor riesgo" (LRP, del inglés: "*Lowest-Risk Prioritization*"), que selecciona directamente el embrión con PRS más bajo, complementando la clasificación convencional basada en morfología (*Figura 3B*) (7,17,18).

El segundo enfoque utiliza simulaciones basadas en genomas reales (7,18,19). En este método, se toman genomas de individuos no emparentados y se crean parejas virtuales mediante simulaciones informáticas. A partir de estas parejas, se generan genomas embrionarios simulados siguiendo las leyes de Mendel y tasas de recombinación realistas. Para cada embrión simulado, se calcula su PRS y se estima el riesgo de enfermedad. Finalmente, la reducción del riesgo se calcula comparando escenarios con y sin selección según PRS. Este enfoque permite incorporar datos reales y evaluar con mayor precisión la efectividad del cribado (*Figura 3C*) (7,18,19).

El tercer enfoque se basa en simulaciones usando pares de hermanos reales en grandes poblaciones genómicas, como el biobanco del Reino Unido (7,19). En estas poblaciones, se identifican hermanos y se calculan sus PRS. Luego, se compara la salud real de los hermanos seleccionados al azar frente a aquellos seleccionados según su PRS más favorable. La diferencia en la proporción de hermanos afectados permite estimar la reducción del riesgo obtenida por la selección poligénica. Este enfoque tiene la ventaja de basarse en datos empíricos de fenotipos reales, lo que aporta una validación adicional a los modelos anteriores (*Figura 3D*) (7,19).

Por último, aclarar que los tres enfoques asumen que todos los embriones analizados son viables y nacerán tras la transferencia. Por ello, ante estos escenarios teóricos óptimos, las PRS podrían lograr reducciones significativas del riesgo relativo a padecer enfermedades poligénicas en futuros niños. Sin embargo, a pesar de estos avances prometedores, la aplicación práctica del cribado poligénico enfrenta importantes limitaciones (7,17,18,19).

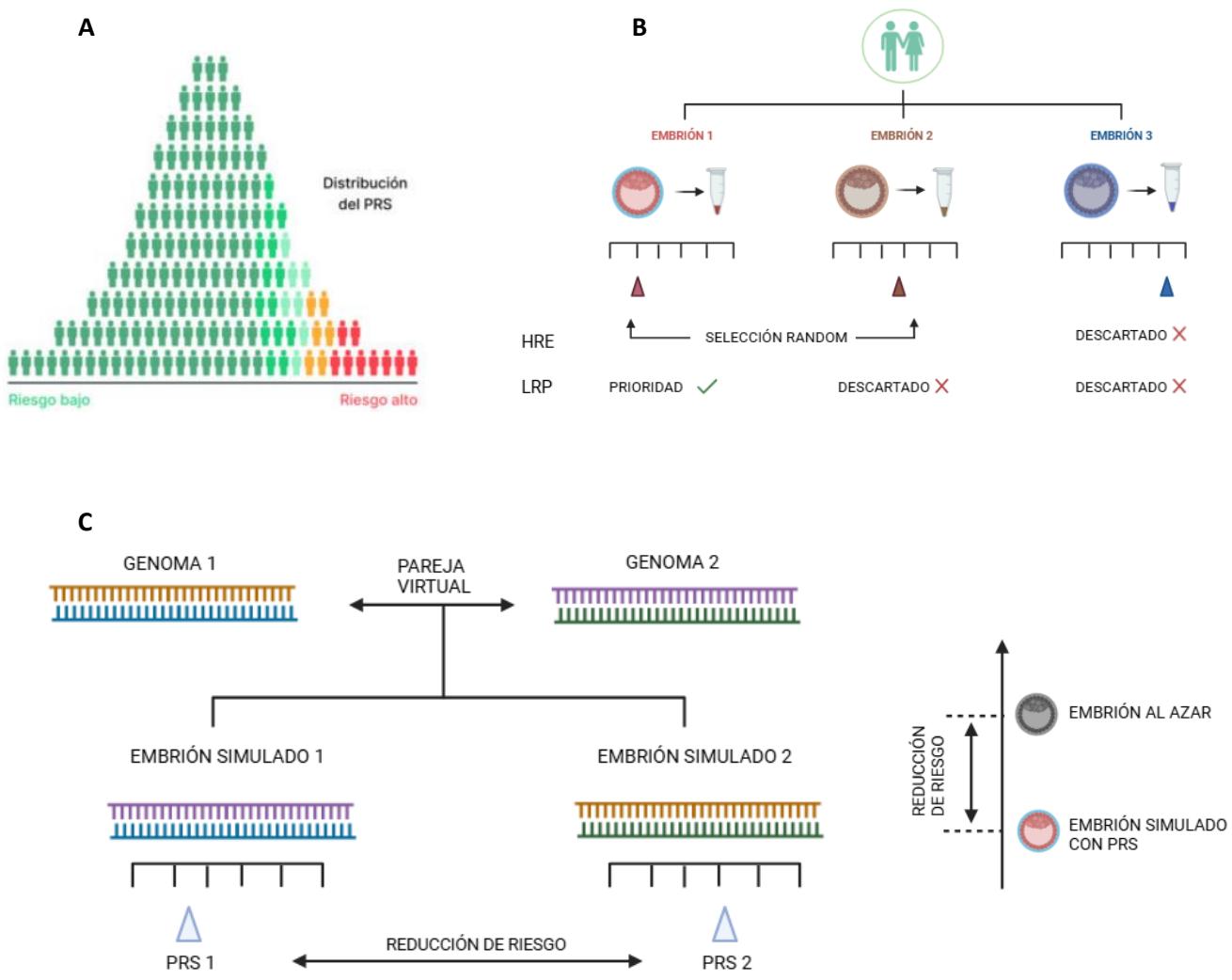




Figura 3. Representación esquemática de los enfoques para predecir la reducción de riesgo poligénico según la PRS. A) Enfoque basado en el modelo de umbral de riesgo, que asume que las enfermedades tienen un riesgo continuo resultado de la combinación de factores genéticos y no genéticos. Aquellos individuos que superen cierto umbral están afectados (en rojo), pudiendo así predecir en función, del PRS de cada embrión, el riesgo de cada uno. B) Estrategias de “exclusión por alto riesgo (HRE)” y “priorización por bajo riesgo (LRP)” donde, a partir de una biopsia de trofoectodermo, se analiza el ADN y se calculan las puntuaciones de riesgo poligénico (PRS) para diferentes enfermedades. Con esta información, se comparan los resultados de PRS y se establece una estrategia de selección para priorizar qué embrión transferir. En la HRE descartamos el embrión con mayor PRS y entre los sobrantes elegimos al alzar, mientras que con LRP elegimos el embrión con menor PRS. C) Simulaciones a partir de genomas reales, donde se generan parejas virtuales y se simulan embriones siguiendo las leyes de Mendel. A cada embrión se le asigna una PRS y se estima su riesgo, permitiendo calcular la reducción de riesgo. D) Simulaciones con pares de hermanos (como el Biobanco del Reino Unido), en las que se comparan los resultados de salud de hermanos seleccionados según PRS frente a hermanos elegidos al azar, obteniendo así la reducción de riesgo observada.

[Imagenes realizadas con BioRender]

2. Materiales y métodos

La redacción de esta revisión se ha llevado a cabo teniendo en cuenta las pautas establecidas por la revista Human Reproduction Update. Se ha realizado una búsqueda exhaustiva en las bases de datos Pubmed, Google Scholar y Scopus, así como se han consultado las revistas Fertility and Sterility y Human Reproduction. Asimismo, para la obtención de los artículos científicos consultados se han utilizado como palabras clave los siguientes términos: “Poligenetic disease”, “preimplantation genetic testing”, “polar

body biopsy”, “cleavage-stage biopsy”, “trophectoderm biopsy”, “polygenic risk scores”, “PGT-P”. Igualmente se han aplicado una serie de filtros considerados importantes como: fecha de publicación en los últimos diez años (2015-2025), disponibilidad del texto completo de forma gratuita y artículos en inglés, tratando de reflejar de esta manera los datos más recientes e innovadores posibles. Esta búsqueda arrojó una media de 89 resultados que cumplían con los criterios de inclusión. A continuación, se revisó y seleccionó cada artículo para identificar los estudios más relevantes sobre el desarrollo, la aplicación y las implicaciones del PGT-P, así como información complementaria relacionada con otras modalidades de PGT (PGT-M, PGT-A y PGT-SR) y técnicas de biopsia embrionaria. Se priorizaron los estudios que abordaban tanto los aspectos técnicos como las consideraciones éticas y sociales, con el objetivo de proporcionar una visión integral y actualizada sobre el tema.

3. Resultados analíticos de enfoques y evidencias teóricas

En el estudio realizado por *Lencz et al. (2021)*, en su proyecto llamado “*Utility of Polygenic Risk Scores for Embryo Selection*” utilizan un modelo estadístico de predicción para estimar el beneficio de aplicar el PGT-P en la selección embrionaria (18). Para ello, consideraron un escenario clínico en el que, tras un único ciclo de recuperación de ovocitos, todos los embriones generados se evaluaban mediante puntuaciones de riesgo poligénico (PRS) para una enfermedad específica, y posteriormente se seleccionaba para transferencia el embrión con el PRS más bajo (18). En esta investigación, analizaron tres enfermedades con distinta prevalencia poblacional, según la literatura: enfermedad de Crohn (0,5%), esquizofrenia (1%) y diabetes tipo 2 (10%). Además, la precisión del PRS se estimó para diferentes valores según la enfermedad: aproximadamente 6% para Crohn, 7% para esquizofrenia y 9% para diabetes tipo 2, considerando además un rango de incertidumbre entre 5% y 10% (18).

En términos gráficos, observados en la *figura 4*, los resultados mostraron que el beneficio clínico aumenta con el número de embriones disponibles para la selección, ya que incrementa la probabilidad de encontrar uno con PRS particularmente bajo. Así, en la *figura 4* se observa cómo la reducción relativa del riesgo crece al pasar de seleccionar entre dos embriones hasta cinco o más, tanto para Crohn como para la esquizofrenia y la diabetes tipo 2.

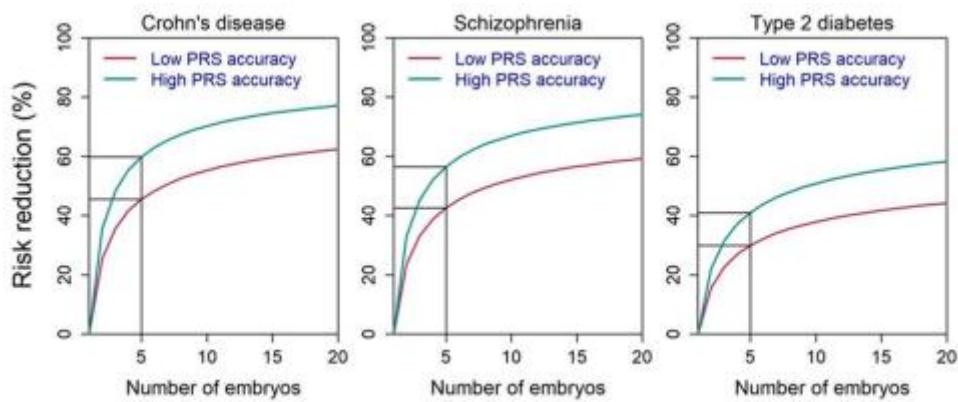


Figura 4. Reducción relativa del riesgo en comparación con el número de embriones que tengamos.
Los resultados muestran cómo aumenta la reducción de riesgo al disponer de más embriones y presenta dos escenarios distintos según la precisión del PRS.

[Imágenes obtenidas de *Lencz et al. (2021)*]

Por otro lado, para cada caso, calcularon dos parámetros principales: la reducción de riesgo absoluto, definido como la diferencia entre la prevalencia poblacional y el riesgo del embrión seleccionado, y la reducción de riesgo relativo, entendida como la proporción entre la reducción absoluta y el riesgo inicial. Además, estimaron el número de parejas necesarias a cribar para evitar un único caso de la enfermedad (*Figura 5*)(18).

A

PRS accuracy (r^2): 5%	Relative risk reduction (%)			Absolute risk reduction (% points)			Number of couples needed to screen		
# of embryos	2	3	5	2	3	5	2	3	5
Crohn's disease	25%	36%	46%	0.13%	0.18%	0.23%	784	560	439
Schizophrenia	24%	33%	43%	0.24%	0.33%	0.43%	425	301	234
Type 2 diabetes	16%	23%	30%	1.6%	2.3%	3%	64	44	33
PRS accuracy (r^2): 10%	Relative risk reduction (%)			Absolute risk reduction (% points)			Number of couples needed to screen		
# of embryos	2	3	5	2	3	5	2	3	5
Crohn's disease	36%	48%	60%	0.18%	0.24%	0.30%	561	413	334
Schizophrenia	33%	45%	57%	0.33%	0.45%	0.57%	303	221	177
Type 2 diabetes	22%	32%	41%	2.2%	3.2%	4.1%	45	32	24

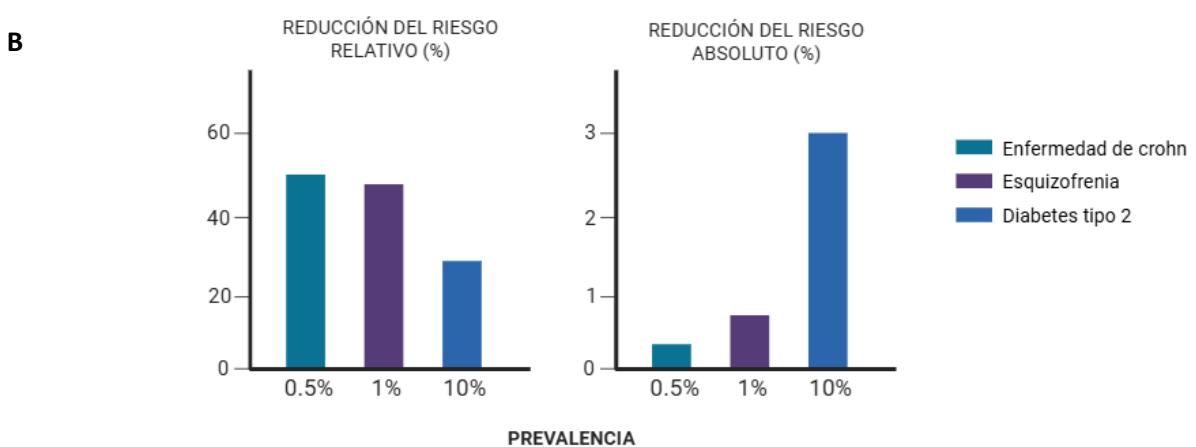
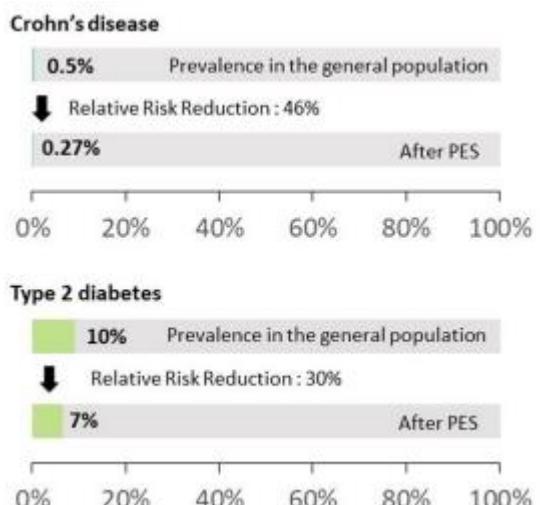


Figura 5. Datos de la reducción de riesgo esperada en el mejor escenario posible. [Imagen A obtenida de [Lencz et al. \(2021\)](#)] [Imagen B realizada con BioRender]

Dados los resultados de la *figura 5* y centrándonos en un número más realista de embriones generados (5 embriones generados), observamos que tanto para la enfermedad de Crohn o la esquizofrenia obtenemos una reducción del riesgo relativo aproximadamente del 50%, y del 30% para la diabetes tipo 2. Lo cual es bastante sustancial pues es una reducción del riesgo mucho mayor de la que podemos lograr después del nacimiento, es decir, no existe ninguna intervención que podamos aplicar para reducir en un 50% o en un 30% cada enfermedad respectivamente una vez tenemos un recién nacido vivo. Además si lo volcamos en la prevalencia poblacional de la enfermedad, por ejemplo, el Crohn se reduciría a un 0.27% y la diabetes tipo 2 a un 7% (*Figura 5*).

Por otro lado, si nos fijamos en el riesgo absoluto, la enfermedad con menor prevalencia, la enfermedad de crohn (0,5% de prevalencia), se reduce solo 0,25 puntos porcentuales al igual que pasaría con la esquizofrenia 0,5 puntos porcentuales de una prevalencia del 1%. Es decir, en el caso de la esquizofrenia, por ejemplo, la probabilidad de que el recién nacido no esté afectado aumentaría del 99% al 99,5%, y el número de parejas que necesitarían realizar un PGT para eliminar un solo caso sería de 200. Pero donde mayor impacto observamos es en enfermedades con mayor prevalencia, es decir, enfermedades más comunes en la población como en este caso sería la diabetes tipo 2 (10% de prevalencia), donde observamos una reducción de 3 puntos porcentuales.

Este mismo patrón se reproduce cuando, centrándonos en la esquizofrenia con una prevalencia del 1%, observamos el número de padres afectados donde hay una reducción del riesgo relativo y absoluto en tres situaciones diferentes (*Figura 6*): La primera, cuando ambos padres no están afectados por la enfermedad, podemos conseguir una reducción del riesgo relativo del 50-60%, y una reducción menos significativa del riesgo absoluto. Esta situación es similar cuando uno de los padres está afectado. Pero cuando ambos padres están afectados, vemos como la capacidad de reducir el riesgo absoluto es mucho mayor, lo que es bastante significativo para estas familias que ya de por si tienen un riesgo elevado de padecer la enfermedad.

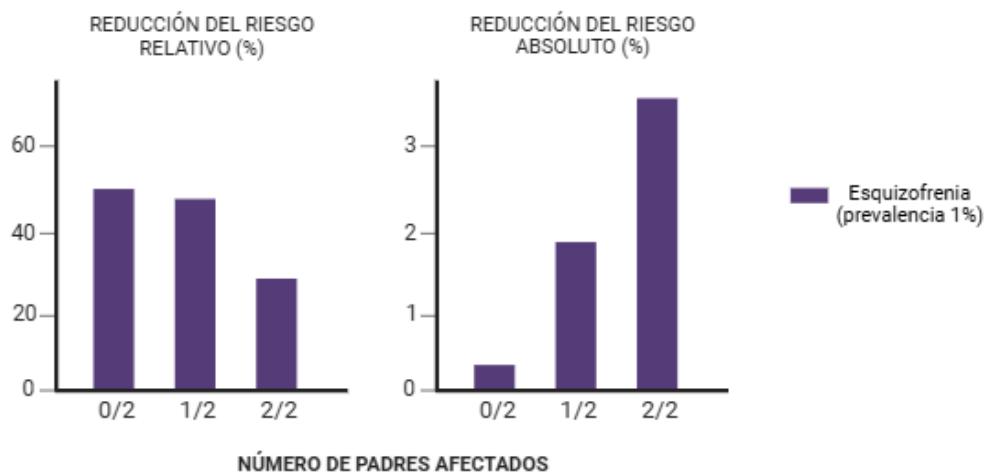


Figura 6. Representación de la reducción de riesgo relativo y absoluto en función del número de padres afectados, usando como ejemplo la enfermedad de la esquizofrenia con una prevalencia del 1%.

Además, este proyecto podemos ampliarlo con el estudio realizado por *Treff et al. (2020)* “*Preimplantation genetic testing for polygenic disease risk*”, donde realizan una selección poligénica para múltiples enfermedades simultáneamente, utilizando datos de pares de hermanos del biobanco del Reino Unido (20). En este caso, compararon entre seleccionar un hermano al azar (riesgo basal) o en función de un promedio ponderado de 11 PRS de diferentes enfermedades. Estas PRS las calcularon como la diferencia esperada en la esperanza de vida en comparación con la población general (20). Por ello, seleccionar al hermano con la puntuación más alta resultó en una reducción simultánea del riesgo en todas las enfermedades. Además, las reducciones relativas del riesgo variaron desde casi cero para el melanoma hasta el 47 % para el infarto de miocardio, con una mediana del 20 % en todas las enfermedades (Figura 7).

Los resultados de la figura 7, confirmaron una disminución del riesgo relativo en múltiples patologías, simultáneamente, cuando se aplicaba el cribado poligénico, aunque con diferentes porcentajes de reducción según la enfermedad considerada.

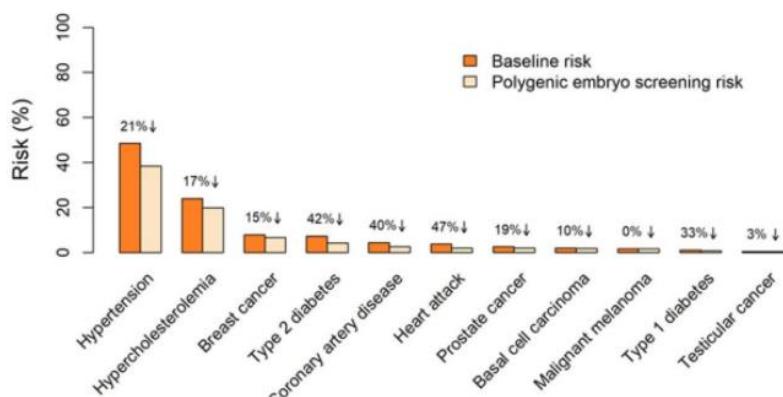


Figura 7. Selección poligénica para múltiples enfermedades simultáneamente utilizando el enfoque de hermanos del Biobanco del Reino Unido.

[Imagen A obtenida de *Treff et al. (2020)*]

4. Discusión

En esta revisión, se han utilizado estudios de modelos estadísticos (18,20) para evaluar los resultados esperados del cribado de embriones según las puntuaciones de riesgo poligénico para una sola enfermedad (18) o para varias enfermedades simultáneamente (20). En estos estudios, se predicen las reducciones del riesgo relativo y absoluto, tanto a nivel poblacional como a nivel de parejas afectadas individuales.

Uno de los datos más relevantes que hemos podido observar en esta revisión, es que la estrategia de selección es un punto decisivo para lograr la reducción del riesgo. Donde el uso de PRS en adultos se ha centrado en aquellos con mayor riesgo, ya que en estos casos las estrategias de cribado y prevención pueden generar un mayor beneficio clínico. Sin embargo, dado que las PRS tienen una sensibilidad relativamente baja, esta estrategia resulta poco efectiva para reducir la carga de enfermedad en la población general (18). De igual manera, el descarte de embriones de alto riesgo solo consigue reducciones pequeñas del riesgo (7). Por el contrario, la selección del embrión con el PRS más bajo puede resultar en grandes reducciones del riesgo relativo (20).

Aun así, los estudios presentan varias limitaciones. Uno de los principales problemas es que, aunque las reducciones relativas del riesgo puedan ser elevadas, las reducciones absolutas suelen ser pequeñas, sobre todo en enfermedades con baja prevalencia, lo que limita el impacto poblacional real (18).

Por otro lado, muchos de los modelos que calculan las reducciones de riesgo a partir de la genética cuantitativa clásica no tienen en cuenta factores biológicos y demográficos importantes, como, por ejemplo, el apareamiento selectivo donde las personas con características genéticas o fenotípicas parecidas tienen descendencia entre sí. Además, aunque este fenómeno tiene una baja correlación genética en la mayoría de las enfermedades, puede afectar la precisión real de las PRS y, en consecuencia, hacer que las predicciones sobre reducción del riesgo estén sobreestimadas (7).

De igual modo, hay que considerar que la transferencia del embrión con la mejor PRS no garantiza un nacimiento vivo, debido a fallos en implantación o abortos espontáneos.

Estas situaciones adversas pueden hacer que la reducción del riesgo sea menor de lo previsto, sobre todo si se necesitan múltiples ciclos para conseguir un embarazo exitoso.

Además, cabe destacar que tanto la variabilidad genética como el origen biológico de los progenitores tienen un papel fundamental, pues la mayoría de las PRS disponibles se han desarrollado en poblaciones de origen europeo, lo que limita su precisión y validez en poblaciones no europeas. En algunos casos, la reducción de la capacidad predictiva puede superar el 75%, especialmente en poblaciones africanas. Además, en parejas de diferentes orígenes, la segregación mendeliana puede dar lugar a embriones con combinaciones genéticas distintas, lo que puede hacer que las PRS reflejen estas variaciones mencionadas más que verdaderos riesgos genéticos, complicando su interpretación y aplicación clínica. Aunque existen métodos para ajustar las PRS por herencias, aún no está demostrado que estas correcciones eliminen del todo esta limitación (7,18,20).

En cuanto a factores como la edad materna y la reserva ovárica también condicionan la cantidad de embriones disponibles para selección, limitando las oportunidades de mejorar la clasificación mediante cribado poligénico (7). Además, la validez de las PRS podría disminuir con el tiempo, dado que se basan en datos actuales y en condiciones ambientales y demográficas que pueden cambiar. Es decir, enfermedades que hoy son relevantes podrían tener menor impacto en el futuro, reduciendo así la utilidad del cribado para ciertas patologías a largo plazo (16).

En paralelo a las limitaciones técnicas, también se plantean desafíos éticos que no pueden pasarse por alto. Ya que, uno de los riesgos más señalados es que su uso se desplace desde un ámbito estrictamente médico hacia la selección de rasgos no relacionados con la salud, lo que podría plantear debates sobre eugenesia contemporánea y remarcar desigualdades sociales debido al acceso desigual a esta tecnología, dado su coste elevado y poco alcance que tienen en la mayoría de sistemas públicos, lo que podría concentrar sus beneficios en familias con alto poder adquisitivo, ampliando la brecha en salud reproductiva (20,21).

También existe preocupación por la posible presión social o familiar hacia ciertas decisiones reproductivas, lo que podría comprometer la autonomía de los progenitores (20). A ello se suman las implicaciones psicológicas para las personas nacidas tras un proceso de selección poligénica y los riesgos asociados a la gestión de grandes

volúmenes de información genética, que podrían ser reutilizados con fines distintos a los inicialmente previstos (21). Por estas razones, varios expertos coinciden en la necesidad de establecer normas claras que regulen el uso del PGT-P, evitando que los avances tecnológicos superen al debate ético correspondiente (18,20).

Por otro lado, y para finalizar esta discusión, tenemos que mencionar que la normativa actual muestra que los enfoques sobre el PGT-P a nivel mundial son muy diferentes entre sí. Pues en la mayoría de los países europeos, el uso de PGT-P está restringido o no se encuentra definido claramente en la legislación (22). Por ejemplo, países como España o Italia, la legislación permite el diagnóstico preimplantacional únicamente para prevenir enfermedades graves de base genética, como monogénicas (PGT-M) o aneuploidías (PGT-A), por lo que el cribado poligénico no está especificado (Ley 14/2006, España; Legge 40/2004, Italia). Por ello, muchos países europeos aplican estrictos límites éticos y legales, de modo que la selección embrionaria basada en riesgo poligénico no está autorizada en la práctica clínica habitual (21,22). Además, en Reino Unido, la *Human Fertilisation and Embryology Authority* (HFEA) tampoco autoriza el uso clínico del PGT-P, limitándolo a contextos de investigación (22).

En este contexto, varios comités de bioética han recomendado desarrollar una regulación específica para el PGT-P que contemple tanto la validación científica de las PRS como criterios éticos claros para su uso, garantizando que se limite a indicaciones médicas justificadas y evitando aplicaciones que puedan resultar discriminatorias o socialmente problemáticas (18,21,22).

En contraste, Estados Unidos permite el uso de PGT-P sin una regulación federal específica, dejando la decisión a las clínicas y a los pacientes. Esto ha favorecido que varios centros ofrezcan este servicio de forma comercial, incluyendo la evaluación de riesgo para enfermedades poligénicas como cardiopatías, diabetes tipo 2 o ciertos cánceres (7,18,20). Las diferencias regulatorias muestran claramente que a nivel internacional se acepta y se aplica de manera muy diferente este emergente diagnóstico genético preimplantacional.

5. Investigaciones futuras

De cara al futuro, la investigación sobre el cribado poligénico de embriones tiene todavía muchos aspectos que aclarar. Uno de los principales retos es mejorar la

precisión de las estimaciones, ya que los modelos actuales se basan en cohortes limitadas como el Biobanco del Reino Unido y no siempre reflejan la diversidad genética de la población. Por otro lado, hacen falta estudios en poblaciones no europeas y que contemplen escenarios más realistas de FIV, así como el efecto de la selección para varias enfermedades a la vez. También es importante entender mejor cómo se relacionan los PRS con parámetros clínicos actuales como la morfología embrionaria o las tasas de implantación, ya que esto podría influir directamente en las decisiones de selección.

Otro punto clave es profundizar en las motivaciones y la percepción de pacientes y, también, de los profesionales pues optar por el PGT-P implica tomar decisiones complejas sobre qué embriones transferir, congelar o descartar. Por ello, contar con materiales educativos claros podría ayudar a que este proceso sea más informado y consciente. Además, todavía no sabemos qué efectos a largo plazo puede tener en los niños nacidos mediante este procedimiento, tanto a nivel de salud como psicológico o social, por lo que se necesitarán estudios de seguimiento. Por último, son necesarios los análisis de coste-beneficio, que determinen en qué contextos sería rentable y razonable aplicar esta tecnología. Solo así podrá avanzarse en un uso responsable del PGT-P, equilibrando innovación, utilidad clínica y las implicaciones éticas que conlleva.

6. Conclusión

En conclusión, el cribado poligénico preimplantacional (PGT-P) representa un avance prometedor en reproducción asistida, aunque aún se encuentra en una fase temprana de desarrollo y necesita más validación antes de poder aplicarse de forma generalizada. Si bien puede reducir el riesgo relativo en ciertos escenarios, las reducciones absolutas suelen ser limitadas y dependen de factores biológicos, técnicos y demográficos. A ello se suman retos éticos y sociales, como el riesgo de un uso no médico o el acceso desigual, que hacen imprescindible establecer leyes regulatorias claras. En definitiva, el PGT-P abre nuevas posibilidades en la prevención de enfermedades poligénicas, pero su aplicación clínica debe avanzar de forma responsable, equilibrando innovación, utilidad real y criterios éticos sólidos. Además debemos de contar con personal profesional y especializado pues es importante que los pacientes tengan un consejo genético que les informe sobre sus riesgos y opciones reproductivas, para así tomar la decisión más adecuada para ellos.

7. Referencias bibliográficas

- 1.WHO. (4 april 2023) 1 in 6 people globally affected by infertility.
- 2.Farzaneh, Fesahat, a, , Fateme, Montazeri, et al. Preimplantation genetic testing in assisted reproduction technology. 2020 May;49(5).
- 3.Minasi MG, Fiorentino F, Ruberti A, Biricik A, Cursio E, Cotroneo E, et al. Genetic diseases and aneuploidies can be detected with a single blastocyst biopsy: a successful clinical approach. *Human Reproduction* 2017 -06-12;32(8):1770.
- 4.Handyside, A., Kontogianni, E., Hardy, K. , et al. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature* 1990 19 April;344:768–770.
- 5.De Rycke M, Berckmoes V. Preimplantation Genetic Testing for Monogenic Disorders. *Genes* 2020 -07-31;11(8).
- 6.Yafei Tian, 1, 2, , Mingan Li, 3, et al. Preimplantation genetic testing in the current era, a review. 2024 May;309(5):1787–1799.
- 7.Copalbo A, De Wert G, Mertes H, Klausner L, Coonen E, Spinella F, et al. Screening embryos for polygenic disease risk: a review of epidemiological, clinical, and ethical considerations. *Human Reproduction Update* 2024 -05-28;30(5):529.
- 8.Vlajkovic T, Grigore M, Van Eekelen R, Puscasiu L. Day 5 versus day 3 embryo biopsy for preimplantation genetic testing for monogenic/single gene defects. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022 -11-24;2022(11).
- 9.Girsh E MM. Preimplantation Genetic Testing (PGT) In: *A Textbook of Clinical Embryology*. Cambridge University Press. 2021:207–225.
- 10.Kokkali G, Coticchio G, Bronet F, Celebi C, Cimadomo D, Goossens V, Liss J, Nunes S, Sfontouris I, Vermeulen N, et al. ESHRE PGT Consortium and SIG Embryology good practice recommendations for polar body and embryo biopsy for PGT. *Hum Reprod Open* 2020;2020.
- 11.Belva F, Kondowe F, De Vos A, Keymolen K, Buysse A, Hes F, et al. Cleavage-stage or blastocyst-stage embryo biopsy has no impact on growth and health in children up to 2 years of age. *Reprod Biol Endocrinol* 2023 -09-22;21(1).
- 12.Giuliano R, Maione A, Vallefuoco A, Sorrentino U, Zuccarello D. Preimplantation Genetic Testing for Genetic Diseases: Limits and Review of Current Literature. *Genes* 2023 -11-17;14(11).

13. Greco E, Litwicka K, Minasi MG, Cursio E, Greco PF, Barillari P. Preimplantation Genetic Testing: Where We Are Today. *IJMS* 2020 -06-19;21(12).
14. Cimadomo D, Rienzi L, Capalbo A, Rubio C, Innocenti F, García-Pascual CM, et al. The dawn of the future: 30 years from the first biopsy of a human embryo. The detailed history of an ongoing revolution. *Human Reproduction Update* 2020 -05-22;26(4):453.
15. Visscher PM, Yengo L, Cox NJ, Wray NR. Discovery and implications of polygenicity of common diseases. *Science* 2021 -09-24;373(6562):1468.
16. Patel AP, Wang M, Ruan Y, Koyama S, Clarke SL, Yang X, et al. A multi-ancestry polygenic risk score improves risk prediction for coronary artery disease. *Nat Med* 2023 -07-06;29(7):1793.
17. Samani NJ, Beeston E, Greengrass C, Riveros-Mckay F, Debiec R, Lawday D, et al. Polygenic risk score adds to a clinical risk score in the prediction of cardiovascular disease in a clinical setting. 2024 -06-07.
18. Lencz T, Backenroth D, Granot-Hershkovitz E, Green A, Gettler K, Cho JH, et al. Utility of polygenic embryo screening for disease depends on the selection strategy. *eLife* 2021 -10-12;10.
19. Griffin DK, Gordon AT. Preimplantation Testing for Polygenic Disease (PGT-P): Brave New World or Mad Pursuit? *DNA* 2023 -05-10;3(2):104.
20. Treff NR, Marin D, Lello L, Hsu S, Tellier LCAM. Preimplantation genetic testing for polygenic disease risk. *Reproduction* 2021 -09-18;160(5):A13.
21. Siermann M, Valcke O, Vermeesch JR, Raivio T, Tšuiko O, Borry P. “Are we not going too far?”: Socio-ethical considerations of preimplantation genetic testing using polygenic risk scores according to healthcare professionals. *Social Science & Medicine* 2024 -01-17;343.
22. Siermann M, Van Der Schoot V, Bunnik EM, Borry P. Ready for polygenic risk scores? An analysis of regulation of preimplantation genetic testing in European countries. *Human Reproduction* 2024 -03-21;39(5):1117.