



## **Taller internacional ENMC numero 243:**

**Ubicación:** Hoofddorp, Países Bajos

**Título:** Elaboración de pautas para la gestión de las opciones reproductivas para las familias con enfermedad de ADNmt con herencia materna

**Fecha:** 22 – 24 de marzo de 2019

**Organizadores:** Dr. J. Burgstaller (Austria), Dr. R McFarland (Reino Unido), Prof. J. Poulton (UK), Prof. J. Steffann (Francia)

**Traducciones de este informe por:** J. Bengoa

**Participantes:** Dr. B. Arbeithuber (EE.UU.), Dr. J. Bengoa (Francia), Dr. J. Burgstaller (Austria), Dr. S. Chan (Reino Unido), Dr. M. Chiaratti (Brasil), Dr. M. Crouch (Reino Unido), Dr. R. Dimond (Reino Unido), Dr. T. Enriques (España), Dr. G. Gorman (Reino Unido), Dr. L. Hyslop (Reino Unido), Dr. I. Johnston (Reino Unido), Sr. y Sra. J. Kitto (Reino Unido), Sra. A. Maguire (Reino Unido), Dr. R. McFarland (Reino Unido), Dr. S. Mitalipov (Estados Unidos), Sra. van Otterloo (Países Bajos), Prof. J. Poulton (Reino Unido), Dr. S. Sallevelt (Países Bajos), Dr. H. Smeets (Países Bajos), Dr. C. Spits (Bélgica), Prof. J. St. John (Australia), Prof. J. Steffann (Francia), Dr. J. Stewart (Alemania), Dr. M. Stoneking (Alemania), Prof. D. Thorburn (Australia), Sra. E. van der Veer (Países Bajos) y Dr. D. Wells (Reino Unido)

### **Contexto:**

El asesoramiento genético es especialmente difícil en el grupo de enfermedades musculares causadas por un déficit de energía conocidas como "enfermedades mitocondriales". Las mitocondrias son pequeñas partes de las células que crean energía. Dependen de su propio material genético, el ADN mitocondrial (ADNmt, el material genético que codifica para las fábricas de energía en cada célula). El ADNmt es heredado exclusivamente de la madre, y por lo general todos los ADNmt en una persona normal son idénticos. En las enfermedades mitocondriales, los pacientes pueden albergar tanto el ADNmt normal como el dañado (una situación llamada heteroplasmia). Los hijos pueden por lo tanto heredar tanto el ADNmt normal como el dañado de sus madres. La heteroplasmia dificulta predecir la posibilidad de que una madre con enfermedad mitocondrial transmita el ADNmt dañado a sus hijos. Además, si el nivel de heteroplasmia se mide en un feto, puede ser difícil predecir con precisión cómo podría verse afectado el niño.

Existen varias opciones genéticas diferentes con el objetivo de prevenir el nacimiento de un niño afectado por una enfermedad grave; mediante la reducción o prevención de la transmisión del ADNmt dañado.

La opción más sencilla es ofrecer un óvulo sano donado por una mujer no afectada.

Una segunda opción es el diagnóstico genético preimplantacional (PGD). En el PGD se extraen los óvulos de una mujer y se fertilizan con el esperma de su pareja en un tubo de ensayo. Una sola célula se muestrea de los embriones en una etapa temprana de su desarrollo, y el embrión más sano se coloca en el útero de la mujer. El PGD reduce, pero no elimina por completo el riesgo de tener un niño afectado, y no se puede ofrecer a los pacientes en los que todo el ADNmt está mutado (homoplásmico).

Mientras que el PGD es el procedimiento de prevención establecido en la mayoría de los países, la terapia de reemplazo mitocondrial (MRT) está disponible como una tercera opción en el Reino Unido, y se han tomado medidas para que esté disponible en Australia. En los Países Bajos el MRT es legal, pero la implementación es poco práctica ya que la ley actual prohíbe la generación de embriones para la investigación, lo cual sería necesario para establecer la técnica.

En el MRT, se extrae el núcleo de un embrión en las etapas tempranas del desarrollo, o de un óvulo de la paciente portadora y, en la misma etapa, se coloca en una célula donante sana de la cual se ha quitado ya el núcleo.

Nuestro objetivo era desarrollar pautas para las nuevas opciones reproductivas que están disponibles para las familias con enfermedad de ADNmt de herencia materna.

### **¿Qué se logró?**

Se discutieron los antecedentes científicos, sociales y éticos que condujeron a la introducción de MRT en la gestión genética. Los pacientes que participaron en la reunión consideraron que el debate en el Reino Unido había sido, en general, útil. Se reveló que en algunas regiones, a las familias, se les había dado poca información sobre las opciones disponibles. Los representantes de los pacientes que participaron en el taller están entusiasmados con la MRT y sienten que los beneficios potenciales sobrepasan las incertidumbres de estas nuevas opciones. Un estudio de pacientes adultos en el Reino Unido, que fueron consultados sobre las nuevas tecnologías, demostró que los pacientes apoyaban ampliamente la legalización. Este fue el caso a pesar de que los debates se centraron en la forma de la enfermedad infantil severa que no coincidía necesariamente con su propia experiencia de enfermedad de aparición tardía. También explicaron que algunas de los titulares utilizados por la prensa británica no eran útiles.

Se destacó la necesidad de continuar la investigación y los participantes de este taller están de acuerdo en colaborar en proyectos futuros. Un informe completo de este taller ENMC, incluyendo los avances científicos, se publicará en *Neuromuscular Disorders*.

**Resultados:** se discutieron los protocolos de asesoramiento y las pautas clínicas para la selección de pacientes a los cuales se les puede ofrecer MRT.

### **Se lograron los siguientes objetivos clave:**

a. consenso sobre la inclusión de pacientes para MRT

b. recomendaciones de asesoramiento para las unidades que realizan MRT

Las recomendaciones clínicas se comunicarán en reuniones internacionales incluyendo EUROMIT 2020. Se planea una reunión de seguimiento de ENMC informando sobre la implementación de estas directrices en diferentes países y los resultados a corto y largo plazo de los procedimientos. Esta información será importante para los países que están debatiendo la legalización de estos enfoques.

En total, 29 personas asistieron al taller de ENMC, incluyendo participantes de los Países Bajos, Reino Unido, Francia, Alemania, España, Austria, Bélgica, Australia, Estados Unidos y Brasil. El grupo fue multidisciplinar, incluyendo pacientes, médicos, científicos, especialistas en ética, sociólogos y representantes de organizaciones de pacientes (incluyendo la Fundación Lily, la Asociación Holandesa de la enfermedad muscular, International Patients de mito (IMP) y el grupo LHON de la Asociación Holandesa de los ojos).

Glosario, sugerencias de explicaciones se pueden encontrar en [http://www.muscular-dystrophy.org/about distrofia muscular/Glosario](http://www.muscular-dystrophy.org/about%20distrofia%20muscular/Glosario)



Se publicará un informe completo en *Neuromuscular Disorders* (pdf).