



Fundación
J. L. Castaño

Para el desarrollo del Laboratorio clínico

REPRODUCCIÓN HUMANA Y LABORATORIO CLÍNICO

Ed Cont Lab Clín; 32: 72 - 81

SEQC^{ML}

Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

2016-2017

GENÉTICA Y REPRODUCCIÓN.

M^a Dolores Lozano Arana.

*Laboratorio de Reproducción. UGC de Medicina Materno-Fetal, Genética y Reproducción.
Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.*

1. INTRODUCCIÓN

Según la definición de la Unión Europea, las enfermedades raras, minoritarias, huérfanas o enfermedades poco frecuentes son aquellas enfermedades con riesgo de muerte o de invalidez crónica que tienen una prevalencia menor de 5 casos por cada 10.000 habitantes. Esta definición, adoptada por el 'Programa de Acción Comunitaria sobre Enfermedades Raras 1999-2003', es utilizada también por la *European Medicines Agency* (EMA) para la declaración de medicamentos huérfanos, así como por varios estados miembros (Alemania, Francia, Italia, Países Bajos y España).

Se estima que existen entre 6.000 y 8.000 enfermedades raras, aunque solo unas 100 se acercan a las cifras de prevalencia establecidas. Aunque se trata de enfermedades poco frecuentes de forma aislada, en su conjunto son importantes ya que afectan a un 5-7 % de la población de países desarrollados.

A pesar de constituir un grupo muy heterogéneo de entidades clínicas, las enfermedades raras comparten algunas características. Son enfermedades hereditarias que habitualmente se inician en la edad pediátrica, de carácter crónico, con una elevada morbimortalidad y alto grado de discapacidad. Presentan gran complejidad diagnóstica y terapéutica, requiriendo un seguimiento multidisciplinar, y se estima que el 80 % tienen un origen genético identificado. De sus características se derivan los principales problemas a los que se enfrentan, como el desconocimiento y la desinformación de los profesionales, la ausencia de terapias, la escasa disponibilidad de medicamentos y el elevado coste social que suponen. El avance del conocimiento en genética humana, paradigma del cual es la presentación en el año 2000 del primer borrador de la secuencia completa del genoma humano, unido a los avances en las técnicas de reproducción humana asistida (TRA), ha derivado en una importante aplicación clínica, el Diagnóstico Genético Preimplantatorio (PGD).

2. DEFINICIÓN DEL PGD

El PGD surge con el objetivo de ofrecer una opción reproductiva a familias con alto riesgo de transmitir enfermedades raras de base genética a su descendencia. Básicamente consiste en analizar genéticamente los preembriones (terminología legal para definir embriones de menos de 14 días de desarrollo) obtenidos por técnicas de fecundación *in vitro* (FIV), de forma que sólo son transferidos al útero los no afectados de la enfermedad de riesgo.

Podría decirse que es una forma precoz de Diagnóstico Prenatal (DP), pero con una ventaja principal respecto a este, como es evitar la interrupción voluntaria del embarazo por enfermedad fetal, pues los progenitores no tienen que pasar por el trance de decidir si continúan o no con una gestación ya establecida afectada de una enfermedad grave que ellos portan o padecen.

Como consecuencia, el PGD contribuye a la interrupción de la transmisión familiar de las enfermedades hereditarias, lo que a corto plazo supone un alivio del sufrimiento familiar, mientras que a largo plazo puede tener gran importancia social y sanitaria al reducir el número de pacientes afectados de estas dolencias. La primera gestación conseguida mediante PGD se publica en 1990 por Handyside. Este grupo consigue el nacimiento de niñas sanas mediante la aplicación de PGD en enfermedades ligadas al cromosoma X, determinando el sexo del preembrión.

3. TIPOS DE PGD E INDICACIONES

Inicialmente, en los años 90, el PGD se plantea en pacientes portadores de enfermedades genéticas ligadas al cromosoma X. Rápidamente se extiende para las enfermedades hereditarias autosómicas dominantes (AD) y las recesivas (AR), y posteriormente para las anomalías cromosómicas estructurales. En definitiva, se plantea para pacientes afectados de aquellas enfermedades raras con un origen genético bien identificado, para los que hasta que aparece el PGD solo existía el DP como forma de diagnóstico precoz. El PGD destinado a parejas portadoras de una enfermedad de riesgo es conocido como **PGD de alto riesgo (o PGD)**.

Básicamente las indicaciones de PGD deben cumplir unos criterios mínimos:

- Es necesario disponer de un informe genético donde se especifique el estatus genético de la mujer, pareja o familia en relación a la enfermedad que se va a consultar, la cual debe de ser hereditaria crónica, de aparición precoz, severa y/o progresiva que genere un grado variable de discapacidad sensorial, motora o intelectual para la que no se disponga a corto plazo de un tratamiento curativo o comprometa seriamente la calidad de vida.
- Debe existir riesgo genético conocido de transmisión del fenotipo alterado a la descendencia.
- El diagnóstico debe ser posible y fiable.

Aunque a lo largo de este capítulo nos centramos fundamentalmente en el PGD de alto

riesgo, hay que destacar una corriente que rápidamente comienza a introducirse a finales de los 90. Se trata de un nuevo concepto que permite ofrecer el PGD a otro perfil de pacientes, como son las parejas infértiles en tratamiento de FIV con el objetivo de mejorar las tasas de gestación. Este es conocido como **PGD de bajo riesgo, PGD-AS (Screening de aneuploidías)** o **PGS (Screening genético preimplantacional)**. Las indicaciones para las que se ofrece el PGS son mujeres de edad avanzada (>37 años), fallos repetidos de implantación tras FIV, parejas con cariotipo normal con abortos de repetición y factor masculino severo. El PGS tiene como fundamento lo siguiente. Se conoce que las alteraciones numéricas de los cromosomas (aneuploidías) son responsables de más del 50 % de los abortos de primer trimestre. Si se estudian en los preembriones los principales cromosomas responsables de estos abortos y los relacionados con los fallos de implantación (13, 14, 15, 16, 18, 21, 22, X, Y) y no se transfieren los preembriones con alteraciones numéricas para dichos cromosomas, aumentaremos la tasa de implantación y la de gestación. Desde su inicio, el PGS rápidamente se extiende en los centros de reproducción asistida, pero su incorporación se realizó sin suficientes estudios previos (ensayos clínicos prospectivos randomizados) que avalaran y ratificaran su utilidad. De hecho, se publicaron diversos trabajos determinando un efecto negativo del PGS sobre las tasas de embarazo evolutivo y niño nacido en mujeres de edad materna avanzada, generando una importante controversia sobre su posible utilidad clínica y siendo denostada por gran parte de la comunidad científica. El desconocimiento de la biología embrionaria y los posibles mecanismos de autocorrección de aneuploidías, así como las limitaciones de la técnica FISH (hibridación in situ fluorescente) como método de diagnóstico en PGS (la limitación en el número de sondas fluorescentes y la pérdida de eficiencia en caso de realizar rondas sucesivas de hibridación sobre una misma muestra, no permite analizar con esta metodología los 23 pares de cromosomas), se postulan como las hipótesis más probables para explicar los desalentadores resultados iniciales del PGS.

Sin embargo, el concepto teórico del PGS continua siendo válido. Recientemente, han sido optimizadas técnicas de arrays de hibridación genómica comparativa (a-CGH) que permiten analizar todo el complemento cromosómico en una sola célula y la obtención de resultados en poco tiempo. No obstante la comunidad científica es cautelosa, y pide más estudios para establecer cuáles son verdaderamente las categorías de pacientes (de edad materna avanzada, con fallo de implantación, abortadoras de repetición, con factor masculino severo) que se pueden beneficiar de su aplicación en el campo de la reproducción asistida.

4. LEGISLACIÓN DEL PGD

El PGD es sin duda considerado como una opción reproductiva, pero tiene una limitación fundamental. Solo se puede ofrecer en aquellos países donde su legislación lo permite. En España es posible realizar PGD desde la Ley 35/1988 sobre TRA. Actualmente está contemplado en la Ley 14/2006 de 26 de mayo, artículo 12, última ley de reproducción humana asistida (RHA), donde se especifica cuáles son las indicaciones susceptibles de PGD permitidas en nuestro país y los pasos administrativos para poder realizarlo.

El PGD (de alto riesgo) queda recogido en el artículo 12.1.a, y el PGS (bajo riesgo) en el 12.1.b. En ambos casos se debe comunicar su realización a las autoridades sanitarias correspondientes.

En el apartado 12.2 se establece la posibilidad de realizar PGD con cualquier otra finalidad que no esté recogida en el apartado 12.1 o cuando se quiera realizar diagnóstico de enfermedad en combinación con la determinación de antígenos de histocompatibilidad (HLA) en preembriones *in vitro* con fines terapéuticos para terceros (PGD-HLA), siempre contando con la autorización de las autoridades sanitarias correspondientes y previo informe favorable de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida (CNRHA).

Andalucía, ha sido la primera Comunidad Autónoma donde se ha incorporado y regulado la realización del PGD en el ámbito público, mediante el Decreto 156/2005, de 28 de junio, "... por el que se regula el PGD en el Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA), se crea la Comisión Andaluza de Genética y Reproducción y se designa a la Unidad de Gestión Clínica de Genética, Reproducción y Medicina Fetal (UGCGRMF) como centro de referencia dentro del SSPA". Dicho Decreto contemplaba el Anexo II, donde se recogía un listado de enfermedades monogénicas de alto riesgo inicialmente incluidas en el programa de PGD del SSPA, ampliado con la Orden de 25 de noviembre de 2008.

En agosto de 2015 y debido a la publicación de la Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, "...por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud", las indicaciones en el ámbito público han cambiado. Concretamente, la actual cartera de servicios en el SSPA para PGD incluye cualquier enfermedad monogénica que cumpla los criterios establecidos (existe una Guía de RHA del SSPA) así como las alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales.

5. PROGRAMA DE PGD

Un programa de PGD es un procedimiento complejo que se apoya en dos pilares fundamentales, la Genética y la RHA, donde interviene un equipo multidisciplinar de profesionales que incluye genetistas clínicos, ginecólogos especializados en TRA, embriólogos, citogenetistas y genetistas moleculares, entre los que la comunicación debe ser clara y estrecha, con estrictos controles de calidad. Para regular y estandarizar el PGD, las distintas sociedades científicas han editado guías o normas básicas, siendo las más conocidas y utilizadas las editadas por el Consorcio Europeo.

De una forma didáctica, un programa de PGD se divide en 5 fases:

5.1 Fase previa

Las parejas que consultan por este programa son vistas en una primera consulta conjunta de consejo genético y reproducción. Se trata de parejas con un historial reproductivo muy particular, que suele incluir el nacimiento de un hijo afecto, interrupciones del embarazo

espontáneas o terapéuticas y generalmente un conocimiento exhaustivo de la patología y problemática de su caso debido a su historia personal o a familiares directos afectos.

Tras valorar su caso, se les asesora e informa de las distintas opciones reproductivas para no tener un hijo afecto de su enfermedad de riesgo, como conseguir gestación de forma natural y asumir el riesgo, no tener hijos, optar por la opción de la donación de gametos masculinos o femeninos según cuál de los dos cónyuges sea el portador de la enfermedad, la adopción, el Diagnóstico Prenatal (amniocentesis o estudio de vellosidades coriales) y el PGD, como alternativa no excluyente al Diagnóstico Prenatal, que se realiza en el embrión antes de su implantación en el útero. También se explica de forma exhaustiva los resultados, complicaciones y efectos secundarios de un ciclo de PGD.

A las parejas que optan por esta opción reproductiva se les realiza un Estudio Básico de Esterilidad (EBE). En la mayoría de los casos estas parejas no presentan problemas de esterilidad, pero al tener que someterse a un tratamiento de FIV (con el fin de obtener los preembriones objeto del estudio) es necesaria su realización, que determinará las probabilidades de éxito.

También es necesario realizar una extracción de sangre a la pareja y a sus hijos y/o familiares afectos de la enfermedad en cuestión (si los hubiera), para poder realizar los test genéticos previos al tratamiento de PGD (Estudio de Informatividad) y poner a punto la técnica para cada enfermedad y cada familia.

5.2 Ciclo de Fecundación *in vitro*

Una vez superada la fase previa se inicia tratamiento de FIV, realizándose estimulación ovárica controlada y posterior recuperación de los ovocitos mediante punción transvaginal ecoguiada (día 0). Se necesita un número mínimo de ovocitos para completar un ciclo de PGD con ciertas garantías, que cada centro debe determinar según sus resultados. Los ovocitos maduros recuperados (MII) son inseminados mediante ICSI (*Intracytoplasmic sperm injection*, inyección intracitoplasmática de espermatozoides) para evitar la contaminación de ADN de otros espermatozoides ó de células de la granulosa. Hasta el día 3 de desarrollo embrionario el ciclo de PGD es como un ciclo de FIV convencional (Fig.1).

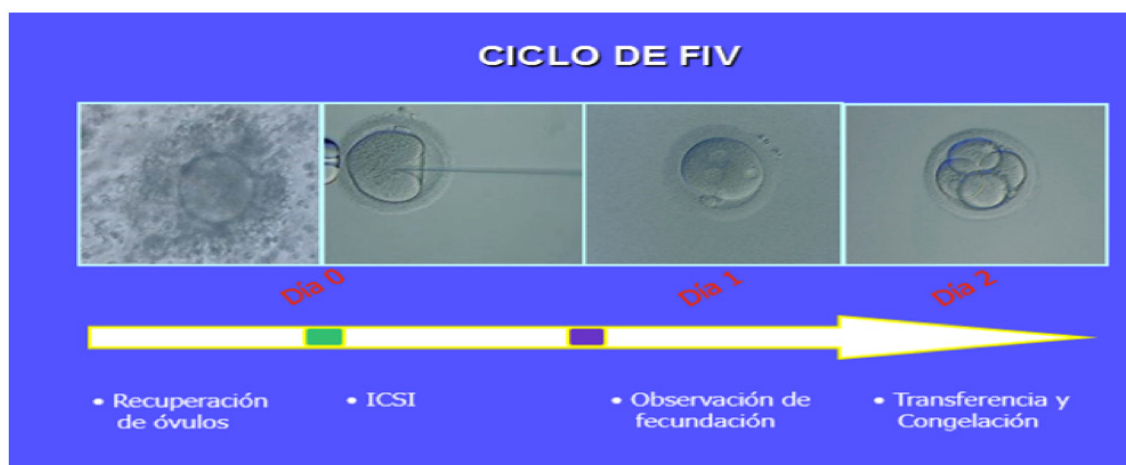


Figura 1: Esquema de un ciclo de FIV (Tesis doctoral M^a Dolores Lozano Arana, 2016).

5.3 Biopsia embrionaria

La biopsia consiste básicamente en realizar un orificio a la zona pelúcida por donde extraer una célula al preembrión. Para ello se pueden emplear técnicas mecánicas, químicas (ácido tyrode) o láser. Este último es el más preciso y rápido, siendo el único inconveniente el elevado coste de su adquisición que queda compensado por sus ventajosas características.

La biopsia puede realizarse en distintas etapas del desarrollo embrionario, siendo lo más habitual en estadio de células, en día +3 de desarrollo embrionario, momento en que los preembriones tienen entre 6-8 células. En esta fase las células del preembrión son totipotenciales y están iniciando la compactación. Para la biopsia, el embrión se introduce en un medio libre de calcio y magnesio, que permite su descompactación al relajar sus uniones intercelulares. El tiempo de biopsia debe ser el menor posible para evitar que el proceso de descompactación se haga irreversible. Hay que tener en cuenta que las células del preembrión no son siempre genéticamente equivalentes, como lo demuestran las tasas de mosaicismos descritas por distintos autores. También puede realizarse la biopsia en estadio de blastocisto (día +5), donde el preembrión está más desarrollado y tiene un mayor número de células (entre 150-300), siendo ésta su ventaja principal. El inconveniente es que hay menos tiempo para tener los resultados del diagnóstico genético. Por último, se puede realizar biopsia de corpúsculo polar (1^o y 2^o) sobre el ovocito, por lo que solo obtenemos información materna. Se realiza habitualmente en los países donde están prohibidas las dos anteriores (Figura 2).



Figura 2: Imágenes de ovocito en MII, preembrión en d+3 de desarrollo y blastocisto (Tesis doctoral M^a Dolores Lozano Arana, 2016).

5.4 Análisis genético

En principio, cualquier enfermedad causada por una mutación en un gen conocido puede ser diagnosticada en célula única, con el hándicap de que solo disponemos de una célula para realizar el diagnóstico. Las técnicas que se utilizan en el análisis genético deben permitir un diagnóstico rápido y preciso, compatible con el período máximo que los preembriones se mantienen viables en cultivo *in vitro* (5-6 días). En el caso de que no se disponga del resultado genético a tiempo, los embriones se congelan, programándose un ciclo de transferencia de embriones congelados (TEC) una vez se disponga del resultado.

Las técnicas empleadas para el análisis de célula única proceden de la citogenética básica y la biología molecular, siendo dos las técnicas básicas utilizadas, la Hibridación *in situ* Fluorescente y la Reacción en Cadena de la Polimerasa:

La Hibridación *in situ* fluorescente (FISH, *Fluorescent in situ Hybridization*). La técnica FISH es una técnica que permite detectar la localización de secuencias de ADN conocidas en los cromosomas. Para ello es necesario fijar el núcleo de la célula en un portaobjetos y posteriormente realizar una hibridación, que conlleva una desnaturalización previa de la doble cadena de ADN del núcleo ya fijado y de las sondas específicas marcadas con fluorocromos (según los cromosomas que queramos analizar), para una posterior hibridación de la sonda con su secuencia complementaria, en condiciones de humedad y temperatura controladas. Utilizando microscopía fluorescente se pueden visualizar los puntos de unión entre la sonda y el cromosoma (Fig.3).



Figura 3: Izquierda, hibridación con sondas centroméricas para los cromosomas X, Y y 18. Derecha, Hibridación con sondas locus específicas para los cromosoma 13 y 21 (Trisomía 21). (Tesis doctoral M^a Dolores Lozano Arana, 2016).

La técnica FISH se emplea para *Screening* de aneuploidías (PGS). Se recomienda el análisis de los cromosomas más frecuentemente implicados en cromosopatías viables y abortos de primer trimestre, como cromosomas 13, 16, 18, 21, 22, X e Y; para sexado en PGD de enfermedades ligadas al cromosoma X, como Hemofilia o Distrofia Muscular de Duchenne/Becker; y para detección de anomalías cromosómicas estructurales (translocaciones).

Actualmente la técnica FISH para estudio de aneuploidías y alteraciones cromosómicas estructurales, está siendo desbancada por tecnología más eficiente y completa como a-CGH, que permite el análisis de todo el complemento y de grandes reorganizaciones que impliquen pérdida o ganancia de material genético.

En el caso de las enfermedades ligadas a X la mayoría de los laboratorios también han preferido sustituir el sexado mediante FISH por el sexado mediante PCR (reacción en cadena de la polimerasa), o por protocolos específicos directos y/o indirectos para determinar el estatus de embriones sanos, portadores o afectados de la enfermedad.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *Polymerase Chain Reaction*). Se trata de una técnica que permite obtener un elevado número de copias de una o varias regiones concretas de interés del genoma. Hoy por hoy, la inmensa mayoría de los procedimientos de

diagnóstico molecular aplicado al PGD de enfermedades monogénicas requieren aislamiento de blastómera, lisis celular y técnicas fundamentalmente basadas en la PCR para análisis molecular directo y/o indirecto.

La limitación fundamental es la mínima cantidad de ADN genómico de partida (<6 pg de ADN por cada célula), que implica la inversión de un gran esfuerzo para la optimización de los protocolos de PCR en cada caso, intentando minimizar los problemas de contaminación o de amplificación selectiva de un solo alelo (*Allele Dropout*, ADO). El problema del ADO reside en que se pueden cometer errores de diagnóstico en embriones heterocigotos, fundamentalmente en el caso de enfermedades de carácter dominante.

La PCR múltiple fluorescente (amplificación de diferentes loci en una única reacción de PCR), se ha convertido en el estándar de oro en PGD de enfermedades monogénicas ya que permite el análisis molecular indirecto, y simultáneamente el directo cuando este sea posible, así como detectar de forma segura contaminaciones y fenómenos de ADO.

Para el análisis indirecto se suele hacer uso de marcadores de tipo STR (*Short Tandem Repeat*) ligados a la/s mutación/es, que sean informativos en cada familia. Los marcadores STR son pequeñas regiones de ADN que contienen múltiples copias de secuencias repetitivas cortas (p.ej. CAACAACAACAA....o GTTGTTGTTGTT....) y que se emplean como marcadores genéticos para rastrear la herencia familiar o mapear enfermedades en el genoma. Son polimórficos, de forma que el número de repeticiones varía, analizándose precisamente ese número de repeticiones. Si los STRs están físicamente próximos al locus donde se ubica/n la/s mutación/es responsables de la enfermedad, se transmitirán en bloque. Si se puede inferir la combinación específica de alelos para cada STR que está ligada a una mutación, el análisis de los mismos servirá para deducir si los embriones portan, padecen o están libres de la enfermedad.

Lo ideal es también el análisis directo en paralelo de la/s mutación/es, que resulta relativamente sencillo para el caso de patologías causadas por mutaciones dinámicas del tipo expansiones o deleciones (Enfermedad de Huntington, Distrofia muscular de Steinert...) fácilmente detectables mediante PCR fluorescente, ya que se afecta el tamaño del producto de PCR. Pero en el caso de enfermedades causadas por mutaciones puntuales (sustituciones nucleotídicas, pequeñas deleciones, inserciones o duplicaciones) o por grandes deleciones o duplicaciones de exones completos del gen responsable, el análisis molecular directo ha de realizarse por otras técnicas como la secuenciación automática o la técnica MLPA respectivamente, para las que la cantidad de ADN de partida sí es una limitación importante. Por ello, es frecuente en estas situaciones, recurrir exclusivamente al análisis molecular indirecto.

Cuando las enfermedades están causadas por mutaciones puntuales de novo, cuando no existen marcadores STR muy polimórficos en la región donde se localiza la mutación, o en casos de familias con marcadores STR no informativos, el estudio indirecto no es posible de realizar. Una opción factible es recurrir a **técnicas de amplificación de genoma completo**

(**WGA, Whole Genome Amplification**) que permiten obtener una gran cantidad de ADN a partir de una única célula, y poder aplicar otras técnicas como la secuenciación, que permitan realizar el diagnóstico directo de la enfermedad. Las técnicas de WGA también son necesarias como paso previo a la realización de a-CGH, para el análisis de todo el complemento cromosómico y las reorganizaciones cromosómicas.

Actualmente se está desarrollando la **tecnología NGS (Next Generation Sequencing)** aplicada al campo del Diagnóstico Genético Preimplantatorio. Recientemente se ha validado para *Screening* de aneuploidías de todo el complemento cromosómico en PGS. Esta tecnología abre un gran abanico de posibilidades, permitiendo realizar PGS y PGD simultáneamente en una célula, realizar diagnóstico de una mayor variedad de enfermedades monogénicas, así como de enfermedades mitocondriales y síndromes microdelecionales. Todo ello reduciendo el tiempo de diagnóstico y el coste de los análisis en célula única.

5.5. Transferencia embrionaria y congelación

Una vez diagnosticados, los preembriones no afectados de la enfermedad son transferidos al útero, habitualmente uno o dos (nunca más de 3, según la actual Ley de TRA). En caso de tener preembriones supernumerarios o sobrantes, se congelan para intentos posteriores, utilizando técnicas de vitrificación.

6. RESULTADOS

Tras un ciclo de PGD, y según los actuales registros de la ESHRE (2014), la probabilidad de conseguir un recién nacido sano se estima en un 18 % (tasa de parto por ciclo puncionado). Aunque la fiabilidad del PGD es elevada, superior al 95 %, las distintas sociedades científicas como la SEF (Sociedad Española de Fertilidad) o la ESHRE recomiendan realizar Diagnóstico Prenatal en caso de conseguir gestación.

En cuanto a las complicaciones de un ciclo de PGD, estas son similares a las de cualquier ciclo de FIV convencional, siendo las principales el Síndrome de Hiperestimulación Ovárica y las gestaciones múltiples.

7. BIBLIOGRAFÍA

Fiorentino F, Biricik A, Bono S, Spizzichino L, Cotroneo E, Cottone G, Kokocinski F, Michel C. Development and validation of a next-generation sequencing-based protocol for 24 chromosome aneuploidy screening of embryos. *Fertil Steril*, 101: 1375-1382 (2014).

Forman EJ, Tao X, Ferry KM, Taylor D, Treff NR, Scott Jr RT. Single embryo transfer with comprehensive chromosome screening results in improved ongoing pregnancy rates and decreased miscarriage rates. *Human Reproduction*, 27: 1217–1222 (2012).

Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, Winston RM. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature*, 344: 768-70 (1990).

Harton G, Braude P, Lashwood A, Schmutzler A, Traeger-Synodinos J, Wilton L, Harper J.C. ESHRE PGD consortium best practice guidelines for organization of a PGD centre for PGD/preimplantation genetic screening. *Hum Reprod*, 26:14–24 (2011).

Munne S, Weier H-UG, Grifo J, Cohen J. Chromosome mosaicism in human embryos. *Biology of Reproduction*, 51: 373–9 (1994).

Peciña A, Lozano Arana MD, García-Lozano JC, Borrego S, Antiñolo G. One-step multiplex polymerase chain reaction for preimplantation genetic diagnosis of Huntington disease. *Fertil Steril*, 93: 2411-2412 (2010).

Staessen C, Verpoest W, Donoso P, Haentjens P, Van der Elst J, Liebaers I, Devroey P. Preimplantation genetic screening does not improve delivery rate in omen under the age of 36 following single-embryo transfer. *Hum Reprod*, 23: 2818–2825 (2008).

COMISIÓN DE ANDROLOGÍA Y TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Presidenta: Inmaculada García Cobaleda (2013)

Miembros: Guadalupe Bueno Rodríguez, Jose Antonio Castilla Alcalá, Maria Isabel Jiménez García, María Dolores Lozano Arana, Joan de Monserrat Vallvé, José Manuel Moreno Cebeira, Cristina Sánchez Pozo (*Coordinadora*), Isabel Sánchez Prieto

Residentes: Covadonga de Miguel Fernández-Miranda, Tamara Rodríguez Pérez

ACTIVIDADES FORMATIVAS DEL COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi (*Residente*), R. Deulofeu, M. Gassó, N. Giménez, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, A. Peña (*Residente*), N. Rico, M. Rodríguez (*Presidente*), MC. Villà.

ISSN 1887-6463 – Abril 2017 (recibido para publicación Marzo 2016).