

**APARTADOS DEL ANÁLISIS GENÉTICO**

- 1. Información de la muestra**
- 2. Resumen de resultados de laboratorio**
- 3. Información sobre el estudio de polimorfismos**
- 4. Resultados e interpretación**

Identificación del paciente

FERES03107-EME21090

Fecha de solicitud del análisis

21/03/2025

Facultativo solicitante

Dr. Obradors

Centro

FIV Obradors

1. INFORMACIÓN DE LA MUESTRA

Identificación del paciente	FERES03107-EME21090	Análisis #	Saliva
Código Muestra:	FERES03107-EME21090	Fecha entrada:	21/03/2025

2. RESUMEN DE RESULTADOS DE LABORATORIO

Gen / Variante	Genotipo	Interpretación de los resultados
FSHR / p.N680S	AG (NS)	Genotipo asociado a respuesta estándar a FSH. Dosis intermedias de gonadotropinas.

Gen / Variante	Genotipo	Interpretación de los resultados
LHB / p.W28R	TT (WW)	Genotipo asociado a la LH β normal. El tratamiento con LH exógena no se espera que incremente la respuesta al tratamiento con FSH.
LHB / p.I35T	TT (II)	

Firma del Genetista Responsable



Fecha

09/04/2025

Dra. Carmen Ivorra Ivorra

SEQUENCING MULTIPLEX SL (ESB 98523228)
 Calle Catedrático José Beltrán, nº2
 Paterna, 46980 Valencia, España
 info@seqplexing.com

3. INFORMACIÓN SOBRE EL ESTUDIO DE POLIMORFISMOS

FSHR - Receptor de la hormona foliculoestimulante

Función molecular



El gen FSHR está localizado en el cromosoma 2 y codifica el receptor de la hormona foliculoestimulante. La hormona foliculoestimulante (FSH) es un factor clave en la reproducción humana para la maduración de los gametos. El funcionamiento normal del receptor de FSH es crucial para el desarrollo folicular y la producción de estradiol en mujeres, así como para la regulación de la función de las células de Sertoli y de la espermatogénesis en los hombres.

Se han descrito polimorfismos en el gen *FSHR* asociados con cambios en la sensibilidad a FSH. Uno de los más estudiados en relación con la respuesta a la estimulación ovárica controlada es el polimorfismo p.N680S, localizado en el exón 10, que produce la sustitución del aminoácido asparagina (N) por serina (S) en el dominio intracelular del receptor de FSH e introduce un potencial sitio de fosforilación. Resultados recientes, sugieren que este cambio podría dar lugar a una proteína FSHR menos activa.

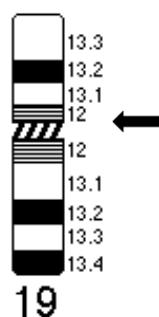
Información clínica

En mujeres con una función ovárica aparentemente normal que participan en programas de reproducción asistida se observa una variabilidad en la respuesta a los tratamientos con FSH. Distintos estudios han relacionado el alelo S (Ser680) del polimorfismo p.N680S como uno de los factores que determinarían los niveles plasmáticos de FSH y la respuesta ovárica a FSH. Éste sería menos sensible a FSH: se ha asociado con la presencia de niveles basales de FSH más elevados y un requerimiento de dosis más altas de FSH para lograr la maduración de múltiples folículos. Un estudio reciente indicó que la aplicación prospectiva de la información del genotipo de FSHR para guiar el tratamiento con FSH mejora el resultado de la hiperestimulación ovárica controlada (HOC), aumentando el número de folículos, ovocitos y embriones producidos. Cabe destacar que la edad tiene un impacto per se en los niveles plasmáticos de FSH. En mujeres jóvenes el polimorfismo p.N680S es un factor determinante de la respuesta ovárica a FSH. Esta asociación podría no ser relevante en determinados subgrupos de pacientes como en mujeres de mayor edad y en situaciones con unas concentraciones muy elevadas de FSH endógena, como en el caso de mujeres posmenopáusicas y mujeres con insuficiencia ovárica prematura.

LH - Hormona Luteinizante

Función Molecular

La hormona luteinizante (LH) está formada por dos subunidades proteicas, una subunidad α y una subunidad β , siendo la subunidad α común a la de la hormona FSH y la β la que le confiere la especificidad. La subunidad α de la LH tiene dos sitios de glicosilación y la subunidad β tiene uno.



El gen *LHB* está localizado en el cromosoma 19, en concreto en la posición cromosómica 19q13.33, y codifica la subunidad β de la hormona LH.

La LH se sintetiza y secreta por las células gonadotropas de la glándula pituitaria, estimuladas por la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) secretada por el hipotálamo.

En el ovario la LH actúa conjuntamente con la hormona foliculoestimulante (FSH) estimulando la síntesis de estradiol en las células de la granulosa. La LH activa la síntesis de androstenediona en las células de la teca y la FSH estimula la síntesis de aromatasa en las células de la granulosa. La androstenediona de las células de la teca difunde a las células de la granulosa, donde en presencia de aromatasa es convertida en estradiol.

En el testículo la LH actúa conjuntamente con la FSH estimulando la espermatogénesis. La LH activa la síntesis de testosterona en las células de Leydig. La testosterona de las células de Leydig difunde a las células de Sertoli, donde la FSH causa el incremento en los niveles de la proteína ABP (Androgen Binding Protein), la cual estabiliza a la testosterona que junto con otras proteínas estimulan la espermatogénesis.

Las hormonas LH y FSH son por tanto claves en la reproducción humana para la maduración de los gametos.

Existe una variante de la subunidad β de la LH (LH β), denominada V-LH β , derivada de la presencia de dos polimorfismos en el gen *LHB* que la codifica, los polimorfismos p.W8R y p.I15T, localizados ambos en el exón 2 del gen, causan la sustitución del aminoácido triptófano (Trp; W) por arginina (Arg; R) y del aminoácido isoleucina (Ile; I) por treonina (Thr; T), respectivamente.

Nota: Estos polimorfismos corresponden actualmente a los cambios proteicos p.W28R y p.I35T según el número de referencia de la proteína NP_000885.1, respectivamente).

La V-LH β se ha descrito que presenta una vida media inferior y menor bioactividad *in vivo* que la LH β , sin embargo, presenta una mayor bioactividad *in vitro*.

Información clínica

En un 10% de mujeres con una función ovárica aparentemente normal que participan en programas de reproducción asistida se ha observado que requieren una dosis más alta de FSH humana recombinante (r-hFSH) para obtener una respuesta óptima. Este subgrupo de pacientes ha sido clasificado como pacientes hipo-respondedoras, caracterizadas por presentar una reserva ovárica normal y desarrollo folicular, sin embargo, requiere de mayor dosis de r-hFSH que una respondedora normal durante la estimulación ovárica controlada (Controlled Ovarian Stimulation; COS).

Aunque la causa de la respuesta atenuada de las pacientes hipo-respondedoras aún no ha sido bien definida, algunos datos recientes sugieren un posible papel de la LH. Algunos estudios han demostrado que la suplementación con LH exógena podría ser una estrategia útil para mejorar la respuesta ovárica en este tipo de pacientes, ya que la suplementación durante la estimulación con LH humana recombinante (r-hLH) normaliza la respuesta y disminuye el consumo de r-hFSH en estas pacientes. Adicionalmente, un estudio retrospectivo en pacientes con un requerimiento de tratamiento con >3500UI de rhFSH presentaban la V-LH β con una frecuencia superior que las pacientes en las que el tratamiento requerido fue de 2000-3500UI o pacientes consideradas controles tratadas con <2000UI.

Por ello se postula que el estudio de la V-LH β podría representar un marcador de la capacidad de respuesta ovárica a la rhFSH, y ser indicativo de un subgrupo de pacientes que podrían beneficiarse del tratamiento de estimulación ovárica con LH exógeno.

4. RESULTADOS DEL TEST E INTERPRETACIÓN

- 1) **La paciente es portadora del alelo S del polimorfismo FSHR p.N680S en heterocigosis.** Este genotipo se ha asociado a una buena respuesta en los protocolos de hiperestimulación ovárica controlada (HOC) a dosis iniciales estándar de FSH exógena. Además, un estudio reciente sugiere que las mujeres heterocigotas obtienen mejores resultados en la HOC (número de ovocitos recuperados y ovocitos maduros) cuando son estimuladas con FSH exógena de naturaleza recombinante (r-FSH).
- 2) **La paciente presenta el genotipo asociado a la LH β normal,** por lo que no se espera que el tratamiento con LH exógena incremente la respuesta al tratamiento con FSH.

Aviso legal

Este informe está dirigido a un uso profesional. Este análisis genético ofrece información acerca de un aspecto concreto del paciente, no es ni puede ser considerado en ningún caso por parte del médico prescriptor como un sustituto de su actividad prescriptora ni de la vigilancia médica requerida en cualquier tratamiento a sus pacientes. Reside en el facultativo médico toda responsabilidad en la toma de las decisiones tendentes a la prescripción del tratamiento pertinente para cada paciente, atendiendo a sus circunstancias específicas y a una interpretación integral del mismo.

Los resultados obtenidos proceden exclusivamente de información genética basada en investigaciones y estudios de asociación publicados hasta la fecha, destacando por lo tanto la probabilidad de que existan otros factores genéticos adicionales no incluidos en el análisis o incluso otros no descritos en la actualidad no contemplados en el presente informe de resultados. Asimismo, cabe la posibilidad que la información relacionada con los genes actualmente listados pueda verse modificada o ampliada por motivo de la evolución derivada de las investigaciones científicas en este campo.

A efectos informativos cabe destacar que la respuesta a los tratamientos puede verse afectada por otros factores no genéticos como la edad, sexo, peso, altura, niveles hormonales, tratamientos y enfermedades concomitantes, entre otros. Asimismo, la información contenida en el presente informe debe valorarse por parte del médico prescriptor como parte de un conjunto, integrando y contextualizando la información genética proporcionada por el análisis con las posibles interacciones farmacológicas y el historial clínico/farmacológico del paciente.

Para más información: **Tel. 902 884 264 - info@fertypharm.com**

Para acceder a los informes vía web **www.fertypharm.com**