

PGT στην εξωσωματική γονιμοποίηση

Jan Traeger-Συνοδινού DPhil (Oxon), Καθηγήτρια Γενετικής,
Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής, ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο Παιδών “Η Αγία Σοφία”, Αθήνα 11527.

Η προεμφυτευτική γενετική διάγνωση (Preimplantation Genetic Testing, PGT) προσφέρει τη δυνατότητα γενετικής διάγνωσης σε υλικό από βιοψία ωαρίων ή εμβρύων που προκύπτουν από εξωσωματική γονιμοποίηση (in vitro fertilization, IVF). Επομένως η PGT και η IVF είναι δύο διαδικασίες στενά συνδεδεμένες μεταξύ τους και οι οποίες συνεχώς εξελίσσονται.

Κατά τη διαδικασία της IVF έχει παρατηρηθεί πως η πιθανότητα της επιτυχίας δε ξεπερνά το 30-50% ανά κύκλο, εξαιτίας των περιορισμών που έχουν να κάνουν κυρίως με την ποιότητα των εμβρύων. Μια από τις εφαρμογές της PGT αποσκοπεί στην βελτίωση των αποτελεσμάτων της IVF μέσω της ανίχνευσης γαμετικών και εμβρυϊκών ανευπλοειδιών (Preimplantation genetic testing for aneuploidies, PGT-A). Δύο κλινικές, τυχαιοποιημένες μελέτες σχεδιάστηκαν για να ερευνήσουν τη κλινική χρησιμότητα της PGT-A. Και οι δύο μελέτησαν τη χρησιμότητα της PGT-A σε γυναίκες προχωρημένης ηλικίας με τεχνική ανάλυσης όλων των χρωμοσωμάτων (array Comparative Genomic Hybrisation, aCGH). Ενώ υπήρχαν αντικρουόμενα αποτελέσματα όσον αφορά στα ποσοστά γεννήσεων και οι δύο μελέτες κατέληξαν πως υπάρχει κλινική χρησιμότητα στην PGT-A αφού οδηγεί στη μείωση των αποβολών και των παρεμβάσεων κατά την IVF.

Η αλληλούχηση της επόμενης γενιάς (Next generation sequencing, NGS) έχει αρχίσει να αντικαθιστά την aCGH κατά την PGT-A για την εξέταση όλων των χρωμοσωμάτων ενός δείγματος. Η NGS προσφέρει μια πιο λεπτομερή ανάλυση των δειγμάτων και για το λόγο αυτό μπορεί να εντοπίσει με περισσότερη ευκρίνεια και συχνότητα τον μωσαϊκισμό, ο οποίος είναι ένα φαινόμενο που εντοπίζεται στα έμβρυα του προεμφυτευτικού σταδίου, οπότε και παραπάνω από μια κυτταρικές σειρές είναι παρούσες στο έμβρυο. Αυτό σημαίνει πως κάποια κύτταρα μέσα σε ένα έμβρυο είναι φυσιολογικά και κάποια είναι ανευπλοειδικά. Ο εντοπισμός του μωσαϊκισμού με την NGS, οδηγεί σε μια πρόκληση στο χειρισμό των εμβρύων, αφού μετά από PGT-A μπορεί να χαρακτηριστούν ως ευπλοειδικά, ανευπλοειδικά ή μωσαϊκά. Μελέτες έχουν δείξει πως η μεταφορά μωσαϊκών εμβρύων μπορεί να οδηγήσει σε φυσιολογική εγκυμοσύνη με ασφαλώς χαμηλότερα ποσοστά από τη μεταφορά ευπλοειδικών εμβρύων. Έχουν δημοσιευθεί κάποιες κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό των μωσαϊκών εμβρύων αλλά θα πρέπει να γίνουν περισσότερες έρευνες για τη κλινική σημασία του μωσαϊκισμού.

Στην προσπάθεια αύξησης των ποσοστών εγκυμοσύνης κατά την IVF έχουν προστεθεί και νεότερες μελέτες για τη διερεύνηση προγνωστικών βιοδεικτών για την ποιότητα ωαρίων/εμβρύων και την επιτυχία της εμφύτευσης, όπως η ποσοτικοποίηση του μιτοχονδριακού DNA και η ανάλυση των MicroRNAs (miRNAs) καθώς και ο μη-επεμβατικός γενετικός έλεγχος του εμβρύου μέσω της ανάλυσης των καλλιεργητικών υλικών. Οι προσεγγίσεις αυτές παραμένουν σε ερευνητικό στάδιο και θα πρέπει να εφαρμοστούν στην κλινική πράξη μόνο μετά από εκτεταμένη επικύρωση.

Η εφαρμογή της PGT απαιτεί διαρκή αξιολόγηση και επαναπροσδιορισμό των στόχων, σύμφωνα με τις τεχνολογικές δυνατότητες και την ισχύουσα επιστημονική γνώση.

Πρέπει να εφαρμόζεται με τις υψηλότερες προδιαγραφές τόσο στην εργαστηριακή όσο και στην κλινική πρακτική τηρώντας πάντα τις ηθικές αξίες προς όφελος των ζευγαριών και της κοινωνίας.

Βιβλιογραφία

- Bolton H, Graham SJ, Van der Aa N, Kumar P, Theunis K, Fernandez Gallardo E, Voet T, Zernicka-Goetz M. Mouse model of chromosome mosaicism reveals lineage-specific depletion of aneuploid cells and normal developmental potential. *Nat Commun.* 2016 Mar 29;7:11165.
- Braude P. The emperor still looks naked. *Reprod Biomed Online.* 2018 Aug;37(2):133-135.
- de Los Santos MJ et al., Variables associated with mitochondrial copy number in human blastocysts: what can we learn from trophectoderm biopsies? *Fertil Steril.* 2018 Jan;109(1):110-117.
- Greco E, Minasi MG, Fiorentino F. Healthy Babies after Intrauterine Transfer of Mosaic Aneuploid Blastocysts. *N Engl J Med.* 2015 Nov 19;373(21):2089-90.
- Harper JC et al, Adjuncts in the IVF laboratory: where is the evidence for 'add-on' interventions? *Human Reproduction*, Vol.32, No.3 pp. 485–491, 2017
- Munné S, Wells D. Detection of mosaicism at blastocyst stage with the use of high-resolution next-generation sequencing. *Fertil Steril.* 2017 May;107(5):1085-1091.
- Murtinger M et al., Scoring of mosaic embryos after preimplantation genetic testing: a rollercoaster ride between fear, hope and embryo wastage. *Reprod Biomed Online.* 2018 Jul;37(1):120-121.
- Ravichandran K et al., Mitochondrial DNA quantification as a tool for embryo viability assessment: retrospective analysis of data from single euploid blastocyst transfers. *Hum Reprod.* 2017 Jun 1;32(6):1282-1292.
- Rubio C et al., In vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis for aneuploidies in advanced maternal age: a randomized, controlled study. *Fertil Steril.* 2017 May;107(5):1122-1129.
- Verpoest W et al., Preimplantation genetic testing for aneuploidy by microarray analysis of polar bodies in advanced maternal age: a randomized clinical trial. *Hum Reprod.* 2018 Sep 1;33(9):1767-1776.