



MEDISYN



## **PGT-M**

Präimplantationsdiagnostik (PID)  
bei monogenetischen Erkrankungen



## Monogenetische Krankheiten

In unseren Zellkernen finden sich 46 Chromosomen bzw. 23 Chromosomenpaare. Von jedem Paar wird ein Chromosom von der Mutter und eines vom Vater an das Kind vererbt. Die Chromosomen enthalten unsere Gene. Ein Gen ist ein kleines DNA-Fragment, das die kodierende Sequenz für ein Protein enthält. Wir haben daher von jedem Gen zwei Ausführungen, eine auf dem mütterlichen Chromosom und eine auf dem väterlichen Chromosom.

**Monogenetische Erkrankungen sind Krankheiten, die direkt durch die Anomalie («pathogenetische Variante» oder «Mutation») eines einzelnen Gens verursacht werden.**

Wenn eine dieser Krankheiten in der Familie eines der beiden Partner vorkommt, ist das Risiko einer Vererbung der Krankheit auf das Kind sehr hoch.

Es gibt drei Hauptkategorien bei diesen Krankheiten, die nach dem Erbgang innerhalb der Familien klassifiziert werden:

## 1. Autosomal dominant

Es genügt, dass nur eines der beiden Gene eines Chromosomenpaares defekt ist, damit sich die Krankheit entwickelt. Der Träger des Gendefekts ist in diesem Fall ebenfalls krank. Die Wahrscheinlichkeit, dass der Träger einer autosomal dominanten Krankheit diese an seine Kinder weitergibt, beträgt 50%.

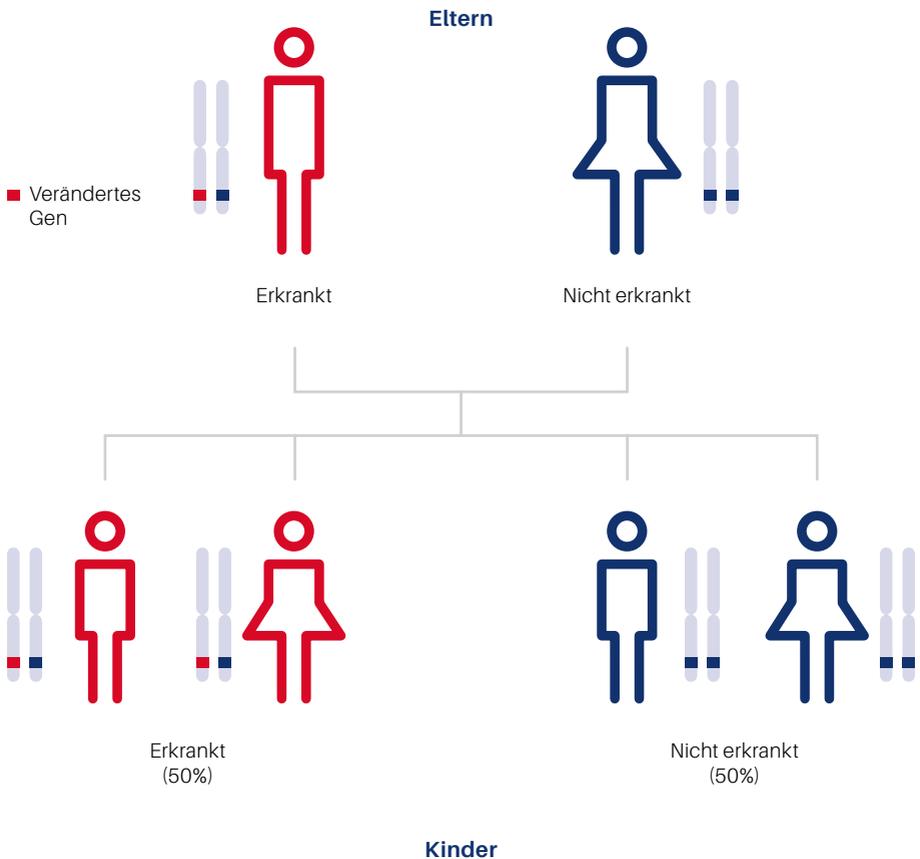


Abb. 1: Autosomal dominanter Erbgang

## 2. Autosomal rezessiv

Beide Partner müssen ein defektes Gen haben, damit sich die Krankheit manifestieren kann. In diesem Fall sind die Träger oft asymptomatisch. Wenn beide Partner Träger von Varianten desselben Gens sind, beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass ihre Kinder an der Krankheit leiden 25%.

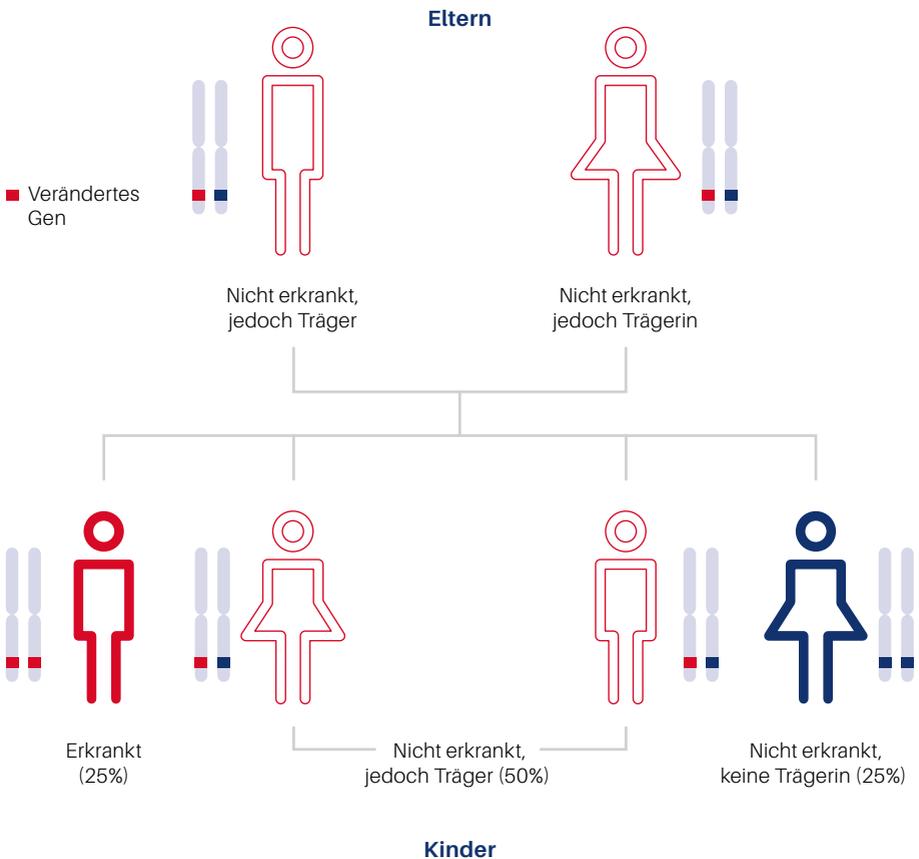


Abb. 2: Autosomal rezessiver Erbgang

### 3. X-chromosomaler Erbgang (X-linked)

Das defekte Gen befindet sich auf dem X-Chromosom. In diesem Fall sind Frauen mit ihren zwei X-Chromosomen normalerweise asymptotische Träger, während Männer, die nur ein X-Chromosom haben, krank sind. Das Risiko einer Frau mit einer X-chromosomalen Krankheit, ein krankes männliches Kind zu bekommen, beträgt 50%.

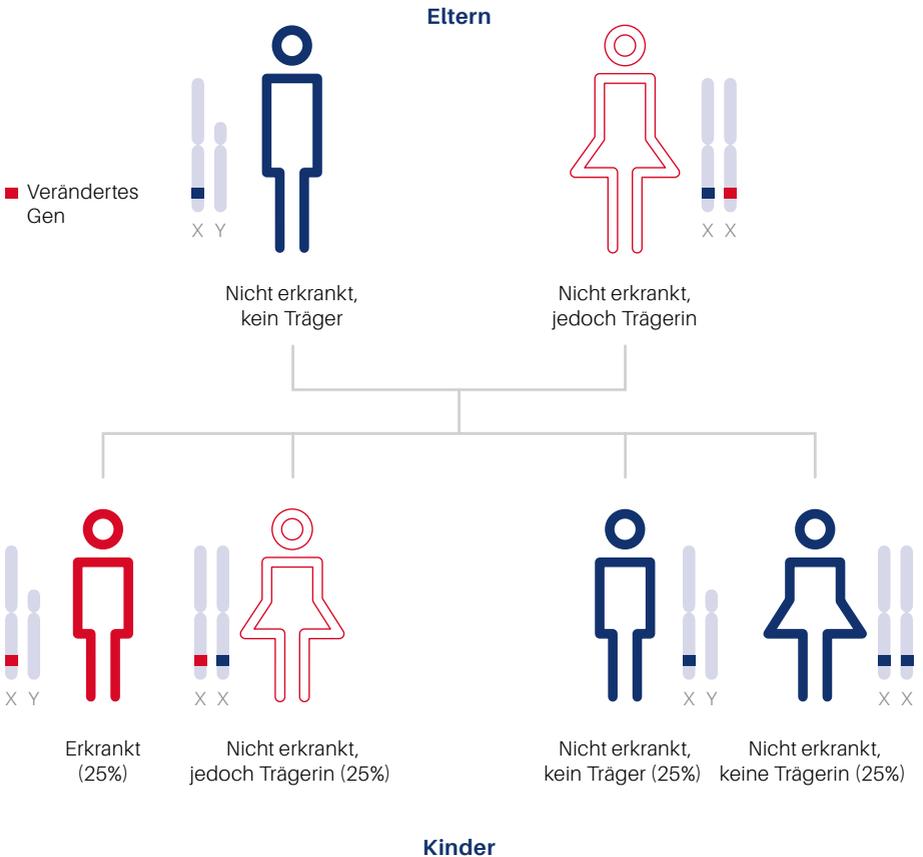


Abb. 3: X-chromosomaler Erbgang (X-linked)

## Wem wird eine PGT-M vorgeschlagen?

**Ziel der PGT-M ist es, Embryonen auszuwählen, die nicht von der familiären monogenetischen Krankheit betroffen sind.**

Die PGT-M richtet sich an Paare, bei denen ein sehr hohes Risiko besteht, dass sie eine monogenetische Krankheit auf ihre Nachkommen übertragen. Die PGT-M sollte in folgenden Fällen in Betracht gezogen werden:

- Beide Partner sind Träger der gleichen rezessiv vererbten genetischen Erkrankung (z. B. Thalassämie oder Mukoviszidose)
  - Das Paar hat bereits ein Kind mit einer genetisch bedingten Krankheit
  - Bei der genetischen Analyse im Rahmen eines **Carrier-Screenings** waren beide Partner Träger derselben rezessiv vererbten genetischen Krankheit
- Einer der beiden Partner hat eine dominant vererbte genetische Erkrankung (z. B. Achondroplasie, Neurofibromatose, Huntington-Krankheit)
- Die Partnerin ist gesunde Trägerin einer X-chromosomalen Krankheit (z. B. Duchenne-Muskeldystrophie, Fragiles-X-Syndrom).

Wenn die pathogenetische Varianten bei einem Paar identifiziert wurden, kann eine PGT-M vorgeschlagen werden.

Die PGT-M dient daher dazu:

- das Risiko deutlich zu verringern, ein Kind mit einer familiären genetischen Erkrankung zu zeugen
- das Risiko deutlich zu verringern, nach einem invasiven vorgeburtlichen Test eine Schwangerschaft zwischen der 11. und 16. Schwangerschaftswoche beenden zu müssen
- die Wahrscheinlichkeit, ein gesundes Baby zu bekommen, erheblich zu erhöhen.

## Wie funktioniert die PGT-M?

Um Zugang zur PGT-M zu erhalten, muss das Paar den Weg der assistierten Reproduktion (IVF) durchlaufen. Nur so ist es möglich, einen nicht betroffenen Embryo für den Transfer auszuwählen.

**Die PGT-M kann für fast alle monogenetischen Erkrankungen ausgeführt werden, sofern der genetische Defekt, d. h. die pathogenetische familiäre Variante des betreffenden Gens, identifiziert wurde.**

Für jede Familie wird eine massgeschneiderte Analyse erstellt, um die gesuchte Variante zu ermitteln. Diese Vorbereitung wird als **Setup** bezeichnet. Zu diesem Zweck ist es häufig erforderlich, von verschiedenen Familienmitgliedern genetisches Material in Form einer Blutprobe zur Verfügung zu haben. Zur Erhöhung der analytischen Empfindlichkeit wird bei der PGT-M nicht nur die genetische Variante, sondern auch die Region um das Gen analysiert. Auf diese Weise lässt sich ein **Fingerprint** dieser Region erstellen und das Risiko, ein falsches Ergebnis zu erhalten, stark verringern.

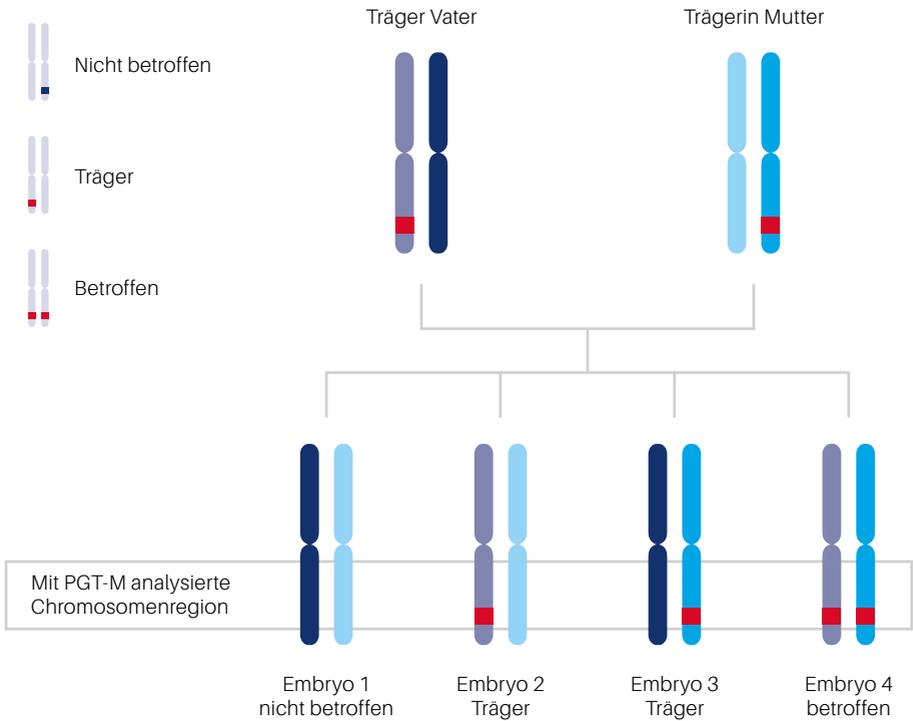


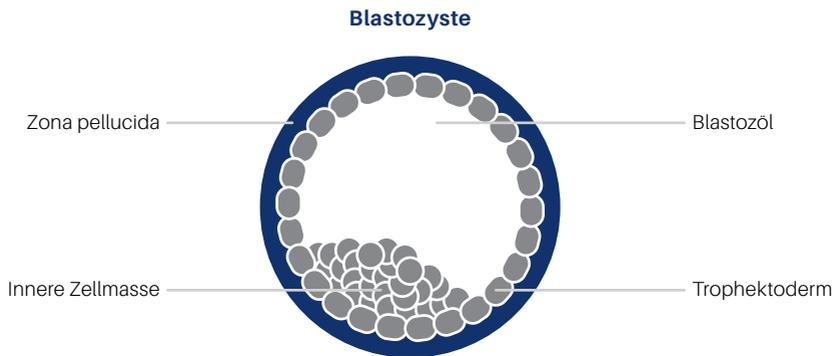
Abb. 4: Setup der PGT-M mittels Fingerprint der Chromosomenregion

## Die PGT-M erreicht eine analytische Empfindlichkeit von mehr als 99%

Unser Labor ist in der Lage, durch die Analyse der Gameten (der Polkörper der Eizellen und Spermatozoen) Untersuchungen auch de novo Varianten zu offerieren.

### Welche Zellen werden analysiert?

Am 5. Tag befindet sich der Embryo im **Blastozysten-Stadium**.



Zu diesem Zeitpunkt besteht der Embryo aus einer **inneren Masse** und einer Aussenhülle. Die innere Masse bildet den Fötus, während die Aussenhülle, Trophektoderm (TE) genannt, die Plazenta bildet. Die innere Masse besteht aus einigen Dutzend Zellen, während das **Trophektoderm** aus einigen hundert Zellen besteht.

4-8 Zellen werden aus dem Trophektoderm entnommen und analysiert. Diese Methode ist sehr sicher, da mit ihr die innere Masse, aus der sich der Fötus entwickelt, nicht berührt wird.

## Die einzelnen Schritte

- Das Paar sucht ein Zentrum für assistierte Reproduktion auf
- Mit dem Gynäkologen und dem Genetiker wird die Möglichkeit der Durchführung einer PGT-M besprochen
- Wenn die PGT-M möglich ist, wird **ein IVF-Zyklus mit PGT-M** vorgeschlagen
- Alle Umstände der IVF-Behandlung und der genetischen Analyse werden ausführlich erläutert
- Der Laborgenetiker informiert das Paar über alle Probenahmen, die für das **Setup** der PGT-M benötigt werden
- Sobald die genetische Analyse bereit ist, kann das Paar mit dem IVF-Zyklus beginnen
- Nach **Entnahme der Eizellen** werden diese mit dem Spermium des Partners befruchtet
- Die Embryonen werden bis zum 5. Tag, also wenn sie das **Blastozysten-Stadium** erreicht haben, in Kultur gelegt
- Der Embryologe entnimmt dem TE jeder Blastozyste 4-8 Zellen und legt sie in ein korrekt beschriftetes Analyseröhrchen, so dass das Ergebnis dieser Biopsie eindeutig einem bestimmten Embryo zugeordnet werden kann. Dieser Vorgang wird als **Tubing** bezeichnet
- Die Röhrchen mit den Biopsien werden an das Genetiklabor geliefert, wo die Analyse durchgeführt wird
- Während auf das Ergebnis gewartet wird, werden die Blastozysten eingefroren
- Sobald die Blastozyste anhand des genetischen Testergebnisses ausgewählt wurde, wird sie im folgenden Monat aufgetaut und in den Mutterleib übertragen. Dieser medizinische Eingriff wird als **Transfer** bezeichnet.

### **Besprechung des Falls**

Beratung durch Genetiker und Gynäkologen.

### **PGT-M Set-up**

Das Labor erstellt und validiert einen Ad-hoc-Test für die Familie.

### **IVF**

Ein IVF-Zyklus wird durchgeführt und die Embryonen kommen in ein Kulturmedium.

### **Embryonenbiopsie**

Der Embryologe entnimmt mittels Biopsie einige Zellen des Embryos.

### **PGT-M**

Das Genetiklabor führt an jeder Biopsie den Gentest durch.

### **Embryotransfer**

Ein nicht betroffener Embryo wird in die Gebärmutter übertragen. Die anderen gesunden Embryos werden eingefroren.

## Welche Ergebnisse können sich aus der Analyse ergeben?

Nach der genetischen Analyse wird auf jede Blastozyste eines der folgenden Ergebnisse zutreffen:

- **Nicht mutiert oder gesunder Träger** Die Blastozyste weist nicht die familiäre(n) genetische(n) Variante(n) auf, folglich ist das Kind, das sich potenziell aus diesem Embryo entwickeln wird, nicht von der familiären genetischen Krankheit betroffen. Diese Blastozysten können mit einem wesentlich geringeren Risiko für das ungeborene Kind transferiert werden. Bei rezessiven Erkrankungen bzw. Erkrankungen mit X-chromosomalem Erbgang (X-Linked) kann der Embryo ein gesunder Träger der genetischen Erkrankung sein. In den Schweizer Empfehlungen wird NICHT unterschieden zwischen gesunden Embryonen, die nicht Träger des Merkmals sind und solchen, die Träger des Merkmals sind. Hiervon sind nur wenige Ausnahmen möglich.
- **Mutiert** Die Blastozyste weist die familiäre(n) Variante(n) auf, folglich ist das Kind, das sich potenziell aus diesem Embryo entwickeln wird, von der familiären genetischen Krankheit betroffen. In diesem Fall wird die Blastozyste **nicht übertragen**.
- **Unbestimmtes Ergebnis** Aufgrund eines technischen Problems während der Biopsie oder während der genetischen Analyse kann kein Ergebnis geliefert werden. Nach Absprache mit dem Embryologen kann festgelegt werden, ob eine zweite Biopsie möglich ist.

## Unser PGT Labor

- Das Labor ist gemäss der Norm ISO 17025:2018 akkreditiert
- Es ist im Besitz der Eidgenössischen Zulassung für die Durchführung jeder Art von Präimplantationsanalyse
- Sämtliche Analysen werden jährlich durch externe Qualitätskontrollen überprüft
- Die Protokolle und Befunde werden regelmässig entsprechend den fachlichen Richtlinien überprüft
- Es führt die PGT-M für fast alle monogenetischen Erkrankungen durch
- Es führt die PGT-M auch für de novo monogenetische Krankheiten durch
- Das gesamte Verfahren (genetische Beratung, IVF, genetische Analyse des Embryos) wird vollständig in der Schweiz nach Schweizer Vorschriften durchgeführt.

**Das Labor bietet auf Anfrage eine genetische Beratung durch einen unserer Experten (Mediziner mit Fachrichtung Genetik und/oder Biologe FAMH mit Spezialisierung auf medizinische Genetik) in italienischer, französischer, deutscher und englischer Sprache an.**





## Kontakt Daten für Informationen:

### **MEDISYN SA**

Abteilung für Genetik

Via Pianon 7

6934 Bioggio

Telefon +41 58 400 15 10

genetics.ch@medisyn.ch



**MEDISYN**

### **MEDISYN SA**

Sternmatt 6

6010 Kriens

[www.medisyn.ch](http://www.medisyn.ch)

© 2024 MEDISYN SA. Alle Rechte vorbehalten. Für Versehen, Fehler oder ungenaue Preisangaben wird im gesetzlich zulässigen Umfang jegliche Haftung abgelehnt. Die Texte, Bilder und Inhalte unterliegen dem Copyright von MEDISYN SA.

Ausgabe 01/2021