



MEDISYN



## **PGT-SR**

Präimplantationsdiagnostik  
für strukturelle  
Chromosomenaberration



## Unfruchtbarkeit und die PGT-SR

In manchen Fällen kann Unfruchtbarkeit oder wiederholtes Auftreten spontaner Fehlgeburten durch anormale Chromosomen verursacht werden. Diese Anomalien können anhand der Analyse des **Karyotyps** entdeckt werden, d.h. durch Analyse der Anzahl und Struktur der Chromosomen bei beiden Partnern.

Ein Beispiel für eine Chromosomenanomalie, die bei Patienten mit Unfruchtbarkeitsproblemen festgestellt werden kann, ist die **balancierte Translokation**, bei der zwei Chromosomen einen Abschnitt untereinander ausgetauscht haben, ohne jedoch genetisches Material zu verlieren. Diese Art von Anomalie ist ein Beispiel für eine **strukturelle Chromosomenaberration**.

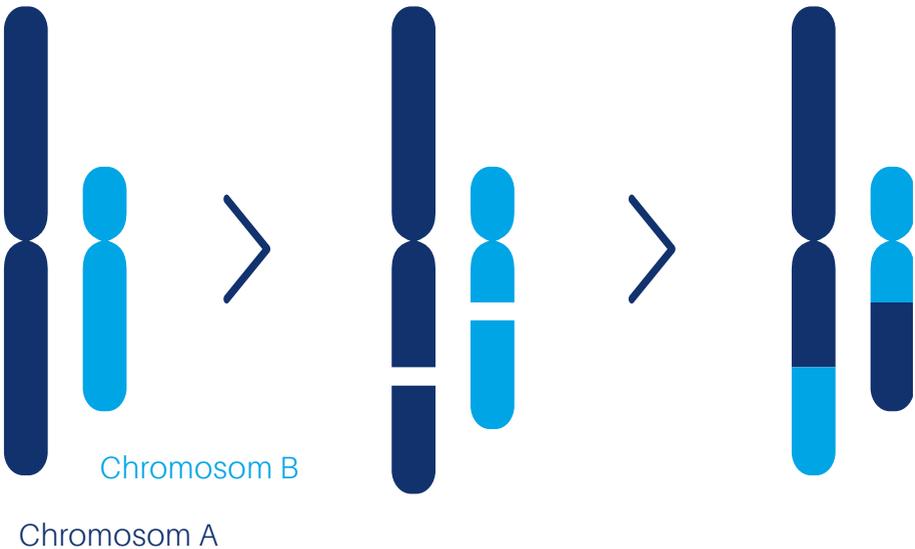


Abb. 1a: Balancierte Translokation

Chromosomenaberrationen können **balanciert** sein, d.h. ohne Änderung der Menge des genetischen Materials, oder **unbalanciert**, d. h. mit zusätzlichem oder verlorenem genetischem Material.

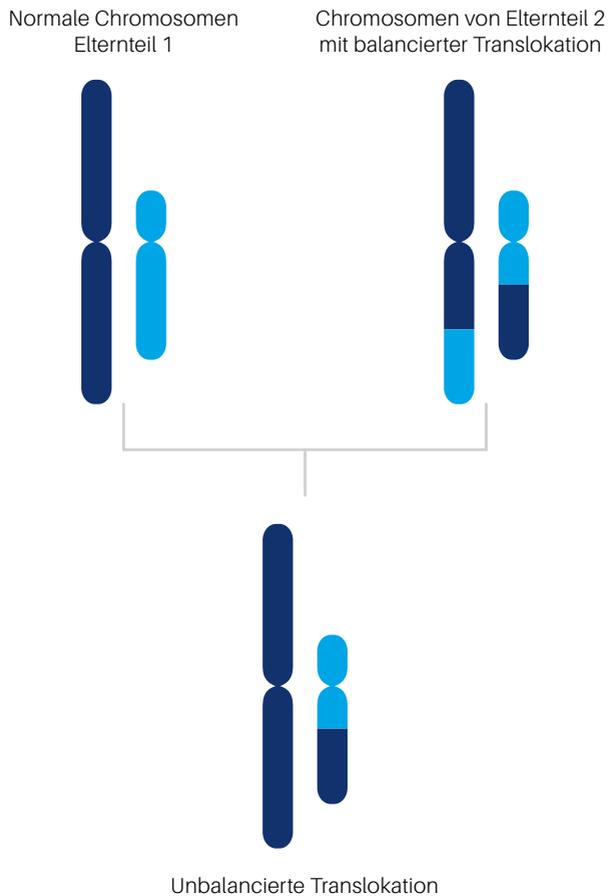


Abb. 1b: Unbalancierte Translokation

Balancierte Translokationen kommen in der Allgemeinbevölkerung mit einer Häufigkeit von etwa 1 zu 1000 vor, und in den allermeisten Fällen haben diese Translokationen keinen Einfluss auf den Phänotyp des Trägers. Die Träger dieser Translokationen sind jedoch eher Unfruchtbarkeitsproblemen ausgesetzt, die durch die **unausgeglichene Trennung** (unsymmetrische Teilung der Chromosomen) des genetischen Materials in den Gameten (Eizellen und Spermatozoen) verursacht werden, was dann zur Bildung eines Embryos mit einem unbalancierten Chromosomensatz führt. Embryonen mit dieser Art von Chromosomenanomalie sind meist sehr frühe spontane Fehlgeburten. Eine Schwangerschaft mit einem «unbalancierten Embryo» kann in manchen Fällen auch bis zur Entbindung dauern. In diesem Fall wird das Kind an einer schweren Pathologie mit intellektuellem Defizit leiden.

**Bei Paaren mit Unfruchtbarkeitsproblemen liegt die Häufigkeit dieser strukturellen Anomalien bei etwa 5%.**

## Wem wird eine PGT-SR vorgeschlagen?

**Das Ziel der PGT-SR ist die Auswahl von Embryonen mit einer normalen (oder balancierten) Chromosomensatz bei Paaren, bei denen das Risiko der Übertragung einer strukturellen Chromosomenanomalie besteht.**

Wenn festgestellt werden konnte, dass einer der beiden Partner Träger einer balancierten chromosomalen Translokation ist, kann eine PGT-SR zu empfehlen sein.

Bei der PGT-SR werden einige Zellen der Embryonen untersucht, um:

- wiederholte (habituelle) Fehlgeburten bei dem Paar zu verhindern
- die Zeit, die benötigt wird, um eine evolutive Schwangerschaft zu erreichen, erheblich zu verringern
- das Risiko, nach einem invasiven vorgeburtlichen Test eine Schwangerschaft zwischen der 11. und 16. Schwangerschaftswoche beenden zu müssen, deutlich zu verringern
- das Risiko einer Chromosomenanomalie beim Fötus erheblich zu verringern.

## Wie funktioniert die PGT-SR?

Paare, die eine Präimplantationsdiagnose wünschen, müssen einen Zyklus assistierter Reproduktion durchlaufen. Dies ist notwendig, damit die Embryologen und Genetiker den Embryo auswählen können, der nach der genetischen Analyse in den Mutterleib transferiert werden soll.

## Welche Zellen werden analysiert?

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

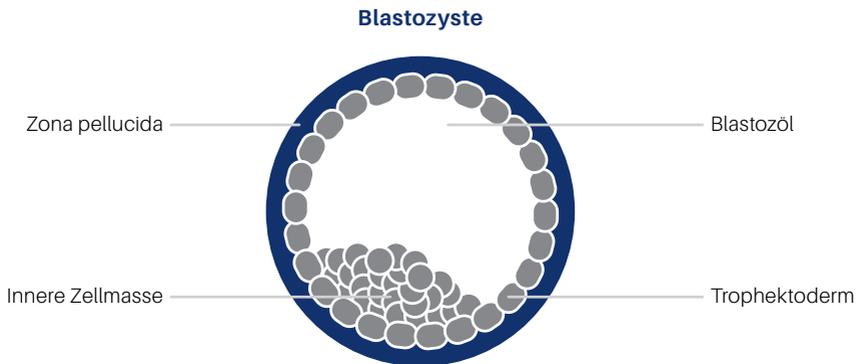


Abb. 2: Die Blastozyste

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
- Dort wird es von einem Reproduktionsgynäkologen und gegebenenfalls einem Genetiker beraten
- Alle Umstände der IVF-Behandlung und der genetischen Analyse werden ausführlich erklärt
- 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 ein Kulturmedium 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 alle Blastozysten eingefroren
- Sobald die Blastozyste anhand des genetischen Testergebnisses ausgewählt wurde, wird sie aufgetaut und im folgenden Monat in den Mutterleib übertragen. Dieser medizinische Eingriff wird als **Transfer** bezeichnet.

### IVF

Die In-vitro-Fertilisation wird durchgeführt und die entstandenen Embryonen werden inkubiert.



### Embryonenbiopsie

Ein Embryologe entnimmt jedem Embryo vorsichtig eine kleine Zellprobe.



### Embryotransfer

Falls verfügbar, wird für den Transfer ein Embryo mit normalem Chromosomensatz ausgewählt. Zusätzliche euploide Embryonen können für eine zukünftige Verwendung eingefroren werden.



### PGT-SR

Die Proben werden an das PGT-Labor gesendet, die Tests werden durchgeführt und die Ergebnisse an das IVF-Zentrum weitergeleitet.



Abb. 3: Die einzelnen Schritte

## Der Gentest

Neue Technologien ermöglichen es, die meisten unbalancierten Chromosomen-aberrationen sehr genau und zuverlässig zu analysieren. Die verwendete Technik nennt sich **Next Generation Sequencing (NGS)** und ermöglicht die Amplifikation und die Analyse des gesamten menschlichen Genoms.

### Was wird analysiert?

Im Rahmen einer PGT-SR, die in erster Linie darauf abzielt, das Vorhandensein einer bestimmten strukturellen Translokation festzustellen, konzentriert sich die Analyse zunächst darauf, jene Embryonen auszumachen, bei denen eine Anomalie der Anzahl der Kopien der von der Translokation betroffenen Regionen vorliegt.

Der Prozentsatz der Embryonen mit chromosomalen Translokationen variiert stark je nach der bei dem Patienten vorliegenden Translokation: Abhängig von der Umlagerung werden 20% bis 80% Embryonen mit unausgeglichene Chromosomenveränderungen gefunden.

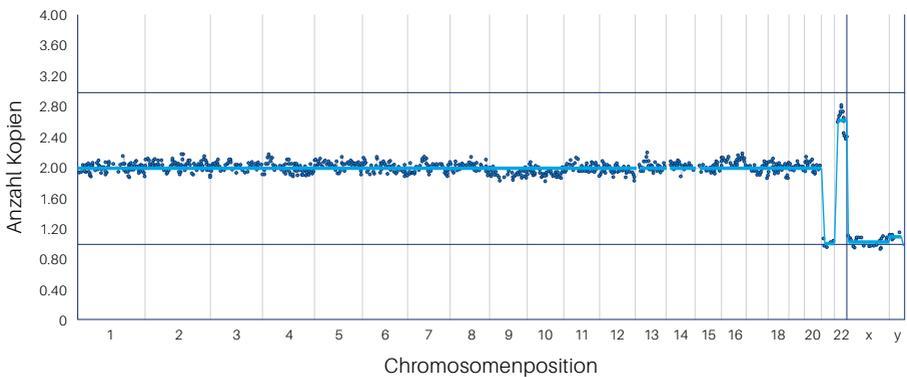


Abb. 4: Ergebnis der NGS-Technik bei einer Blastozyste, mit Deletion eines Stücks des Chromosoms 11 sowie einer Trisomie des Chromosoms 22.

Mithilfe der verwendeten Technik kann gegebenenfalls auch eine numerische Anomalie (Aneuploidie) anderer Chromosomen festgestellt werden. Die chromosomale Aneuploidie ist ein Phänomen, das zufallsbedingt während der Reifung der Eizellen und, in geringerem Masse, der Spermatozoen auftritt. Das Vorliegen einer chromosomalen Aneuploidie hängt eng mit dem Alter der Mutter zusammen: Nach dem 36. Lebensjahr sind Frauen diesem Risiko stärker als in jüngeren Jahren ausgesetzt. Dies ist der Grund, weshalb die Wahrscheinlichkeit, ein Kind mit Down-Syndrom (Trisomie des Chromosoms 21) zu bekommen, mit zunehmendem Alter der Mutter grösser wird.

Die Technik zur Erkennung chromosomaler Aneuploidien der Blastozysten wird als Präimplantationsdiagnostik für Aneuploidien (PGT-A)<sup>1</sup> bezeichnet.

Abb. 4 stellt ein Ergebnis dar, bei dem sowohl ein an einer Translokation beteiligtes Chromosomenfragment (Chromosom 11) als auch die zufällige Aneuploidie eines kompletten Chromosoms (Chromosom 22) mit derselben Technik bestimmt werden.

**Bei der vorgeschlagenen Analyse können sowohl die PGT-SR als auch die PGT-A ausgeführt werden. Dadurch wird nicht nur das Risiko der Übertragung der unbalancierten Translokation vermieden, sondern auch das Risiko einer zufälligen (z.B. altersbedingten) Aneuploidie reduziert.**

<sup>1</sup>Siehe die Broschüre zur PGT-A.

## Welche Ergebnisse können sich aus der Analyse ergeben?

Im Anschluss an die genetische Analyse wird auf jede Blastozyste eines der folgenden Ergebnisse zutreffen:

- **Euploid** Die Blastozyste hat einen normalen, also ausgeglichenen Chromosomensatz, d. h. ohne fehlendes oder zusätzliches genetisches Material. Mit der PGT-SR ist es nicht möglich, zwischen Blastozysten mit normalem Aufbau und solchen mit der in der Familie vorhandenen strukturellen Translokation zu unterscheiden. Diese Blastozysten können mit einem wesentlich geringeren Risiko für eine spontane Fehlgeburt implantiert werden.
- **Aneuploid** Die Blastozyste hat KEINEN normalen oder ausgeglichenen Chromosomensatz, jedoch wird genetisches Material entweder fehlen oder zusätzlich vorliegen. Die Ursache kann eine unausgewogene Abtrennung einer oder beider der an der familiären Translokation beteiligten Teile oder eine zahlenmässige Anomalie eines anderen Chromosoms sein. In diesem Fall wird die Blastozyste nicht übertragen.
- **Mosaik<sup>1</sup>** Bei einem oder mehreren Chromosomen liegt in einigen, aber nicht allen Zellen der TE-Biopsie eine Aneuploidie vor. Dieses Phänomen wird als Mosaik bezeichnet. Die Mosaikbildung eines Chromosoms ist nicht an das Vorhandensein einer familiären strukturellen Umlagerung gebunden. In einigen Fällen kann eine Mosaik-Blastozyste mit einem wesentlich verringerten Risiko, auch in der inneren Masse vorhanden zu sein, die den Fötus bildet, transferiert werden. Der Transfer kann nur nach genetischer Beratung durch einen Spezialisten erfolgen.
- **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 festgestellt werden, ob eine zweite Biopsie möglich ist.

<sup>1</sup>Siehe die Broschüre zur PGT-A.

## 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
- 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