

PRAEIMPLANTATIÓS GENETIKAI DIAGNOSZTIKA

A HUMÁN REPRODUKCIÓS BIZOTTSÁG ÁLLÁSFOGLALÁSA

(Elfogadva a HRB 2008. november 17-i ülésén)

I. A PGD MEGHATÁROZÁSA

A praenatalis diagnosztika alkalmazásával lehetővé vált, hogy azoknál a szülőknél, akiknél a gyermekvállalás során magas a genetikai kockázat, megelőzhető legyen a beteg utód születése. A praeimplantációs genetikai diagnosztika (PGD) a praenatalis diagnosztika legkorábbi formája, a beágyazódás előtti preembrió (előébrény) genetikai vizsgálatát jelenti, amire a megtermékenyüléstől a blastocysta (hólyagsíra) állapot eléréséig van lehetőség.

A módszer alkalmazása a jelenleg általánosan elfogadott álláspont szerint azon házaspárok esetében merül fel, akik utódainál monogénesen öröklődő betegség, illetve kiegyensúlyozatlan strukturális kromoszóma rendellenesség fokozott kockázata áll fenn, és akik spontán fogant terhesség esetében, praenatalis diagnosztikával igazolt beteg magzat esetén, a terhességmegszakítás gondolatát vallási, erkölcsi vagy egyéb ok miatt nem tudják elfogadni.

Az eljárás során a szervezeten kívül megtermékenyítés útján a petesejtből, vagy az abból fejlődő preembrióból, mikromanipulátor segítségével az egyik, vagy mindkét sarkitettet, vagy a későbbi osztódás során néhány sejtet eltávolítunk úgy, hogy eközben a petesejt vagy a preembrió életképessége nem károsodik. Az eltávolított sarkitetekből vagy embrionális sejtekből molekuláris genetikai / molekuláris cytogenetikai vizsgálattal megállapítható, hogy mely előébrények érintettek egy adott genetikai betegségben. A vizsgálat eredménye alapján lehetőség nyílik arra, hogy a vizsgált tulajdonság szempontjából egészséges preembriót ültessük be az anya méhében, a betegséget hordozó preembriók pedig megsemmisítésre kerülnek. A PGD megvalósulásához az *in vitro* fertilizáció területén alkalmazott mikromanipuláció, illetve a molekuláris genetikai vizsgálatok fejlődése teremtette meg a lehetőséget.

1. A beágyazódás előtti genetikai vizsgálatok csoportosítása azok javallata alapján

Az ivarsejteken és beágyazódás előtti preembriókon elvégezhető genetikai vizsgálatoknak számos formája létezik, amelyek között célszerű –azok indikációja alapján– az alábbiak szerint különbséget tenni:

a. Praeimplantációs genetikai diagnosztika (PGD)

A PGD eljárás azon betegeknél kerülhet alkalmazásra, akiknél magas kockázat áll fenn arra, hogy születendő gyermeküknek olyan genetikai rendellenességet örökítsenek át, amely jelentősen csökkenti a születendő gyermek életkilátásait vagy életminőségét (=magas kockázatú PGD). A PGD javallatát képező betegség lehet génmutáció (autoszomális recesszív, autoszomális domináns vagy X kromoszómához kötött) vagy kiegyensúlyozott strukturális kromoszóma rendellenesség következménye.

Az alkalmazás speciális területe a poligénesen meghatározott genetikai hajlam vizsgálatára végzett prediktív genetikai tesztelés. Így pl. Alzheimer betegség kockázata miatt ApoE genotipizálást végeztek, amely után az E4 allélt hordozó preembriók nem kerültek beültetésre. Hasonlóképpen végeztek vizsgálatokat haemochromatosis és örökletes emlőrák (BRCA I, II; Brest cancer type I, II) géneinek prediktív diagnosztikája céljából. A módszer etikai szempontból vitatható, ezért széleskörű alkalmazása nem javasolt.

b. Praeimplantációs genetikai szűrés (PGS)

PGS eljárásról (=alacsony kockázatú PGD) akkor beszélünk, ha az eljárást kérő házaspárnál nem igazolható a PGD eljárásnál korábban említett, az életkilátást vagy életminőséget jelentősen csökkentő örökletes betegség előfordulásának magas kockázata. A vizsgálni (szűrni) kívánt rendellenesség előfordulásának valószínűsége alacsony, általában nem haladja meg az 1-2%-ot (pl. kromoszóma rendellenességek előfordulásának gyakorisága magas anyai életkor esetén). Javallata így az asszisztált reprodukciós kezelések hatékonyságának növeléseként jelölhető meg. A spontán fogant, illetve IVF módszerrel fogant preembriók jelentős hányada ugyanis aneuploidiát mutat. Ezen preembriók beültetése az IVF-ET kezelések során a beágyazódás elmaradásához, illetve spontán vetéléshez vezethet. Kísérletek folynak bizonyos betegcsoportok esetében (pl. magas anyai életkor, többszöri sikertelen IVF-ET kezelés) az IVF eljárással létrehozott preembriók rutinszerű aneuploidia-szűrésének bevezetésére, melynek remélt célja az IVF eljárás eredményességének javítása. Ennek során azok a praembriók, amelyekben aneuploidia mutatható ki, nem kerülnek beültetésre. A módszer hatékonysága jelenleg vizsgálati stádiumban van, meggyőző bizonyítékok hiányában széleskörű alkalmazása egyelőre nem ajánlott.

c. HLA-tipizálás

Vitatott, de technikailag kivitelezhető alkalmazási terület a csontvelőátültetésre váró beteg gyermek számára történő HLA-kompatibilis donor testvér biztosítása (HLA-tipizálás). Az eljárás során, a szervezeten kívül megtermékenyítés útján létrejött preembriók genetikai vizsgálatát követően azok kerülnek beültetésre, amelyek immunológiai tulajdonságai hasonlítanak a beteg gyermekéhez, így a születendő gyermek donorként szolgálhat (elsősorban haemopoetikus őssejtek tekintetében) a beteg gyermek gyógyításához. A módszer hatékonysága jelenleg vizsgálati stádiumban van, meggyőző bizonyítékok hiányában, valamint alkalmazásával szemben felmerülő etikai kifogások miatt klinikai alkalmazása egyelőre nem ajánlott.

2. A PGD (PGS) eljárások során vizsgálható minta

A PGD (PGS) eljárások során ivarsejtekből, megtermékenyült petesejtből és beágyazódás előtti preembrióból származó genetikai minta vizsgálatára nyílik lehetőség az alábbi csoportosítás szerint:

a. Ivarsejtek genetikai vizsgálata (praeconceptionális genetikai diagnosztika)

A praenatalis genetikai vizsgálatok legkorábbi formája, amely a megtermékenyítés előtti ivarsejtek genetikai vizsgálatát és a vizsgálati eredmény alapján történő szelekcióját jelenti.

- Hímivarsejtek genetikai vizsgálata

Kutatási eredmények alapján lehetőség van a hímivarsejtek genetikai vizsgálatára, valamint X és Y kromoszóma szerinti különválasztására. A módszer jelenleg kutatási stádiumban van. Klinikai gyakorlatban történő alkalmazása egyelőre nem ajánlott.

- Petesejtek genetikai vizsgálata

A petesejtek megtermékenyítés előtti genetikai vizsgálatára az első sarki test eltávolításával és genetikai vizsgálatával nyílik lehetőség. Mivel az eljárást általában a PGD más formáival együtt alkalmazzák (második sarki test vagy blastomera vizsgálata), ezért ezt a PGD egyéb módszereivel együtt tárgyaljuk.

b. Beágyazódás előtti preembriók genetikai vizsgálata

- Sarki test biopszia

Megtermékenyült petesejt (zygota) első és második sarki testének vizsgálata. Az első sarkitest biopsziájára a petesejtnyerés napján, a megtermékenyítésig van lehetőség. A második sarkitest biopsziája a megtermékenyítést követő 18-22 óra között végezhető. Ekkor az első és második sarkitest egyszerre is eltávolítható, azonban előfordulhat, hogy az első sarkitest ebben az időpontban már degenerálódott. A sarkitest biopszia eredményeiről csak korlátozottan állnak rendelkezésünkre adatok, a módszer alkalmazhatóságának azonban számos korlátja ismert, ezért rutinszerű alkalmazása nem javasolt.

- Blastomera biopszia

Az osztódó preembrió sejtjeinek a vizsgálata. A PGD eljárások során a leginkább ajánlott módszer, amely az osztódó, 4-10 sejttes állapotú preembrió 1 vagy 2 sejtjének eltávolítását jelenti a megtermékenyítést követő 2. vagy 3. napon.

- Trophectoderma biopszia

Hólyagcsíra (blastocysta) fejlődési állapotú preembrió trophoctoderma sejtjeinek a vizsgálata. A megtermékenyítést követő 5. vagy 6. napon végezhető. A blasztociszta

stádiumú preembrió trophoctoderma sejtrétegéből történő mintavételt jelenti. A módszer előnye, hogy több sejt áll rendelkezésre a genetikai vizsgálathoz, azonban megbízhatóságáról csak korlátozottan állnak rendelkezésünkre adatok, ezért rutinszerű alkalmazása nem javasolt.

II. A PGD MÓDSZEREI

1. Szervezeten kívüli megtermékenyítés

A vizsgálandó előébrények (preembriók) "létrehozása" hormonális petefészekstimulációt követően, ultrahang ellenőrzéssel végzett tüszőpunkcióval (petesejtnyeréssel) és szervezeten kívüli megtermékenyítéssel (in vitro fertilisatióval, IVF) történik.

2. A vizsgálandó minta gyűjtése:

A lehetséges mintavételi eljárások közül a PGD-vel foglalkozó laboratóriumokban leginkább a megtermékenyítést követő 2-3. napon végzett blastomera biopsia terjedt el, ezért a továbbiakban csak ennek az eljárásnak a módszereit ismertetjük. Az biopszia során a 4-10 sejtés előébrényből 1-2 sejtet (blastomerát) távolítunk el.

Mivel a PGD során alkalmazott genetikai vizsgálati módszerek rendkívül érzékenyek, a vizsgálandó minta nem tartalmazhat semmilyen egyéb, nem az előébrényből származó sejtet

(kontamináció), mert az megváltoztathatja a genetikai vizsgálat eredményét. Ezért a vizsgálatot megelőzően, főleg PCR módszer alkalmazása esetén, célszerű a petesejteket intracytoplasmaticus spermium injectioval (ICSI) megtermékenyíteni, így elkerülhető, hogy az esetleg a preembrióhoz tapadó hímivarsejtek bekerüljenek a genetikai vizsgálatra szánt mintába, meghamisítva ezzel annak eredményét. Gondot kell fordítani arra, hogy a megtermékenyítést megelőzően a petesejtet körülvevő cumulus sejteket maradéktalanul eltávolítsuk a zona pellucidáról.

A biopsziát mikromanipulátorral felszerelt mikroszkóp segítségével végezzük. A beavatkozás első lépéseként az előébrényt a mikromanipulátor tartókapillárisa segítségével rögzítjük. Ezt követi az előébrény külső burka, a zona pellucida megnyitása. Erre többféle technikai lehetőség van. A mechanikai úton végzett zona megnyitás a legkevésbé elterjedt módszer. Ekkor a petesejt burkán egy vékony, hegyes üvegapilláris segítségével ejtünk metszést úgy, hogy azon az előébrény egy-két sejtjét ki tudjuk emelni. A kémia úton végzett zona megnyitás során egy vékony üvegapillárisal kis mennyiségű savas oldatot fecskendezünk az előébrény burkára, amely egy kis területen feloldja annak anyagát. Ezenkívül lézersugár segítségével is lehetőség van arra, hogy a blastomerák kiemeléséhez megfelelő méretű nyílást készítsünk az előébrény külső burkán.

Ezt követően a sejtek átmérőjénél valamivel kisebb biopszia pipettával a zona pellucidán készített nyíláson keresztül megközelítjük a kiválasztott blastomerát. Óvatosan, a sejhártya sérülését elkerülve, a pipettába szívjuk, majd kihúzzuk a zona pellucida nyílásán keresztül. A legalább 6 sejtet tartalmazó preembriókból ezt követően egy második blastomera kiemelését is elvégezhetjük.

A biopsziát követően a blastomerákat tiszta tápoldatban megmossuk, hogy elkerüljük a preembrióról esetleg átkerülő spermium vagy granulosa sejt továbbvitelét, amely kontaminációt okozva meghamisítaná a genetikai vizsgálat eredményét. A biopsziát követően a vizsgálandó mintát a genetikai vizsgálatnak megfelelő módon tároljuk, és a molekuláris genetikai laboratóriumba szállítjuk.

3. Genetikai vizsgálat

A molekuláris genetikai vizsgálat során a kivett sejt örökítő anyagát, a DNS-t vizsgáljuk és megállapítjuk, hogy a létrejött preembriók közül melyik hordozhatja a házaspárt érintő örökletes betegséget okozó genetikai hibát. A praeimplantációs diagnosztika során a preembriókból eltávolított blasztomérákat általában PCR (polymerase láncreakció), vagy FISH (fluorescens in situ hybridisatio) módszerrel vizsgálják. A FISH-módszer elsősorban nemmeghatározásra és aneuploidiák vizsgálatára alkalmazható, a PCR módszer monogénesen öröklődő betegségek kimutatására, a nem meghatározására, továbbá genetikai hajlamot meghatározó polimorfizmusok vizsgálatára alkalmazható. A későbbiekben várható a real-time PCR, a minisequencing, a microarray és a CGH (comparative genomic hybridisation) bevezetése és szélesebb körben történő elterjedése a PGD vizsgálatok területén.

4. Embrióbeültetés

Beültetésre csak a kérdéses genetikai rendellenességtől mentes előébrények kerülnek, míg a genetikai vizsgálat alapján rendellenesnek ítélt előébrények sorsáról a pár rendelkezik a beleegyező nyilatkozatban foglaltaknak megfelelően.

III. A PGD HELYZETE A VILÁGON

2005. év végéig Európában közel 16000 vizsgálatot végeztek. Az embriótranszferre vonatkoztatott terhességi arány 25% körül volt, a téves diagnózis aránya a nemzetközi adatok alapján 2-3%. Az eljárást a világ számos országában alkalmazzák, és a PGD végzésének körülményeit a legtöbb országban törvények szabályozzák. Egy, az IFFS (International Federation of Fertility Societies) által összeállított nemzetközi felmérés részletes kimutatása alapján a világ 30 országában törvény, vagy etikai irányelv engedélyezi, 3 országban tiltja és további 11 országban pedig semmilyen törvény vagy etikai irányelv nem szabályozza a PGD végzését.

Magyarországon eddig nemhez kötötten öröklődő betegségek és cysticus fibrosis esetén történtek beavatkozások, és az első sikeres kezelésről és szülésről 2002-ben számoltak be. Az elmúlt években több IVF központ is érdeklődést mutatott a PGD gyakorlati alkalmazásával kapcsolatban.

Az alábbi táblázat összefoglalja azokat a legfontosabb genetikai kórképeket, amelyekben eddig sikeres praeimplantációs genetikai vizsgálatot végeztek a világon.

Autoszomális domináns öröklődésű betegségek (beteg utód kockázata 50%)
<p>Marfan syndroma (kötőszöveti rendellenesség)</p> <p>Huntington betegség (40 éves kor után jelentkező gyors szellemi és testi leépülés)</p> <p>Dystrophia myotonica (korai gyermekkorban halálos izomgyengeség)</p> <p>Familiáris adenomatosus colon polyposis (vastagbélrák)</p> <p>Retinitis pigmentosa domináns változata (vaktságot okozó retinadegeneráció)</p>
Autoszomális recesszív öröklődésű betegségek (beteg utód kockázata 25%)
<p>Cisztás fibrózis (elsősorban a tüdőt érintő gyakran fatális megbetegedés)</p> <p>Tay-Sachs betegség (súlyos szellemi fogyatékossgal járó anyagcserebetegség)</p> <p>β-thalassemia (a vérszegénység egyik súlyos formája)</p> <p>Phenylketonuria (mentális károsodással járó anyagcserebetegség)</p> <p>Sarlósejtes vérszegénység (a vörösvérsejtek rendellenessége)</p> <p>Spinalis muscularis atrophia (korai gyermekkorban halálos izomsorvadás)</p> <p>α-1-antitripszin hiány (tüdő és májérintettséget okozó betegség)</p> <p>Alport syndroma recesszív változata (veseelégtelenséget okozó betegség)</p>
X-kromoszómához kötött rendellenességek (fiú utód kockázata 50%)
<p>Valamennyi X-hez kötött recesszív öröklődésű betegségnél végezhető nemmeghatározás</p> <p>HPRT-deffektus (hypoxantin-guanin foszforibozyltransferáz hiány)</p> <p>Duchenne muscularis dystrophia (gyermekkorban halálos izomsorvadás)</p> <p>Lesch-Nyhan syndroma (halálos kimenetelű anyagcserebetegség)</p> <p>Haemophilia A és B (vérzékenység)</p> <p>Congenitalis adrenalis hyperplasia ritka formája (leánymagzatokban intersexualitást okozó betegség)</p> <p>Fragilis X syndroma (szellemi fogyatékossg)</p> <p>Súlyos kombinált immunhiányos betegség (SCID)</p>
Kromoszóma rendellenességek
<p>Számbeli kromoszóma rendellenességek</p> <p>Strukturális kromoszóma rendellenességek</p>

IV. ETIKAI KÉRDÉSEK A PGD-VEL KAPCSOLATBAN

Az eljárás alkalmazása számos etikai kérdést is felvet. Ezek elsősorban a betegséget hordozó, és így beültetésre nem kerülő előébrények megsemmisítése miatt merülnek fel. Így a PGD alkalmazása feltételezi, hogy etikai szempontból különbséget teszünk a betegséget hordozó és méhen belül fejlődő, valamint az IVF kezelés útján létrehozott, a betegségben szintén érintett és ezért beültetésre nem kerülő előébrények megsemmisítése között.

A másik etikai problémát az okozza, hogy praeimplantációs genetikai vizsgálat nem csak a születendő gyermek életminőségét súlyosan befolyásoló örökletes betegségek esetén végezhető el, hanem, a módszer alkalmazásának nem megfelelő szabályozása és ellenőrzése esetén, alkalmas lehet arra is, hogy a szülők által preferált tulajdonságú gyermekek születéséhez segítsen hozzá (PGD nem orvosi javallatra történő alkalmazása.)

A PGD egyik speciális formája, a HLA-tipizálás esetében etikai problémaként merül fel az is, hogy a eljárás célja ebben az esetben nem egy egészséges gyermek születése, hanem a születendő gyermek csak eszköz egy másik, beteg gyermek meggyógyításához.

V. A PGD MAGYARORSZÁGON TÖRTÉNŐ ALKALMAZÁSÁNAK MINIMUMFELTÉTELEI

Összeállítva az ESHRE PGD consortium „Best Practice guidelines for Clinical Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) and Preimplantation Genetic Screening (PGS)” alapján.

1. PGD beavatkozások végzésének szervezeti feltételei

A PGD eljárások végzéséhez minden esetben olyan, a PGD eljárás végzése céljából létrejött interdiszciplináris együttműködés létrehozása szükséges mely az alábbi egységek munkáját fogja össze:

- klinikai genetikai egység (genetikai tanácsadás),
- asszisztált reprodukciós egység és
- a magyarországi populációban leggyakrabban előforduló betegségek esetében az egy sejt alapján történő genetikai vizsgálat elvégzésére képes genetikai diagnosztikai egység (genetikai laboratórium).

A kezelések végzésében közreműködő e három részleg között írásos megegyezés szükséges, amely részletesen tartalmazza a kivizsgálás, betegtájékoztató és a kezelés protokollját valamint azt, hogy a három részleg közül melyik részleg a kezelés vezető szakmai felelőse. Biztosítani kell a fenti három egység közti megfelelő kommunikációt.

A petesejtből illetve az embrióból a PGD céljából történő mintavétel kizárólag az asszisztált reprodukciós egységben történhet. Transzport PGD során az asszisztált reprodukciós egység és a genetikai laboratórium egymástól távol, más intézményben található, így a petesejtből, embrióból származó, genetikai vizsgálat céljából vett mintát az embriológiai laboratóriumból a genetikai laboratóriumba kell szállítani.

A PGD eljárások végzésében az alábbi feltételeknek megfelelő intézetek vehetnek részt:

a. Genetikai tanácsadás

A vizsgálat elvégzésének javallatát működési engedéllyel rendelkező genetikai tanácsadó központban humángenetikus, vagy klinikai genetikus szakorvos állítsa fel. A genetikai tanácsadás a genetikai törvényben meghatározott elvek alapján történik.

b. Asszisztált reprodukciós intézet

PGD eljárás részét képező, genetikai célú mintavétellel kiegészített in vitro fertilizációt és embriótranszfert olyan asszisztált reprodukciós intézet végezhet, amely megfelel „A reprodukciós eljárásra, illetve az ivarsejtek és a preembriók fagyasztva tárolására vonatkozó szakmai minimumfeltételek”-nek⁵

c. Genetikai diagnosztikai laboratórium

A PGD eljárások során elvégzendő molekuláris genetikai vagy citogenetikai vizsgálatokat megfelelően felszerelt, megfelelő szakmai irányítás alatt álló egy sejt genetikai vizsgálatára felkészült laboratóriumban végezhető el. A genetikai diagnosztikai laboratóriumokra vonatkozó minimumfeltételeket az Egészségügyi Minisztérium vonatkozó rendelete határozza meg.

2. Betegtájékoztató, beleegyező nyilatkozatok

a. Általános irányelvek

A PGD eljárásban részt vevő párt megfelelő módon, szóban és írásban is tájékoztatni kell a kezelés valamennyi lépéséről, a genetikai adatok gyűjtésének illetve rögzítésének módjáról, az asszisztált reprodukciós és genetikai diagnosztikai eljárásokról.

A tájékoztatást az adott területen szakképesítéssel rendelkező szakorvos végezze a hatályos EüM rendeletek szerint.

A megfelelő tájékoztatást követően a PGD eljárás a pár férfi és nő tagja által is aláírt beleegyező nyilatkozat birtokában végezhető el.

b. Genetikai tanácsadással összefüggő tájékoztatás

A tanácsadást végző orvosnak a genetikai tanácsadás szakmai szabályainak megfelelően, részletesen tájékoztatnia kell a tanácskérő párt

- az őket érintő betegség továbbörökítésének az esélyéről,
- a betegség következményeiről,
- beteg gyermek születésének elkerülése érdekében alkalmazható egyéb módszerekről (prenatális diagnosztika)
- az adott betegség PGD keretében történő vizsgálhatóságának lehetőségéről
- Az IVF kezelés során létrejött embriókban a vizsgált betegség előfordulásának várható gyakoriságáról

c. A PGD eljárással összefüggő tájékoztatás

Az asszisztált reprodukciós beavatkozást végző orvosnak az egyéb, nem PGD céljából végzett IVF-ET kezelésekhez hasonlóan kell tájékoztatni a beteget a kezelés folyamatáról, várható eredményességéről, valamennyi kockázatáról, és esetleges következményeiről.

A PGD eljárás kapcsán külön ki kell térni az alábbiakra:

- nem mindegyik embrió alkalmas a genetikai célú mintavételre
- a mintavétel során némelyik embrió megsemmisülhet
- előfordulhat, hogy némelyik embrió esetében nem ad megbízható eredményt a genetikai vizsgálat
- előfordulhat, hogy valamennyi embrió hordozza a vizsgált betegséget
- a kezelés eredményessége elmarad a PGD nélkül végzett IVF-ET kezelések eredményességétől
- fennáll a téves diagnózis lehetősége.

3. PGD eljárás genetikai javallatai

Egységes szakmai-etikai állásfoglalás szükséges a PGD útján vizsgálható betegségek köréről.

a. PGD eljárás alkalmazása

PGD eljárásban azon párok részesülhetnek:

- akiknél az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvény ide vonatkozó 167. §-a alapján asszisztált reprodukciós beavatkozás végezhető
- akiknél magas (>10%) genetikai kockázat áll fenn egy adott, az életminőséget jelentősen befolyásoló monogénes betegség továbbörökítésére, vagy
- a szülők valamelyikében igazolt kiegyensúlyozott szülői kromoszóma rendellenesség áll fenn,

- azon pároknál akiknél a vizsgálandó betegség biztosan nagy valószínűséggel igazolt és esetükben a vizsgálandó betegség kimutatására megbízható diagnosztikai módszer áll rendelkezésre

Az egy sejten történő molekuláris genetikai módszerek beállítása és ellenőrzése egy újabb betegség vizsgálatára hosszas előkészületeket tesz szükségessé, amely limitálja az egy laboratóriumban vizsgálható betegségek számát. Ajánlott a módszert olyan megbetegedésekben alkalmazni, amelyek viszonylag gyakran fordulnak elő a magyar populációban. Ilyen szempontból jelenleg elsősorban az alábbi betegségek vizsgálata jön szóba. (Az alábbiakban felsorolásra nem került, egyéb esetekben a három egység -genetikai tanácsadás, asszisztált reprodukciós egység, genetikai laboratórium- konszenzusa dönt.)

- Monogénesen öröklődő betegségek:
 - o X kromoszómához kötött öröklődő recesszív megbetegedések esetén nemmeghatározás
 - o Duchenne muscularis dystrophia ismert deletioja
 - o Cysticus fibrosis delta-F 508 mutáció
 - o Spinalis muscularis atrophia
 - o Dystrophia myotonica
 - o Huntington chorea
- Kromoszóma rendellenességek
 - o kiegyensúlyozott transzlokáció vagy egyéb strukturális aberráció a pár valamelyikében

b. PGS eljárás alkalmazása

Alacsony kockázatú betegcsoportban végzett aneuploidia szűrés csak korlátozott javallattal (magas anyai életkor, többszöri eredménytelen IVF kezelés után) fogadható el, akiknél az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvény ide vonatkozó 167. §-a alapján asszisztált reprodukciós beavatkozás végezhető. Ugyanez vonatkozik a poligénesen meghatározott hajlam prediktív genetikai tesztelésére is.

c. HLA-tipizálás alkalmazása

A módszer hatékonysága jelenleg vizsgálati stádiumban van, meggyőző bizonyítékok hiányában, valamint alkalmazásával szemben felmerülő etikai kifogások miatt, klinikai alkalmazása nem elfogadható.

d. Nem orvosi javallat alapján történő alkalmazás

A PGD kezelés nem végezhető genetikai javallat nélkül, a szülők kérésének megfelelő nemű, vagy egyéb kiválasztott tulajdonságú gyermek létrehozása céljából.

4. Asszisztált reprodukciós kezelés

PGD céljából végzett IVF-ET kezelések általános irányelvei megegyeznek az egyéb, meddőség kezelése céljából végzett IVF-ET kezelésekkel.

5. In vitro fertilizáció és embriótenyésztés

A genetikai mintavétel időpontjáig a PGD céljából végzett IVF kezelések általános irányelvei megegyeznek az egyéb, meddőség kezelése céljából végzett IVF kezelésekkel.

A biopsziát követően a petesejteket, embriókat egyedileg azonosítható módon, egymástól elkülönítve kell tartani és biztosítani, hogy a genetikai vizsgálat eredménye a megfelelő embrióhoz hozzárendelhető legyen.

6. Genetikai célú mintavétel

a. Genetikai célú mintavételre különböző fejlődési állapotokban

- Sarkitest biopszia (petesejten vagy zigótán végezhető)
- Blasztomera biopszia (a korai osztódás állapotában végezhető)
- Trophoctoderma biopszia (blasztociszta állapotban végezhető)

b. A biopszia személyi feltételei

Genetikai célú mintavételt megfelelően felkészült embriológus végezhet, aki a folyamat valamennyi lépését kellően begyakorolta, és rutinszerűen el tudja végezni.

7. Genetikai vizsgálatok végzése

A PGD céljából egyetlen sejtből végzett molekuláris genetikai vagy citogenetikai vizsgálatokat végző laboratóriumok működésének minimumfeltételeit és az alkalmazható módszereket a vonatkozó EüM rendelet határozza meg. A vizsgálat minden lépéséről írásos protokollt kell készíteni.

8. Embrióbeültetés

A PGD eljárás során végzett embriótranszfer általános irányelvei megegyeznek a meddő betegek kezelése során alkalmazott IVF-ET módszerekkel. Az embrióbeültetést ajánlott a genetikai vizsgálat időigényétől függően a megtermékenyítést követő 3–6. napon elvégezni. A beültethető embriók számát illetően az egyéb, nem PGD céljából végzett IVF-ET kezelésekre vonatkozó szabályozást kell figyelembe venni.

A beültetésre kerülő embriók kiválasztása során elsődleges szempont a genetikai vizsgálat eredménye, és csak másodlagos szempont lehet az embriók morfológiai minősége. A vizsgált tulajdonságra nézve heterozigóta vagy kiegyensúlyozott kromoszómarendellenességet hordozó embriók beültetése elfogadható, amennyiben a vizsgált betegség a hordozókban várhatóan nem manifesztálódik. A beültetésre alkalmas minőségű és a genetikai vizsgálat eredménye alapján beültethető, de beültetésre nem kerülő (számfeletti) és fagyasztásra alkalmas embriók kryokonzerválását a beteg kérésére el kell végezni.

9. PGD eljárás során fogant terhességek nyomonkövetése

A terhesgondozás során a PGD eljárásakor végzett genetikai vizsgálat eredményének megerősítésére ajánlott a prenatális genetikai diagnosztika valamely formáját elvégezni. Kívánatos a PGD után született gyermekek nyomonkövetése.

10. Dokumentáció

A PGD eljárás során részletes dokumentációt kell készíteni, amely kiterjed arra, hogy a PGD eljárásban résztvevő három egység (genetikai tanácsadás, asszisztált reprodukciós központ, molekuláris genetikai laboratórium) közül melyik a PGD eljárás végzésének szakmai felelőse, valamint az alábbiakra:

- a genetikai tanácsadás során végzett vizsgálatokra
- a reproduktív kórelőzményre a pár mindkét tagjánál
- a PGD eljárással kapcsolatos részletes betegtájékoztatóra és beleegyező nyilatkozatokra
- az IVF-ET kezelés körülményeinek dokumentálására
- a petesejtekből / embriókból történő mintavételre, a minták egyedi jelölésére és a genetikai laboratóriumba történő eljuttatására
- a genetikai vizsgálatok körülményeire és eredményére
- a PGD eljárás eredményeként létrejött terhesség nyomonkövetésére.

A PGD eljárások javallatáról, az elvégzett vizsgálatokról, azok eredményéről és kimeneteléről a hatályos adatvédelmi szabályok szerint a Humán Reprodukciós Bizottság felé jelentést kell tenni.

VI. IRODALOMJEGYZÉK

Goosens V., Harton G., Moutou C., Scriven P.N., Traeger-Synodinos J., Sermon K., Harper J.C.: ESHRE PGD Consortium data collection VIII: cycles from January to December 2005 with pregnancy follow-up to October 2006. Hum Reprod 2008; 23: 2629-2645.

Jones H.W., Cohen J., Cooke I., Kempers R.: IFFS Surveillancs 07. Fertil Steril 2007;87(S1):S47-S49.

Papp Z., Fancsovits P., Bán Z., Tóthné G.Zs., Urbancsek J.: Előébrény diagnosztikát követően fogant sikeres terhesség első hazai esete. Orv Hetil 2002;143:1881-2883.

The ESHRE Ethics Task Force, Shenfield F., Pennings G., Devroy P., Sureau C., Tarlatzis B., Cohen J.: Taskforce 5: preimplantation genetic diagnosis. Hum Reprod 2003;18:649-651.

Thornhill A.R., deDie-Smulders C.E., Geraedts J.P., Harper J.C., Harton L.G., Lavery S.A., Moutou C., Robinson M.D., Schmutzler A.G., Scriven P.N., Sermon K.D., Wilton L.: ESHRE PGD consortium „Best practice guidelines for clinical preimplantation genetic diagnosis (PGD) and preimplantation genetic screening (PGS)”. Hum Reprod 2005; 20: 35-48.

21/1998. NM rendelet 9/A. számú melléklete (24/2000 EüM rendelet 2. § (2))

2008. évi XXI.sz. törvény „A humángenetikai adatok védelméről, a humángenetikai vizsgálatok és kutatások, valamint a biobankok működésének szabályairól” (74/2008 Magyar Közlöny)