**Predimplantacijsko gensko testiranje**

Mlađe žene stvaraju 40% (40-60%) abnormalnih zametaka. Kromosomski poremećaji nastaju zbog pogrešaka mejotičkih dioba jajne stanice, ili zbog pogrešaka prvih mitoza u početnoj embriogenezi. Mejotičke pogreške rastu s starenjem žene, te je poslije 42. više od 80% oocita abnormalno. Učestalost pogrešaka mitoza (1-5 dana nakon oplodnje) neovisna je o dobi žene. Obiteljski rizici i vertikalni prijenos monogenskih poremećaja također je jedna od indikacija za testiranje. Monogenske bolesti (oko 6000 obiteljski nasljednih bolesti) su poremećaji 1 gena (npr. anemija srpastih stanica, cistična fibroza, Hantingtonova bolest, Duchenne mišićna distrofija, Friedrich ataksija, Hemofilija, Rett sindrome, spinalna mišićna distrofija i dr. ). te bolesti mogu biti autosomalne dominantne i recesivne (vezane na x-kromosom), o čemu ovisi stopa nasljednosti. Možer se otkriti više od 600 takvih nasljednosti.

**Predimplantacijsko genetsko testiranje (PGT) može se obaviti na:**

* oociti (polarno tijelo)
* D3 – embrio 3. dan razvoja (cleavage) – 1 blastomera
* D5 – blastocista ( analiza 6-10 stanica trofoektoderma)
* TE, ili rijetko embrionalna stanica – ICM).

Užu dijagnostičku mogućnost ima FISH metoda, dok su današnje metode (CGH, NGS) vrlo specifične i osjetljive u analizi svih kromosoma (22+ x i y).

Temeljno se koriste genetske pretrage koje bi trebale utvrditi euploidnost (normalnost) embrija prije ET, prije potencijalne implantacije. Napredna dijagnostika znatno je proširila naše mogućnosti, ali je ostvarila dileme za koje nemamo konsenzus.

Postoje 3 dijagnostičke mogućnosti koje su u uporabi:

* Predimplantacijsko gensko testiranje za aneuploidije **(PGT-A)** je glavna pretraga za analizu abnormalnosti cijelog kromosoma (numeričke pogreške svih 24 kromososma). To su trisomije i monosomije
* **PGT-SR** je metoda otkrivanja strukturnih abnormalnosti kromosoma (npr. translokacije, inverzije, delecije). najčešće uključena u PGT-A.
* **PGT-M** je testiranje monogenskih bolesti u ranom embriju (stadij blastociste). Ovo testiranje se može proširiti na HLA kompatibilnost, sindrome hereditarnog raka. Za neke nalaze savjetuje se kasnija provjera u trudnoći (CVS i amniocenteza).

Usavršene dijagnostičke metode (NGS) su toliko osjetljive da osim aneuploidije, dijagnosticiraju stupanj **mozaicizma**, i abnormalnosti mitohondrija.

Mozaički embrio ima mješavinu normalnih i anuploidnih (abnormalnih) stanica. Znači prisutna su 2 ili više genotipova. To su postfertilizacijske pogreške, najviše 1. ili 2. mitoze, tako da su najčešće u D3 embriju. Samokorekcijom se do faze blastociste reduciraju. Definicija euploidnosti podnaša prisustvo 20-40% mozaičnih stanica. To je mješavina diploidnih i aneuploidnih stanica.

Osim navedenih PGT-ova danas se unapređuju i neinvazivne metode niPGT- koje analiziraju embrionalni DNA u tekućini blastocela ili u mediju gdje se razvija embrio.

Moguće indikacije za PGT-A/SR jesu:

* Dob pacijentice – PGT selekcija umanjuje utjecaj dobi
* Ponavljani spontani pobačaji
* Ponavljani neuspjeh IVF-a, raniji nenormalni nalazi
* Ozbiljna muška neplodnost
* Uspješniji SETR (single ET)
* Izbjegava se
* ET nevijabilnih zametaka/abnormalnih
* trisomije
* spontani pobačaji
* Dijagnoza spola -za bolesti vezane uz spolni kromosom.

Ostaje kontroverzno i etički upitno:

* Je li potreban PGT-A za sve pacijentice ili samo za selektirane populacije
* Opravdanost mozaičkog ET (kada nema euploidnih zametaka)
* Dijagnoza HLA kompatibilnosti – zbog donacija tkiva
* Dijagnoza (selekcija) spola – elektivno (tzv. balansiranje obitelji)
* Testiranje nekih oblika teškog muškog steriliteta
* Tumačenja i značaj balansiranih translokacija ( u pravilu normalan fenotip).

Etička primjena PGT-a zakonski je dopuštena u Republici Hrvatskoj.

Proponenti za PGT-a ističu da PGT eliminira utjecaj dobi na implantaciju i spontane pobačaje. U žena 41-42 godine učestalost pobačaja je 38% vs.4% (bez PGT-a i s PGT-om). Ipak valja istaknuti negativne učinske i rizike PGT-A. To jesu:

* Fizičko oštećenje embrija kod biopsije
* Gubitak viabilnih embrija (za ET)
* Biološke i metodološke pogreške, lažno pozitivni nalazi
* Izgubljeni ET (» 30%) malo embrija, dob
* Tehničke – ljudske pogreške, ocjene mozaicizma
* Nesklad PGT nalaza prema abnormalnosti/normalnosti ICM
* nesklad TE prema statusu ICM-a
* Opća vrijednost PGS – probira.

Svjetske stručne udruge ističu da rutinska uporaba PGT-a za sve (neplodne žene) nije opravdana. također nije utvrđena idealna testna platforma za analizu svih kromosoma. Računa se da je i u optimalnih uvjetima stopa pogrešaka 5-10%

|  |
| --- |
| Poliklinika IVF dio je PRONATAL grupe, te pacijente priprema, obradi i šalje na konzultacije i postupak PGT-A u Prag. Konzultacije se u Poliklinici IVF obavljaju i preko video poziva. |