

Christel Hydén-Granskog, Anna-Kaisa Anttonen ja Aila Tiitinen

Alkiodiagnostiikan nykytilanne

Alkiodiagnostiikalla tarkoitetaan geneettisen diagnoosin tekemistä koeputkihedelmöityksellä aikaansaadusta alkiosta. Alkiodiagnostiikka kehitettiin auttamaan perheitä, joissa oli suurentunut riski saada perinnöllistä sairautta sairastava lapsi. Parantuneet alkioviljely- ja pakastusmenetelmät ovat mahdollistaneet näytteenoton alkiosta blastokystivaiheessa. Samaan aikaan DNA-analyysimenetelmät ovat kehittyneet ja uusia menetelmiä on otettu käyttöön. Tämä on laajentanut alkiodiagnostiikan käyttömahdollisuuksia huomattavasti, ja myös analyysien tarkkuus on parantunut. Nykyaikaisilla analyysimenetelmillä voidaan tutkia alkion koko kromosomisto ja samanaikaisesti perinnöllisiä sairauksia aiheuttavia geenimutaatioita, jos siihen on aihetta. Muutokset menetelmissä ovat johtaneet parempiin raskaustuloksiin. Sikiödiagnostiikka on suositeltavaa raskauksissa, jotka alkavat alkiodiagnostiikan jälkeen.

Alkiodiagnostiikan (preimplantation genetic testing, PGT, aikaisemmin preimplantation genetic diagnosis, PGD) tarkoituksena on auttaa pareja, joiden riski saada perinnöllistä sairautta sairastava lapsi on suurentunut. Koeputkihedelmöityksellä aikaansaaduista alkiosta voidaan tutkia sekä kromosomimäärien muutoksia, perheessä aikaisemmin tunnistettuja yksittäisiä geenivirheitä että kromosomien rakennemuutoksia. Tutkitun ominaisuuden kannalta terve alkiio voidaan geneettisen analyysin jälkeen siirtää kohtuun.

Ensimmäisissä alkiodiagnostiikkahoidoissa määritettiin alkioiden sukupuoli X-kromosomissa periytyvää sairautta kantavilla naisilla (1), mutta pian hoidot laajenivat myös muihin käyttöaiheisiin. Suomessa hoidot käynnistyivät 1990-luvun lopulla. Toiminnan laajuudesta Euroopassa on tietoa vuodelta 2013, jolloin tehtiin 9 791 alkiodiagnostiikkahoidoa. Samassa kierrossa alkion siirto tehtiin 4 245 hoidossa ja 1 298 siirtoa johti synnytykseen (31 %/alkion siirto). Pakastetun alkion siirtoja tehtiin 1 061 kappaletta, joista 307 johti synnytykseen (29 %/pakastetun alkion siirto). Suomessa tehtiin 12 alkiodiagnostiikkahoidoa vuonna 2013 (2). Alkioiden viljely ja pakastus sekä DNA-analyysimenetelmät ovat kehittyneet viime vuosina (3), ja tämä on mahdollistanut uusien menetelmien

käyttöönoton Husissa vuonna 2015. Alkiodiagnostiikkahoitojen määrää on näin voitu lisätä; samalla raskaustulokset ovat parantuneet.

Alkiodiagnostiikan aiheet

Alkiodiagnostiikkahoidot voidaan jakaa kolmeen ryhmään (**TAULUKKO 1**): perinnöllisen sairauden takia tehtäviin (preimplantation genetic testing for monogenic / single gene defects, PGT-M) ja rakenteellisen kromosomipoikkeavuuden takia tehtäviin (preimplantation genetic testing for chromosomal structural rearrangements, PGT-SR) hoitoihin sekä hoitoihin, joissa alkioiden kromosomimäärä seulotaan (preimplantation genetic testing for aneuploidies, PGT-A, aikaisemmin preimplantation genetic screening, PGS) (4).

Alkiodiagnostiikan alkuperäinen tarkoitus oli antaa vaihtoehto pariskunnille, joiden riski saada perinnöllistä sairautta sairastava lapsi oli suurentunut ja jotka halusivat välttää raskaudenkeskeytyksen sikiödiagnostiikan jälkeen. Edelleen suuri osa alkiodiagnostiikkahoidoista tehdään yhden geenin vian aiheuttaman vaikean sairauden takia (PGT-M). Alussa alkiodiagnostiikkaa käytettiin sairauksissa, jotka aiheuttavat vakavia oireita jo varhaislapsuudessa tai saattavat johtaa sikiön tai lapsen kuolemaan. Hoidon aiheita on

TAULUKKO 1. Lyhenteiden selitys. Alkiodiagnostiikan uusi lyhenne on PGT (preimplantation genetic testing). Kirjain/kirjaimet väliviivan jälkeen kuvaa hoidon aihetta (4).

PGT	Alkiodiagnostiikka
PGT-A	Kromosomien lukumääräpoikkeavuuksien seulonta
PGT-M	Yhden geenin vian aiheuttama sairaus
PGT-SR	Rakenteellinen kromosomipoikkeavuus

TAULUKKO 2. Geneettisten menetelmien lyhenteet ja selitykset.

FISH	Fluoresenssi in situ hybridisaatio
PCR	Polymeraasiketjureaktio
SNP	Yhden emäksen polymorfismi

myöhemmin laajennettu myös aikuisena puhkeaviin tauteihin. Esimerkiksi Huntingtonin tauti on vallitsevasti periytyvä, vakava ja parantumaton tauti, mutta aiheuttaa oireita yleensä vasta aikuisiässä. Alkiodiagnostiikka on mahdollinen myös vaikeiden syöpäalittuusoireyhtymien yhteydessä, vaikka kaikki geenivirheen kantajat eivät sairastu syöpään elämänsä aikana (5).

Alkiodiagnostiikan avulla on myös mahdollista välttää vakavan taudin siirtyminen seuraavalle sukupolvelle. Näissä tapauksissa suvussa on tautia sairastavia henkilöitä (esimerkiksi Huntingtonin tauti), mutta alkiodiagnostiikkaan hakeutuva henkilö, jolla itsellään on 50 %:n riski periä sairaus, ei halua ennalta tietää, onko hän kantaja, mutta haluaa välttää lapsensa taudin kantajuuden (5).

Alkioiden HLA-tyypitystä on tehty tapauksissa, joissa perheessä on sairas lapsi, jolle tarvitaan napanuoran tai luuytimen kantasoluja, esimerkiksi beetatalassemian takia (5,6). Yksinomaan HLA-tyypitys ei ole Suomessa nyky-lainsäädännön perusteella sallittua.

Nykyisillä geneettisillä menetelmillä voidaan alkiosta tutkia lähes mikä tahansa tauti, mutta monessa maassa viranomaiset, esimerkiksi Englannissa HFEA (Human Fertilisation and Embryology Authority), hyväksyvät hoidon aiheet. Hyväksytyjä tauteja on yli 500 (<https://www.hfea.gov.uk/pgd-conditions>).

Osa alkiodiagnostiikkahoidoista tehdään, koska kromosomipoikkeavuuden riski on raskaudessa rakenteellisen kromosomipoikkeavuuden takia suurentunut (PGT-SR). Valtaosalla tästä ryhmästä toisella vanhemmalla on tasapainoinen kromosomitranslokaatio. Kromosomien välinen tasapainoinen translokaatio voi aiheuttaa muuten terveille kantajille lapsettomuutta tai toistuvia keskenmenoja.

PGT-A-hoidon tavoitteena on valita alkion siirtoon kromosomistoltaan normaali alkio. Tämä voisi vähentää keskenmenon riskiä ja näin parantaa hedelmöityshoidon tuloksia (7). Monessa maassa PGT-A on ollut keino lisätä hoitoja, joissa siirretään vain yksi alkio kerrallaan (3,7). PGT-A-hoitoja on tehty myös naisen iän vuoksi, monen epäonnistuneen hedelmöityshoidon tai monen selittämättömän keskenmenon jälkeen.

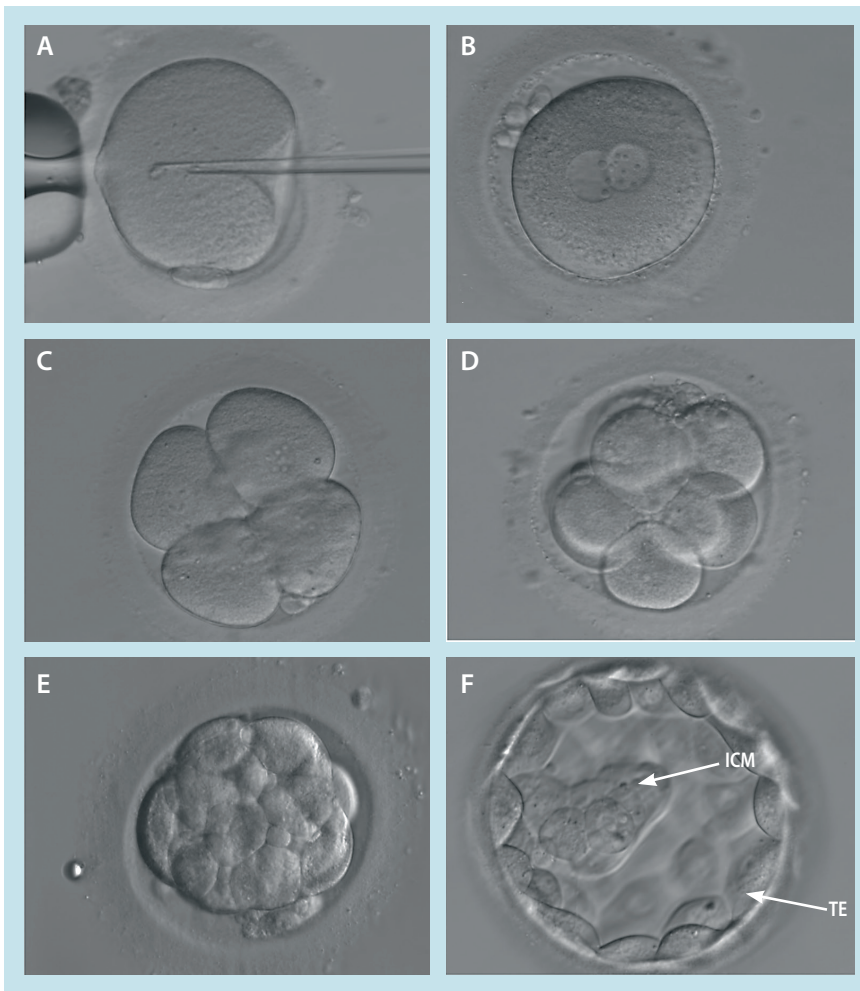
Neuvonta

Ennen alkiodiagnostiikkahoidon aloittamista hoitoa toivova pari tarvitsee sekä perinnöllisyys- että lapsettomuuslääkärin neuvontaa alkiodiagnostiikan eduista, riskeistä ja rajoituksista mutta myös muista perheen perustamisen vaihtoehtoista (6,8). Perinnöllisen sairauden vakavuus ja hoitomahdollisuudet käydään läpi neuvonnassa. Neuvonta vaihtelee sen mukaan, onko kyseessä hedelmällinen pariskunta, joka haluaa välttää raskauden keskeytyksen vai onko kyseessä lapsettomuudesta kärsivä pariskunta. Pariskunnan kanssa käydään läpi, että hoito voi keskeytyä eri syistä ja aina ei päästä alkion siirtoon (9). Neuvonta voi olla tarpeen myös varsinaisen hoitokierron aikana (6). Joskus geneettisen analyysin tulos voi olla hankala tulkitä tai tulosta ei ole saatu.

Neuvonta

Vaikka analyysimenetelmät ovat kehittyneet, kaikkiin alkiodiagnostiikkahoitoihin liittyy edelleen alle 5 %:n virhediagnoosin riski, josta tulee neuvonnassa kertoa. Geneettinen tutkimus tehdään vain muutamasta solusta, ja moni asia voi johtaa virheelliseen tulokseen (10). Alkioiden mosaikismista tulisi keskustella varsinkin PGT-A-hoidoissa (8,11–14). Pakastetun alkion luonnollisessa kierrossa tehdyissä siirroissa olisi muistettava, että raskaus on voinut alkaa spontaanista hedelmöityksestä. Sikiödiagnostiikkaa suositellaankin aina, kun raskaus alkaa alkiodiagnostiikkahoidon jälkeen.

Ennen alkiodiagnostiikkahoidon aloittamista hoitoa toivova pari tarvitsee sekä perinnöllisyys- että lapsettomuuslääkärin neuvontaa alkiodiagnostiikan eduista, riskeistä ja rajoituksista mutta myös muista perheen perustamisen vaihtoehtoista (6,8). Perinnöllisen sairauden vakavuus ja hoitomahdollisuudet käydään läpi neuvonnassa. Neuvonta vaihtelee sen mukaan, onko kyseessä hedelmällinen pariskunta, joka haluaa välttää raskauden keskeytyksen vai onko kyseessä lapsettomuudesta kärsivä pariskunta. Pariskunnan kanssa käydään läpi, että hoito voi keskeytyä eri syistä ja aina ei päästä alkion siirtoon (9). Neuvonta voi olla tarpeen myös varsinaisen hoitokierron aikana (6). Joskus geneettisen analyysin tulos voi olla hankala tulkitä tai tulosta ei ole saatu.



KUVA 1. Alkiokehitys. A) Kypsät munasolut hedelmöitetään mikrohedelmöityksellä (ICSI) punktiopäivänä. Kontaminaatoriskin pienentämiseksi käytetään mikrohedelmöitystä. Silloin äidiltä peräisin olevat cumulusolut poistetaan munasolun ympäriltä ennen siittiön injisoimista munasoluun. Tällöin zona pellucidaan ei jää ylimääräisiä siittiöitä, kuten tavallisessa maljahedelmöityksessä (IVF). B) Normaalisti hedelmöitynyt munasolu. C) Kahden vuorokauden ikäinen alkio (4-soluinen). D) Kolmen vuorokauden ikäinen alkio (8-soluinen). E) Neljän vuorokauden ikäinen alkio (morula). F) Viiden – kuuden vuorokauden alkio (blastokysti). Sisäsolumassa (ICM) ja ulkosolumassa (TE) erotettavissa (kuvat: C Hydén-Granskog).

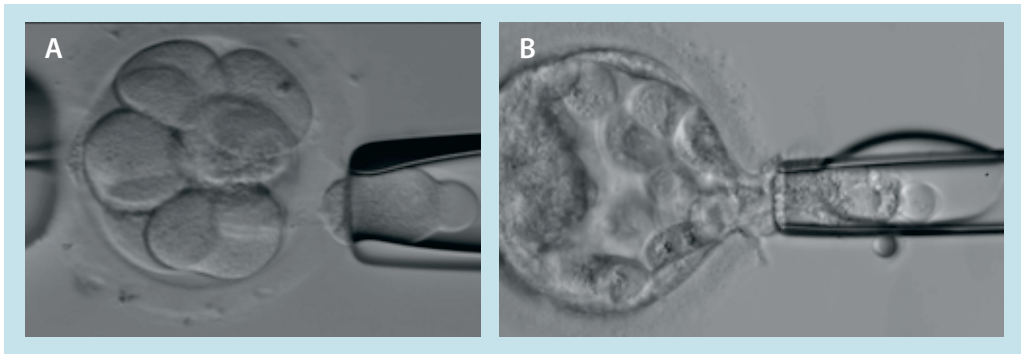
Hoidon kuvaus

Stimulaatio. Hoito noudattaa koeputkihedelmöityshoidon periaatteita. Hormonihoito pyritään suunnittelemaan niin, että saadaan riittävästi munasoluja diagnostiikkaa varten. Riskit ovat samat kuin koeputkihedelmöityshoidossa yleensä: hormonihoitot voivat aiheuttaa ohimeneviä haittavaikutuksia. Hyperstimulaatoriskiä pyritään välttämään. Punktion liittyy vähäinen vuoto- tai tulehdusriski. Riskien ar-

viointi on erityisen tärkeää, jos hoitoon tulevalle naisella on perussairaus.

Hedelmöitys ja alkioviljely. Kontaminaatoriskin pienentämiseksi käytetään mikrohedelmöitystä (intracytoplasmic sperm injection, ICSI) (KUVA 1) (15). Nykyisin alkiota viljellään yleensä 5–6 vuorokautta blastokystivaiheeseen saakka.

Alkiobiopsia. Tärkeä vaihe alkiodiagnostiikassa on näytteen ottaminen alkiosta. Materiaalia pitäisi saada riittävästi luotettavaa geneettis-



KUVA 2. A) Blastomeeribiopsia kolmen päivän ikäisestä alkioista. B) Blastokystibiopsia viiden tai kuuden päivän ikäisestä alkioista (kuvat: C Hydén-Granskog).

tä analyysiä varten, mutta näytteen ottaminen ei saisi vaikuttaa alkion jatkokehitykseen. Näytteen voi ottaa alkion eri kehitysvaiheissa (16).

Blastomeeribiopsia tehdään kolmantena päivänä hedelmöityksestä. Alkiot ovat silloin 6–12-soluisia, ja alkioista on mahdollista ottaa yksi tai kaksi solua (KUVA 2A). Analyysin aikana alkioita voidaan viljellä laboratoriossa, ja terveeksi todettu alkio voidaan siirtää kohtuun samassa hoitokierrossa.

Blastokysti- tai TE-biopsia. Noin 50 % hedelmöittyneistä munasoluista kehittyy blastokysteiksi in vitro. Blastokystissä on kaksi solulinjaa: ulkosolumassa (trophectoderm, TE) ja sisäsolumassa (inner cell mass, ICM). Analyysiä varten otetaan 5–10 TE-solua (KUVA 2B). Alkion siirtoa ei yleensä voida tehdä samassa hoitokierrossa, koska geneettinen analysointi vaatii aikaa. Alkiot pakastetaan biopsian jälkeen vitrifikaatiomenetelmällä, ja terveeksi todetut alkiot siirretään myöhemmin pakastetun alkion siirtokierroissa (5,8).

Geneettiset diagnostiikka- menetelmät

PGT-A- ja PGT-SR-analyyseissä käytettiin pitkään FISH-tekniikkaa (TAULUKKO 2), mutta nykyisin käytetään molekyylikaryotyypitystä tai rinnakkaissekvensointia (17,18), mikä mahdollistaa kaikkien kromosomien samanaikaisen tutkimisen (3,10,18). Rinnakkaissekvensoinnin tarkkuus alkioita tutkittaessa on parempi kuin molekyylikaryotyypityksen, ja sitä voidaan käyttää myös tautidiagnostiikassa.

Rinnakkaissekvensointi korvanneekin muita menetelmiä (7,10,17).

Yhden geenin vian aiheuttamat perinnölliset taudit diagnosoitiin aikaisemmin kohdenne-
tusti erilaisilla PCR-menetelmillä, joilla voitiin tutkia vain taudin aiheuttava mutaatio. Usein jokaista pariskuntaa ja mutaatiota varten täytyi kehittää oma menetelmä (10). Nykyisin PGT-M-hoidoissa on mahdollista diagnosoida tauti ja samanaikaisesti tutkia alkion kromosomisto. Yksi käytössä olevista menetelmistä on karyo-mapping, jossa analysoidaan ihmisen genomien yhden emäksen polymorfismit (SNP). Menetelmä perustuu kytkentäanalyysiin, joten ennen hoidon aloittamista tulee selvittää, mitkä mutaatiokohdan läheiset SNP:t ovat informatiivisia kyseisessä perheessä (19,20). Valmistelu on huomattavasti aikaisempaa nopeampaa, koska varsinainen laboratoriotutkimus tehdään kaikille perheille samalla tavalla ja tietokone-avusteinen analyysi kohdistetaan ainoastaan tutkittavaan perimän kohtaan. Ennakkotöitä varten tarvitaan pariskunnan ja lähisukulaisten DNA-näytteet.

PGT-A-menetelmän käyttöaiheet ja hyöty ovat toistaiseksi kiistanalaisia (7,8,21). Satunnaistetuissa tutkimuksissa blastomeeribiopsiaa ja FISH-tekniikkaa käyttämällä ei voitu osoittaa PGT-A-hoidon hyötyä (22,23). Blastomeeribiopsian yhdistäminen molekyylikaryotyypitykseen on parantanut tuloksia (24). Käyttämällä blastokystibiopsiaa ja kaikkien kromosomien analysointia raskauden mahdollisuus on ollut jopa 50–70 % alkion siirtoa kohti alle 42-vuotiailla naisilla (9,25–28). Munasolukeräystä

kohti raskaustulokset ovat kuitenkin pienempiä, koska kaikkien kohdalla ei päästä alkion siirtoon (9). Normaalin alkion löytyminen on todennäköisintä 26–30-vuotiaalta naiselta. Todennäköisyys pienenee 30 ikävuoden jälkeen, ja 43-vuotiaan naisen alkioista ainoastaan 15 % on kromosomistoltaan normaaleja (29,30).

Alkioiden mosaikismi. Alkioissa voidaan todeta mosaikismia joka viidennessä blastokystissä. Se tarkoittaa, että samassa alkiossa esiintyy kahta tai useampaa kromosomistoltaan erilaista solulinjaa (21). Mosaiikki syntyy hedelmöityksen jälkeen (mitoottinen virhe), eikä naisen ikä vaikuta tähän (31). Jos 20–80 % alkion soluista on poikkeavia, alkio luokitellaan mosaikkialkioksi. Niitä voidaan siirtää kohtuun vain perinnöllisyyslääkärin huolellisen neuvonnan jälkeen, jos muita alkioita ei ole ja pari tätä toivoo (8,12–14). Siirtämällä mosaikkiblastokystejä on havaittu, että raskauden mahdollisuus on pienempi ja keskenmenon riski on suurempi kuin tilanteissa, joissa on siirretty kromosomistoltaan normaaleja blastokystejä (31–33). Jos poikkeavia soluja on alle 50 %, voi olla mahdollista saavuttaa lähes yhtä hyvät tulokset kuin siirtämällä kromosomistoltaan normaali alkio (33).

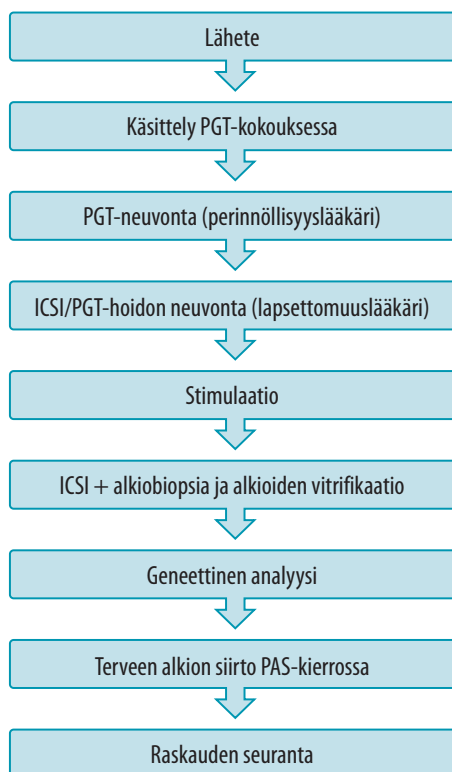
Husin hoitopolku ja toteutuneet hoidot

Hoitopolku on kuvattu **KUVASSA 3**. Kaikki läheteet käsitellään PGT-kokouksessa. Kokouksessa on läsnä lapsettomuus- ja perinnöllisyyslääkäri sekä IVF-biologi. Tämä moniammatillinen työryhmä tekee yhdessä hoitopäätökset ja huomioi myös muiden perhettä hoitavien ammattilaisten arviot. Taudin vaikeutta arvioitaessa voidaan käyttää osin samantyyppisiä rajauksia kuin sikiödiagnostiikassa. Ennen hoidon tarjoamista parille tulee varmistua siitä, että perheessä todettu muutos on varmasti tautia aiheuttava, patogeeninen mutaatio. Kun on päätetty, että voidaan tarjota alkiodiagnostiikkaa, parille järjestetään sekä perinnöllisyys- että lapsettomuuslääkärin neuvontakäynnit. Hormonistimulaation seuranta voi tapahtua potilaan kotikunnassa. Munasolujen keräys, hedelmöitys, alkioiden viljely, biopsia ja vitrifikaatio teh-

Ydinasiat

- ▶ Alkiodiagnostiikalla tarkoitetaan geneettisen diagnoosin tekemistä koeputkihedelmöityksellä aikaansaadusta alkioista.
- ▶ Nykyaikaisilla analyysimenetelmillä voidaan tutkia alkion koko kromosomisto ja samanaikaisesti vaikeita perinnöllisiä sairauksia aiheuttavia geenimutaatioita.
- ▶ Menetelmäkehitys on laajentanut alkiodiagnostiikan käyttömahdollisuuksia ja parantanut raskaustuloksia.

dään Naistenklinikassa. Toistaiseksi Hus ostaa geneettiset analyysit ulkomaiselta laboratoriolta. Tutkitun ominaisuuden kannalta terve alkio siirretään kohtuun pakastetun alkion siirtokierrossa Naistenklinikassa. Raskauden seuranta tapahtuu potilaan kotikunnassa. Sikiödiagnos-



KUVA 3. Alkiodiagnostiikkapotilaan hoitopolku Husissa.

PGT = alkiodiagnostiikka, ICSI = mikrohedelmöitys, PAS = pakastetun alkion siirto

TAULUKKO 3. Alkiodiagnostiikan tulokset vuosina 2000–2014 ja 2015–2017. Blastomeeribiopsia oli käytössä vuosina 2000–2014. Blastokystibiopsia otettiin käyttöön vuonna 2015, samaan aikaan vaihdettiin geneettiset analyysimenetelmät. Yleisin aihe alkiodiagnostiikkaan on ollut jommankummalla puolisolalla esiintyvä translokaatio. Tilanne on kuitenkin muuttumassa, sillä uusien geneettisten menetelmien käyttöönotto mahdollistaa diagnostiikan tekemisen yhä useammassa perinnöllisessä sairaudessa. Sukupuolen määrittäminen on tehty X-kromosomisen taudin takia. Vuosina 2015–2017 hoidettujen parien määrä ja alkiodiagnostiikan aiheet esitetään **TAULUKOSSA 4**.

	Aihe	v. 2000–2014			v. 2015–2017		
		Hoitoa	Siirtoa ¹	Synnytystä/siirto (%)	Hoitoa	Siirtoa (PAS)	Synnytystä/siirto (%)
PGT-SR	Res translokaatio ²	59	45	2 (4,4)	27	9	6 (66,7)
	Rob translokaatio ³	53	60	9 (15,0)	15	14	6 (42,9)
PGT-A	Eri indikaatioita	2	2	0	2	1	0
PGT-M	Sukupuolen määrittäminen	17	21	9 (42,9)	0		
	Peittyvästi periytyvät taudit	4	5	0	16	16	6 (37,5)
	Vallitsevästi periytyvät taudit	25	24	4 (16,7)	20	16	5 (31,2)
	X-kromosomiset taudit	9	8	1 (12,5)	15	5	1 (20,0)
Yhteensä		169	165	25 (15,2)	95	61	24 (39,3)

¹Sisältää sekä tuoreet että pakastetun alkion siirrot (PAS)

²Resiprokaalinen translokaatio

³Robertsonian translokaatio

tiikka on suositeltavaa mahdollisen virhediagnoosin välttämiseksi.

Vuosien 2000–2014 aikana Naistenklinikassa tehtiin 169 hoitoa (89 paria) (**TAULUKKO 3**). Yhteensä tehtiin 165 alkion siirtoa (tuore ja pakastetun alkion siirtoa), jotka johtivat 25 synnytykseen (15 % alkion siirtoa kohti). Hoidetuista pareista 25 % (22/89) sai vähintään yhden lapsen.

Menetelmien kehittyminen on mahdollistanut, että hoitoa voidaan tarjota laajemmalle potilasryhmälle (**TAULUKKO 4**). Hoitoon on hyväksytty vakavia perinnöllisiä sairauksia, monet niistä suomalaisen tautiperintöön kuuluvia. Vuosien 2015–2017 aikana tehtiin 95 hoitoa (**TAULUKKO 3**). Vuoden 2017 loppuun mennessä tehtiin 61 pakastetun alkion siirtoa, joista 24 (39 % alkionsiirtoa kohti) johti jatkuvaan raskauteen tai synnytykseen. Vuosien 2015–2017 aikana hoidetuista pareista 37 % (22/60) ovat saaneet vähintään yhden lapsen. Tämä osuus tulee vielä nousemaan, koska monella parilla on vielä jäljellä pakastettuja alkioita. Alkiodiagnostiikkahoidot on keskitetty tämän vuoden alusta Husiin, joten niiden määrän oletetaan lisääntyvän.

Mitä jatkossa?

Perinnöllisten sairauksien seulontamenetelmät ovat kehittyneet, ja tarjolla on erilaisia testejä kantajaseulontaan. On jopa ehdotettu, että näitä testejä pitäisi tarjota kaikille halukkaille ennen raskauden suunnittelua, jolloin voitaisiin tunnistaa pariskunnat, joilla on riski saada sairas lapsi. Pari voisi sen jälkeen päättää, edetäänkö spontaaniin raskauteen ilman sikiödiagnostiikkaa tai sikiödiagnostiikan kanssa, alkiodiagnostiikkaan, adoptioon, sulusolujen luovutukseen tai suunniteltuun lapsettomuuteen (34). Ensimmäisessä vaiheessa on kuitenkin pohdittava, mitä sairauksia seulontatesti sisältäisi. Suomessa testin pitäisi sisältää suomalaisen tautiperinnön taudit. Kustannus- ja hyötyanalyysit kuuluvat arviointiin, mutta toistaiseksi niitä ei ole tehty.

Vaikka blastokystibiopsian uskotaan olevan blastomeeribiopsiaa turvallisempi biopsiamenetelmä (9), parasta olisi, jos alkioita voitaisiin tutkia ottamatta alkioista soluja. Lupaavia tuloksia on saatu esimerkiksi ottamalla näyte blastokystin nesteontelosta tai viljelyliuoksesta (35–37). Sekä blastokystin nesteontelosta

että käytetystä viljelyliuksesta löytyy alkion DNA:ta, jota hyödyntämällä voidaan tutkia alkion geenejä ja kromosomisto. Menetelmät vaativat kehittelyä ennen laajaa käyttöönottoa (7,8). Analyysimenetelmienkin kehitys jatkuu, ja tulevaisuudessa otettaneen käyttöön menetelmiä, joilla on mahdollista tutkia alkion koko genomi. Tätä ennen on tehtävä suosituksia alkiosta saatavan tiedon käyttötavoista (8).

Lopuksi

Hoitojen tuloksia ja turvallisuutta sekä erityisesti lasten terveyttä tulee seurata. Julkaistut aineistot lasten terveydestä kuvaavat kuitenkin menetelmiä, jotka on jo korvattu uusilla. Eri-tyisongelmia ei ole toistaiseksi ilmennyt. Laaja rekisteritutkimus osoitti, että alkiodiagnostiikkahoitojen perinataalitulokset vastasivat tavanomaista koeputkihedelmöityshoitoa ennenaikaisuuden ja pienipainoisuuden osalta (38). Aineistossa oli 439 alkiodiagnostiikkalasta ja verrokina 87 571 IVF-ICSI-lasti. Tuoreessa tutkimuksessa verrattiin 43 yhdeksänvuotiaan PGT-A-lapsen terveyttä 56 koeputkihedelmöityslapseen (39). Lapsille tehtiin laajat kliiniset, neurologiset ja kognitiota mittaavat tutkimukset, ja lisäksi suoritettiin täydentäviä kyselyitä vanhemmille ja opettajille. Ryhmien välillä ei todettu eroja. Alkiodiagnostiikkahoitoja tarjoavat yksiköt vastaavat siitä, että hoitotuloksia ja lasten terveyttä seurataan. Kuten sikiöseulon- taan myös alkiodiagnostiikkaan liittyy eettisiä kysymyksiä, jotka on otettava huomioon neuvonnassa ja menetelmien käyttöönotossa. ■

* * *

Kiitämme FT Marjut Otalaa ja FT Paula Peltopuroa kommentaista.

CHRISTEL HYDÉN-GRANSKOG, FM, IVF-biologi

Hyks naistentaudit ja synnytykset, HUS

ANNA-KAISA ANTONEN, dosentti, LKT, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri, prosessivastaava

HUSLAB Genetiikan laboratorio ja Kliinisen genetiikan yksikkö, HUS

AILA TIITINEN, professori, linjaohjaja

Helsingin yliopisto, Hyks naistentaudit ja synnytykset, HUS

TAULUKKO 4. Alkiodiagnostiikan aiheet (Hus) vuosina 2015–2017. Suluissa hoidettujen parien määrä. Muut taudit = harvinaisia tauteja, jotka esiintyvät ainoastaan muutamassa perheessä/suvussa Suomessa.

PGT-SR	Resiprokaalinen translokaatio (18) Robertsonian translokaatio (10)
PGT-A	Eri aiheita (2)
PGT-M	
Peittyvästi periytyvät taudit (yhteensä 9 paria)	Autosomaalinen resessiivinen polykystinen munuaistauti (ARPKD) (1) Diastrofinen dysplasia (1) Hervan tauti (1) Hydroletalus (1) Infantiili neuronaalinen seroidilipofuskiinosis (INCL) (1) Krabben tauti (1) Synnynnäinen nefroosi (CNF) (2) Muut taudit (1)
Vallitsevasti periytyvät taudit (yhteensä 10 paria)	Familiaalinen adenomatoottinen polyypsoosi (FAP) (3) Huntingtonin tauti (1) Hypertrofinen kardiomyopatia (1) Li–Fraumenin oireyhtymä (1) Myotoninen dystrofia tyyppi 1 (1) Retinoblastooma (RB) (1) Muut taudit (2)
X-kromosomiset taudit (yhteensä 11 paria)	Duchennen lihasdystrofia (DMD) (1) Fabryn tauti (1) Fragiili X-oireyhtymä (3) A-hemofilia (2) Incontinentia pigmenti (IP) (1) X-kromosomiset kehitysvamma- oireyhtymät (1) Muut taudit (2)

SIDONNAISUUDET

Christel Hydén-Granskog: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Merck), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Merck, Cook Medical)

Anna-Kaisa Anttonen: Ei sidonnaisuuksia

Aila Tiitinen: Ei sidonnaisuuksia

VASTUUTOIMITTAJA

Oskari Heikinheimo

KIRJALLISUUS

1. Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, ym. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature* 1990;344:768–70.
2. Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Kupka MS, ym. Assisted reproductive technology in Europe, 2013: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2017;32:1957–73.
3. Brezina P, Anchan R, Kearns WG. Preimplantation genetic testing for aneuploidy: what technology should you use and what are the differences? *J Assist Reprod Genet* 2016;33:823–32.
4. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, ym. The international glossary of infertility and fertility care, 2017. *Hum Reprod* 2017;32:1786–801.
5. Lee VCY, Chow JFC, Yeung WSB, ym. Preimplantation genetic diagnosis for monogenic diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;44:68–75.
6. Traeger-Synodinos J. Preimplantation genetic diagnosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;39:74–88.
7. Sermon K, Capalbo A, Cohen J, ym. The why, the how and the when of PGS2.0: current practices and expert opinions of fertility specialists, molecular biologists, and embryologists. *Mol Hum Reprod* 2016;22:545–57.
8. Harper JC, Aittomäki K, Borry P, ym. Recent developments in genetics and medically assisted reproduction: from research to clinical applications. *Eur J Hum Genet* 2018;26:12–33.
9. Harton GL, Munné S, Surrey M, ym. Diminished effect of maternal age on implantation after preimplantation genetic diagnosis with array comparative genomic hybridization. *Fertil Steril* 2013;100:1695–703.
10. SenGupta SB, Dhanjal S, Harper JC. Quality control standards in PGD and PGS. *Reprod Biomed Online* 2016;32:263–70.
11. PGDIS position statement on chromosome mosaicism and preimplantation aneuploidy testing at the blastocyst stage. *Chicago: PGDIS Newsletter* 19.7.2016.
12. Harton GL, Cinnioğlu C, Fiorentino F. Current experience concerning mosaic embryos diagnosed during preimplantation genetic screening. *Fertil Steril* 2017;107:1113–9.
13. Schattman GL. Chromosomal mosaicism in human preimplantation embryos: another fact that cannot be ignored. *Fertil Steril* 2018;109:54–5.
14. Vera-Rodriguez M, Rubio C. Assessing the true incidence of mosaicism in preimplantation embryos. *Fertil Steril* 2017;107:1107–12.
15. Harton GL, De Rycke M, Fiorentino F, ym. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) PGD consortium. ESHRE PGD consortium best practice guidelines for amplification-based PGD. *Hum Reprod* 2011;26:33–40.
16. Harton GL, Magli MC, Lundin K, ym. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) PGD Consortium/Embryology Special Interest Group. ESHRE PGD consortium/Embryology Special Interest Group – best practice guidelines for polar body and embryo biopsy for preimplantation genetic diagnosis/screening (PGD/PGS). *Hum Reprod* 2011;26:41–6.
17. Sachdeva K, Discutido R, Albuz F, ym. Validation of next-generation sequencer for 24-chromosome aneuploidy screening in human embryos. *Genet Test Mol Biomarkers* 2017;21:674–80.
18. Christodoulou C, Dheedene A, Heindryckx B, ym. Preimplantation genetic diagnosis for chromosomal rearrangements with the use of array comparative genomic hybridization at the blastocyst stage. *Fertil Steril* 2017;107:212–9.
19. Natesan SA, Handyside AH, Thornhill AR, ym. Live birth after PGD with confirmation by a comprehensive approach (karyomapping) for simultaneous detection of monogenic and chromosomal disorders. *Reprod Biomed Online* 2014;29:600–5.
20. Gould RL, Griffin DK. Karyomapping and how it is improving preimplantation genetics? *Expert Rev Mol Diagn* 2017;17:611–21.
21. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. The use of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A): a committee opinion. *Fertil Steril* 2018;109:429–36.
22. Mastenbroek S, Twisk M, van Echten-Arends J, ym. In vitro fertilization with preimplantation genetic screening. *N Engl J Med* 2007;357:9–17.
23. Hardarson T, Hanson C, Lundin K, ym. Preimplantation genetic screening in women of advanced maternal age caused a decrease in clinical pregnancy rate: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2008;23:2806–12.
24. Rubio C, Bellver J, Rodrigo L, ym. In vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis for aneuploidies in advanced maternal age: a randomized, controlled study. *Fertil Steril* 2017;107:1122–9.
25. Lee E, Illingworth P, Wilton L, ym. The clinical effectiveness of preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy in all 24 chromosomes (PGD-A): a systematic review. *Hum Reprod* 2015;30:473–83.
26. Chen M, Wei S, Hu J, ym. Can comprehensive chromosome screening technology improve IVF/ICSI outcomes? A meta-analysis. *PLoS one* 2015;10. DOI: 10.1371/journal.pone.0140779.
27. Dahdouh EM, Balayla J, Garcia-Velasco JA. Impact of blastocyst biopsy and comprehensive screening technology on preimplantation genetic screening: a systematic review of randomized controlled trials. *Reprod Biomed Online* 2015;30:281–9.
28. Scott RT, Upham KM, Forman EJ, ym. Blastocyst biopsy with comprehensive chromosome screening and fresh embryo transfer significantly increases in vitro fertilization implantation and delivery rates: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2013;100:697–703.
29. Frasnasiak JM, Forman EJ, Hong KH, ym. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15169 consecutive trophoctoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil Steril* 2014;101:656–63.
30. Ubaldi FM, Cimadomo D, Capalbo A, ym. Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy testing in women older than 44 years: a multicenter experience. *Fertil Steril* 2017;107:1173–80.
31. Munne S, Blazek J, Large M, ym. Detailed investigation into the cytogenetic constitution and pregnancy outcome of replacing mosaic blastocysts detected with the use of high-resolution next-generation sequencing. *Fertil Steril* 2017;108:62–71.
32. Fragouli E, Alfarawati S, Spath K, ym. Analysis of implantation and on-going pregnancy rates following the transfer of mosaic diploid-aneuploid blastocysts. *Hum Genet* 2017;136:805–19.
33. Spinella F, Fiorentino F, Biricik A, ym. Extent of chromosomal mosaicism influences the clinical outcome of in vitro fertilization treatments. *Fertil Steril* 2018;109:77–83.
34. Vaz-de-Macedo C, Harper J. A closer look at expanded carrier screening from a PGD perspective. *Hum Reprod* 2017;32:1951–6.
35. Gianaroli L, Magli MC, Pomante A, ym. Blastocentesis: a source of DNA for preimplantation genetic testing. Results from a pilot study. *Fertil Steril* 2015;102:1692–9.
36. Magli MC, Pomante A, Cafueri G, ym. Preimplantation genetic testing: polar bodies, blastomeres, trophoctoderm cells, or blastocoelic fluid? *Fertil Steril* 2016;105:676–83.
37. Xu J, Fang R, Chen L, ym. Noninvasive chromosome screening of human embryos by genome sequencing of embryo culture medium for in vitro fertilization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:11907–12.
38. Sunkara SK, Antonisamy B, Selliah HY, ym. Pre-term birth and low birth weight following preimplantation genetic diagnosis: analysis of 88 010 singleton live births following PGD and IVF cycles. *Hum Reprod* 2017;32:432–8.
39. Kuiper D, Bennema A, la Bastide-van Gemert S, ym. Developmental outcome of 9-year-old children born after PGS: follow-up of a randomized trial. *Hum Reprod* 2018;33:147–55.

SUMMARY

Status of preimplantation genetic testing

The aim of preimplantation genetic testing (PGT) is to test the embryo for specific genetic conditions prior to embryo transfer. PGT was originally developed for couples at risk of transmitting a monogenic disorder to their children. Due to improved methods, the number of indications has increased. It is now possible to screen all chromosomes and at the same time test for known significant hereditary disorders. The methods used for genetic testing are more accurate than earlier. This has also improved the pregnancy outcomes. There is a small risk for misdiagnosis, so further prenatal genetic diagnosis is still recommended.