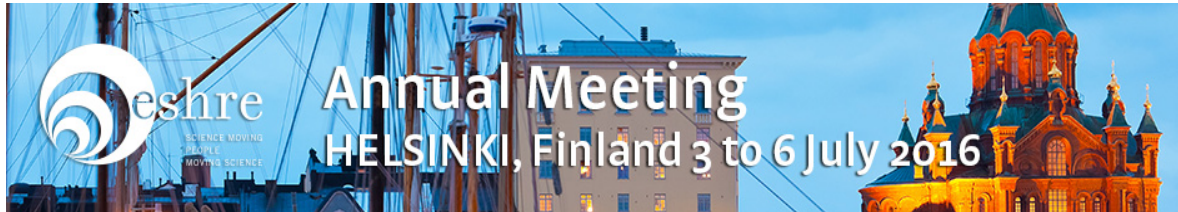


創源 遺傳諮詢專刊

ESHRE 歐洲生殖醫學會 2016 年會特輯 –
Embryo Mosaicism and Mitochondrial DNA
2016.08



【編者的話】

成立於 1984 年的歐洲生殖醫學會(European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE)是一個提倡臨床醫學及科學研究以輔佐提升人類生殖醫學領域品質及發展的學會。該學會除發行學術期刊外，亦舉辦年度大會及進修課程。

每年於歐洲國家輪流舉辦的 ESHRE 年會，是國際生殖醫學界的一大盛事，近幾年每年約有近一萬人蒞臨參與。而今年 7/3-7/6 於芬蘭首都赫爾辛基剛落幕的 2016 年會，據官方統計有 9711 人參與共襄盛舉。創源生技今年亦如往年派員前往參與，並帶回新知和議題，讓同仁與國際醫學能同步接軌。



此次會議有許多熱門議題討論，包含：**胚胎著床前染色體篩檢(Preimplantation Genetic Screening, PGS)之染色體鑲嵌型胚胎於後續懷孕發展的臨床意義**，及**胚胎粒腺體 DNA (Mitochondria DNA, mtDNA)做為生物標記物以評估胚胎發展潛力之應用**。本期專刊彙整此兩大議題之觀察及重點，與讀者分享。

A. PGS – Embryos with Chromosomal Mosaicism



A-1. Selected Oral Communication O-028

**Clinical outcome derived after transfer of embryos with chromosomal mosaicism
- F. Fiorentino**

在幾個與染色體鑲嵌型胚胎相關的討論中，由義大利 Genoma Molecular Genetics Laboratory 之 Dr. Francesco Fiorentino 所做的口頭報告備受關注。

早在去年底 Dr. Fiorentino 於 *The New England Journal of Medicine* 發表了該團隊追蹤 **18 顆囊胚(blastocysts)切片經 PGS 檢測出有染色體鑲嵌型之胚胎**，其植入後的後續臨床懷孕結果討論。在沒有其他整倍體胚胎(euploid embryos)可選擇植入的狀況下，醫師和個案謹慎討論染色體鑲嵌型胚胎(mosaic embryo)的可能風險後，個案選擇嘗試植入 mosaic embryo。其中有 **6 例產前染色體檢查結果皆正常**，最後並成功生下健康的小孩。

在這次歐洲生殖醫學會上，Dr. Fiorentino 報告該團隊延續並擴大之前的研究，提供了更多數據，他們進而分享了追蹤 2013 到 2015 年間 euploid embryos 和 mosaic embryos 植入後之臨床結果。在總數 5662 個 blastocyst biopsies 中，有 452 顆胚胎有鑲嵌型染色體組成，而其中 **50 顆 mosaic embryos 於臨床上被植入**，最後約有三成個案成功懷孕並生下健康新生兒。

Fiorentino 團隊進而比較這 50 顆被植入的 mosaic embryo，其異常染色體之種類及數量。

1. 以染色體的鑲嵌種類區分—單倍體鑲嵌型(mosaic monosomy)、三倍體鑲嵌型(mosaic trisomy)、兩條染色體或以上鑲嵌(mosaic for >2 aneuploidies)或片段染色體異常(segmental aneuploidies)，並比較其臨床懷孕率及生產當下為健康嬰兒的比例。就該團隊至今的數據，**Fiorentino 提出單倍體鑲嵌型有較好的臨床結果。(Fiorentino presentation slide: “The transfer of embryos with monosomy is related with a better clinical outcome.”)**

2. 以鑲嵌型中之異常細胞的比例來區分(level of mosaicism)—30-40%、50%、>50%，並比較臨床後續狀況。就該團隊至今的數據，**Fiorentino 提出異常細胞所佔比例較低的胚胎有較好的臨床結果。(Fiorentino presentation slide: “The transfer of embryos with a lower %mosaicism is related with a better clinical outcome.”)**

Dr. Fiorentino 提出的結論表示：

- 偵測鑲嵌型的重要性在於：**1)準確呈現胚胎實際染色體結果、2)優化胚胎選擇過程及3)避免丟棄有存活潛力的胚胎。**
- 帶有染色體鑲嵌型的胚胎**有能力發展成為有正常染色體的健康新生兒。**
- 鑲嵌型胚胎中**異常染色體的比例及種類**，可能影響臨床成功率。
- 若要考慮**植入帶有可存活的染色體鑲嵌型胚胎** (mosaic embryo with “viable aneuploidy”, e.g. mosaic Trisomy 21) 應該**要極為謹慎。**
- **鑲嵌型胚胎植入後**，應於產前做染色體檢測。



A-2. Selected Oral Communication O-030

Embryos showing mosaicism in trophoctoderm cells can achieve good pregnancy rates

- R. Morales

會議中另一場有關染色體鑲嵌型胚胎於臨床懷孕率的 oral communication 是由西班牙 Instituto Bernabeu 的 Dr. Ruth Morales 所分享。Morales 團隊重新檢視了先前做過 aCGH-PGS 的 trophoctoderm 檢體，並加入鑲嵌型的分析。其中有約 13% 的胚胎為鑲嵌型。該團隊再比較 mosaic embryos 和 euploid embryos 於臨床懷孕表現差異。

Dr. Morales 團隊發現鑲嵌型胚胎及整倍體胚胎，除了在臨床懷孕率上有統計學上的差異外，與其他項目皆無顯著差異。(Morales presentation slide: “Clinical pregnancy rate: mosaic embryos 26.9%, euploid embryos 40.2%, $p=0.046$ ”)

於 mosaic embryos 中，單對或多對異常染色體的臨床懷孕狀況在統計上沒有顯著差異。

Morales 也有列出 9 例鑲嵌型胚胎植入後，成功發展成健康新生兒的例子。其中有 6 例產前染色體核型分析結果為正常，其餘 3 例未有染色體結果。

Dr. Morales 提出的結論表示：

- Mosaic embryos 跟 euploid embryos 相比有較低的臨床懷孕率，但懷孕率仍然不錯。
- Mosaic embryos 不應該直接被丟棄，而是將其植入順序列於 euploid embryos 之後。
- 植入鑲嵌型的胚胎並成功懷孕後，應於產前做染色體檢測以排除胎兒染色體異常。



A-3. Poster P-654

Why do euploid embryos miscarry? A retrospective study comparing aneuploidy rates within presumed euploid embryos resulting in miscarriage or live birth using next-generation sequencing (NGS)

- Maxwell et al.

在 Poster 投稿中，有一篇由美國 New York University Langone Medical Center Fertility Center 之 Maxwell et al. 發表 183 個 aCGH-PGS 顯示 euploid embryos 於植入後流產或成功生下健康新生兒的個案，將當初切片檢體的 DNA 再用 NGS 技術做 PGS 檢測，以此做比較。

作者提出的結論表示：

- 在流產族群比在胎兒活產族群中明顯 mosaic embryos 所佔比例較高。
- 未被偵測的染色體鑲嵌型可能提高第一孕期流產機率。
- Mosaic embryos 在遺傳諮詢及病人知情同意後，可以考慮植入。
- 現下還未知由 mosaic embryos 發展成健康新生兒的個案，於產後是否有其他影響。



A-4. Selected Oral Communication O-058

Evidence that differences between embryology laboratories can influence the rate of mitotic errors, leading to increased chromosomal mosaicism, with significant implications for IVF success rates

- D. Wells

在多數團隊探討 mosaic embryos 於臨床懷孕潛力意義的同時，英國 Reprogenetics 的 Dr. Dagan Wells 提出個有趣的思考層面。已知 mosaicism 會影響著床率及成功活產率，若能找到可降低 mosaicism 的可控制變因，將有可能提升成功懷孕率。

由於各家不孕症中心，其治療療程或胚胎培養過程中皆有些課流程上的差異。Wells 探討在**不孕療程或胚胎培養過程中可能影響胚胎 mosaicism 的原因**。Wells 比較七個不孕症中心的數據，排除因先天母體年齡所造成卵子的染色體異常機率，發現**不同不孕症中心其 mosaic embryos 發生率在統計學有顯著差異**。如其中一家不孕症中心，有**32% 的 blastocysts 呈現 chromosomal mosaicism**，而另一家的比例高達**60%**。

在進一步挑選**13 個可能的變數做比較後**，Wells 目前尚未發現有意義的特定因子。



【觀察要點筆記整理】

➡ Detection:

- 由於 PGS 技術提升，NGS 平台讓存在於胚胎之染色體鑲嵌型更容易被清楚偵測。
- 國際間有多個團隊皆認為，**embryo mosaicism 的偵測可避免有成功潛力的胚胎直接被丟棄**。
- 由於**胚胎切片為採樣**，切片檢體的異常染色體鑲嵌百分比，並不一定代表整顆胚胎之鑲嵌百分比。
- Fiorentino 認為 PGS 報告應該不能只呈現 euploid 和 aneuploidy 兩個結果。若切片檢體有 mosaicism，此訊息應該要如實反應在 PGS 報告上，以提供臨床討論。至於報告是否建議要呈現鑲嵌型之異常百分比數字，Fiorentino 表示該檢測單位的 PGS 報告目前沒有提供此訊息，但未來會持續討論。

➡ Clinical Implications:

- Mosaicism 訊息**可協助胚胎分級，優化挑選胚胎植入的順序**。
- **Mosaic embryos 比 euploid embryos 著床率低、流產率高，但仍然有成功發展成健康新生兒的潛力**。

- 許多多個不同團隊皆個別列舉 mosaic embryos 在臨床上，成功懷孕並生下健康新生兒的實際案例。

➡ Care Management:

- 由於胚胎切片檢體為採樣，且切片後胚胎持續發育變化，若植入 mosaic embryo，胎兒最後染色體狀況是無法預測的。可能發生的狀況包括：胎兒所有細胞皆為異常染色體、有染色體鑲嵌型、或所有細胞皆為正常染色體。
- 切片檢體有 mosaicism，但胎兒最終為正常染色體的可能原因，如：
 - 胚胎只有部分滋養層(trophectoderm)細胞有異常染色體，故 trophoctoderm biopsy 檢體為鑲嵌。但最終會發展成胎兒的 inner cell mass，帶有正常染色體細胞。(此狀況即可能形成 confined placental mosaicism.)
 - 異常之染色體發生 self-rescue, e.g. trisomy rescue or monosomy rescue; 異常細胞自救為正常細胞。
- Fiorentino 和 Morales 兩位皆提倡，因為無法預知植入後胚胎染色體發展狀況，故若選擇植入 mosaic embryo，建議於懷孕期間，要為胎兒做產前染色體檢查，以排除胎兒帶有異常染色體。
- Fiorentino 再三強調若要植入帶有 mosaic embryo with viable aneuploidy (如: mosaic trisomy 21) 要非常謹慎小心。
- 哪一類鑲嵌型胚胎較容易成功? 至今尚未有共識。
 - Fiorentino 以他們現有的數據表示：
 - ◆ Mosaic monosomy 比 mosaic trisomy 後續臨床結果較好。
 - ◆ Low-level mosaicism 比 high-level mosaicism 後續臨床結果較好。
 - Morales 表示目前尚需更多臨床數據，才能得知哪一條染色體成功機率較高。

B. Mitochondrial DNA Quantification and Embryo Viability

2015 年的幾篇文獻研究指出胚胎裡的粒腺體 DNA (Mitochondrial DNA, mtDNA) 的量跟胚胎存活潛力有關，並探討用 mtDNA 來做為評估胚胎潛力的可能性。今年在會議上，義大利 Genoma Molecular Genetics Laboratory 的 Dr. Francesco Spinella 和英國 Reprogenetics 的 Dr. Elpida Fragouli 兩位講者也做了相關分享。



B-1. Selected Oral Communication O-059

Quantification of mitochondrial DNA in preimplantation embryos: a tool to predict implantation potential of chromosomally normal embryos

- F. Spinella

Spinella 測量近 800 個 cleavage-stage embryos, blastocyst-stage embryos and degenerated embryos (arrested blastocysts) 中 mtDNA 和 nuclear DNA 的量。並進一步比較在 734 個 blastocyst-stage embryos 中，胚胎染色體組成狀況和後續臨床懷孕狀況和 mtDNA 量的關係。Spinella 提供的數據表示 **mtDNA 量高和受損害的囊胚(compromised blastocysts)相關，如囊胚本身染色體異常或 degenerated embryos；而 MtDNA 量低的 blastocyst 有相對較高的著床能力和發育成新生兒的潛力。**



B-2 Selected Oral Communication O-060

Clinical implications of mitochondrial DNA quantification on pregnancy outcomes: a blinded prospective non-selection study

- E. Fragouli

Fragouli 做了 retrospective and prospective 的研究，表示 **大多數的 euploid blastocysts，其 mtDNA 含量是正常或偏低；但若其 mtDNA 過高，則胚胎著床失敗。而約有 30% 著床失敗的 blastocysts，其 mtDNA 量相對較高。因此 Fragouli 提出 mtDNA 量可以做為一個評估胚胎存活力的獨立生物標記物，協助胚胎植入挑選，提升著床率。**



【觀察要點筆記整理】

- NGS 技術的應用，可延伸用來測量胚胎 mitochondrial DNA 的量。
- Mitochondrial DNA 的多寡可能可做為評估胚胎存活率的生物標記物，以更進一步協助挑選最適合植入，使成功率最高的胚胎先被植入。
 - 目前研究顯示 mtDNA 量少與胚胎成功潛力較高有關。
- 講者及聽眾皆有表示尚需更多臨床數據及大規模的研究來評估 mtDNA 的臨床實用性。
- 此技術目前國外已有檢測單位提供此服務。
- 此方向有應用發展潛能，需持續觀察。

Reference:

1. Greco E, Minasi MG, Fiorentino F. Healthy babies after intrauterine transfer of mosaic aneuploidy blastocysts. *N Engl J Med.* 2015 Nov 19;373(21):2089-90.
2. Fiorentino F. Clinical outcome derived after transfer of embryos with chromosomal mosaicism. Paper presented at: European Society of Human Reproduction and Embryology 32nd annual Meeting; 2016 July 3-6; Helsinki, Finland.
3. Morales R. Embryos showing mosaicism in trophoctoderm cells can achieve good pregnancy rates. Paper presented at: European Society of Human Reproduction and Embryology 32nd annual Meeting; 2016 July 3-6; Helsinki, Finland.
4. Maxwell S, Coates A, Colls P, Hodes-Wertz B, McCulloh D, McCaffrey C, Capaldi R, Gouw F, Liu E, Ribustello L, Munne S, Grifo J, Tormasi S. Why do euploid embryos miscarry? A retrospective study comparing aneuploidy rates within presumed euploid embryos resulting in miscarriage or live birth using next-generation sequencing (NGS). Poster presented at: European Society of Human Reproduction and Embryology 32nd annual Meeting; 2016 July 3-6; Helsinki, Finland.
5. Wells D. Evidence that differences between embryology laboratories can influence the rate of mitotic errors, leading to increased chromosomal mosaicism, with significant implications for IVF success rates. Paper presented at: European Society of Human Reproduction and Embryology 32nd annual Meeting; 2016 July 3-6; Helsinki, Finland.
6. Spinella F. Quantification of mitochondrial DNA in preimplantation embryos: a tool to predict implantation potential of chromosomally normal embryos. Paper presented at: European Society of Human Reproduction and Embryology 32nd annual Meeting; 2016 July 3-6; Helsinki, Finland.
7. Fragouli E. Clinical implications of mitochondrial DNA quantification on pregnancy outcomes: a blinded prospective non-selection study. Paper presented at: European Society of Human Reproduction and Embryology 32nd annual Meeting; 2016 July 3-6; Helsinki, Finland.



您有遺傳諮詢相關問題嗎?
您還希望〈遺傳諮詢小報〉討論什麼議題嗎?
讓〈遺傳諮詢小報〉更好, 任何建議請不吝指教!
創源生技遺傳諮詢小組專用電子信箱:
gcsupport@gga.asia