

PGS - Embryonic Mosaicism & Clinical Management 文獻分享

【前言】

Preimplantation genetic screening (PGS) testing platform has evolved through the years from FISH to aCGH and recently to Next-Generation Sequencing (NGS). With the increased sensitivity of NGS technology, chromosomal mosaicism in the biopsy samples of embryos is easier to be detected and the true chromosomal make-ups of the biopsy samples can be better reflected. However, this also presents new clinical challenges in counseling and management of these PGS results and embryos.

Preimplantation Genetic Diagnosis International Society previously released a position statement tackling chromosome mosaicism in PGS testing. Sachdev et al. recently published a paper regarding diagnosis and clinical management of embryonic mosaicism. Both provide resources for clinicians in handling these challenges.

Euploid embryos remain the top priority in selecting embryos for transfer. If another IVF cycle to increase the chance of euploid embryos is not possible or wanted, transfer of embryos of chromosomal mosaicism may be considered after thorough counseling. Studies have suggest embryos with chromosomal mosaicism may be associated with decreased implantation and pregnancy potentials and increased risk for fetal genetic abnormalities and adverse obstetric outcomes; however, studies have also shown these embryos also have potential to result in healthy babies. **Mosaicism involving trisomic or monosomic of any chromosome is associated with fetal and obstetric risks.** These authors suggest **transfer of embryos with mosaic trisomies 2, 7, 13, 14, 15, 16, 18 and 21 may pose the most risk of adverse outcome.** Prenatal genetic diagnosis through invasive procedures remain the criterion standard for prenatal diagnosis of chromosomal abnormality.

胚胎著床前染色體篩檢(Preimplantation Genetic Screening, PGS)隨著檢測技術進步，已從 FISH 發展到 aCGH，進而發展到最新的 Next-Generation Sequencing (NGS) 平台。NGS 技術的高準確性及敏銳度，使胚胎切片細胞中的鑲嵌型的染色體(chromosomal mosaicism)形態更容易被準確偵測，並更如實反映檢體的真實染色體組成。然而，染色體鑲嵌型不管在臨床諮詢或胚胎管理上，皆是隨之而來的新挑戰。

Preimplantation Genetic Diagnosis International Society (PGDIS)於去年發佈了關於 PGS 篩檢及染色體鑲嵌型的立場聲明，Sachdev 及其團隊最近也發表了一篇關於鑲嵌型染色體胚胎的診斷和臨床管理的文章。兩者皆可提供做為臨床醫護人員的參考。

PGS 結果為帶有**整倍體染色體(euploid)的胚胎仍然是選擇胚胎植入的首選**，但如果因不適合或不願意再另進行一次 IVF 療程，以增加擁有整倍體胚胎的機會的病人，可以考慮植入有染色體鑲嵌型的胚胎。研究顯示相較於帶有正常染色體整倍體的胚胎，**具有染色體鑲嵌型的胚胎於著床及成功懷孕的比率較低，並且具有較高胎兒異常或妊娠異常的風險。**但亦有研究顯示，此類胚胎也具有發展成健康嬰兒的潛力。**每條染色體的三倍體或單倍體鑲嵌都有胎兒異常的風險，文中表示帶有第 2, 7, 13, 14, 15, 16, 18 或 21 號染色體三倍體之鑲嵌的胚胎，植入後胎兒有異常患病的風險相對較大。**作者也認為**成功懷孕後仍要做產前染色體檢測，而胎兒產前染色體異常確診目前仍以透過侵入性手術進行的產前遺傳診斷為標準。**

【文獻#1 重點整理】

PGDIS Newsletter, July 19, 2016

PGDIS POSITION STATEMENT ON CHROMOSOME MOSAICISM AND
PREIMPLANTATION ANEUPLOIDY TESTING AT THE BLASTOCYST STAGE

Preimplantation Genetic Diagnosis International Society (PGDIS)於 2016 年 7 月發表該協會對於染色體鑲嵌型胚胎之立場聲明。(以下節錄部分重點內文，全文請見 PGDIS 正式官方文件

http://www.pgdis.org/docs/newsletter_071816.html)

• Recommendations for the Clinician

1. 受檢者應被告知，受技術和生物學因素影響(如染色體鑲嵌型)，於著床前胚胎隨機採樣的單一細胞或少數細胞的基因檢測結果是無法 100%準確的。
2. 染色體篩檢檢測的資料及同意書，需包含有染色體鑲嵌型結果的可能性及植入此類胚胎的潛在風險。這些資訊需由臨床醫生向受檢者解釋說明。
3. 相較於有染色體鑲嵌型的胚胎，**具有整倍體染色體的胚胎應該最優先被選擇做植入。**
4. 若要考慮植入有染色體鑲嵌型的胚胎，應與受檢者討論以下選項：
 - a. 再進行一次 IVF 療程的可能性，以增加可選擇有整倍體染色體囊胚做植入的機會
 - b. 在適當的諮詢後，植入只具有低風險染色體的鑲嵌型胚胎
 - c. **對任何成功著床並懷孕的妊娠，皆要做適當的產前監測及產前診斷 (並且最好是透過羊膜穿刺術)**

• Suggested Guidelines to Prioritize Mosaic Embryos for Transfer

根據目前透過產前診斷對胎兒和胎盤鑲嵌之生殖結果的知識，以下可做臨床醫師考慮挑選染色體鑲嵌型的胚胎做植入時的參考：

1. 由於單倍體染色體(monosomy)胚胎是無法存活的(除 45,X 外)，有**染色體單倍體鑲嵌型(mosaic euploid/monosomy)之胚胎優於三倍體鑲嵌型(mosaic euploid/trisomy)之胚胎**
2. 若決定選擇有單條染色體之三倍體鑲嵌型胚胎做植入，則可根據鑲嵌的程度及所涉及的染色體來優化選擇順序
 - a. **擁有以下染色體之三倍體鑲嵌是較好的植入類別：第 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 17, 19, 20, 22, X, Y 號染色體** (這些染色體都不涉及下列不利的特點，但仍帶有胎兒異常風險)
 - b. 具有和單親二倍體病症(uniparental disomy disorder)相關的染色體之三倍體鑲嵌的胚胎**考慮順序較後：第 14, 15 號染色體**
 - c. 具有與子宮內生長遲緩(Intrauterine growth retardation, IUGR)相關的染色體之三倍體鑲嵌的胚胎**考慮順序較後：第 2, 7, 16 號染色體**
 - d. 具有能夠存活的染色體三倍體鑲嵌的胚胎是**最後的選擇：第 13, 18, 21 號染色體**

Article reference: Preimplantation Genetic Diagnosis International Society. PGDIS position statement on chromosome mosaicism and preimplantation aneuploidy testing at the blastocyst stage. PGDIS Newsletter, July 19, 2016. Available at: http://www.pgdis.org/docs/newsletter_071816.html. Accessed March 27, 2017.



【文獻#2 重點整理】

Fertility
and Sterility. 



學術期刊: Fertility and Sterility
發表時間: 2017/1

Diagnosis and clinical management of embryonic mosaicism

Nidhee M. Sachdev, M.D., Susan M. Maxwell, M.D., Andria G. Besser, M.S., and James A. Grifo, M.D., Ph.D.
New York University Fertility Center, New York University Langone Medical Center, New York, New York

• Mechanisms Causing and Correcting Chromosomal Mosaicism

染色體鑲嵌型胚胎表示在同一個胚胎中，有兩種或兩種以上帶有不同染色體組成之細胞族群。

造成原本為正常染色體二倍體(diploid)胚胎發展成混合不同細胞族群的染色體鑲嵌型胚胎之原因包括：細胞分裂後期滯後(anaphase lag)、有絲分裂染色體不分離(mitotic nondisjunction)、無意的染色體拆除(inadvertent chromosome demolition)、DNA 尚未完成複製前過早的細胞分裂(premature cell division before DNA duplication)。由於這些原因，在 cleavage-stage blastomere 切片中常會偵測到染色體鑲嵌型的組成，然實驗數據顯示有近 50%具有染色體鑲嵌型的 cleavage-stage 胚胎在培養液中會自我修復回染色體整倍體(euploid)的囊胚(blastocysts)。

修復染色體非整倍體(aneuploidy)的機制可能包含：有染色體非整倍體的細胞自然凋亡、染色體非整倍體的細胞較不易成功分裂、內細胞團(Inner cell mass, ICM)中整倍體細胞優先發育、或染色體三倍體的自救(trisomy rescue)。

• Detection of Mosaicism and Interpretation of Mosaic Results

PGS 的技術及平台一直在進步，從以往針對特定幾條染色體做篩檢的 FISH 技術，到能做全染色體篩檢的 aCGH 晶片技術，至近幾年相較於 aCGH 有更高準確度及更低成本的 NGS 技術。由於 NGS 能提供更敏銳的判讀能力，PGS 比以往更容易偵測到切片檢體中的染色體鑲嵌型狀況，更真實反應檢體本身的特性。於是，單一個滋養外胚層(trophectoderm)切片檢體，是否能全然代表整個胚胎之染色體狀況的議題，再次被各界提出討論。此文作者引用兩篇研究說明：Garrisi 學者及團隊以 NGS 技術檢測 43 個胚胎，比較同個胚胎於 ICM 切片檢體及多個 trophoctoderm 切片檢體之 NGS-PGS 結果，發現 trophoctoderm 切片的染色體鑲嵌型結果對 ICM 的可預測性為 58.2%。Maxwell 學者及團隊以 NGS 對 14 個非整倍體/鑲嵌型的胚胎進行多次切片及檢測，並證實 48.3%為染色體鑲嵌型。

• Which Patient Population is at Risk for Mosaicism?

母體年紀和染色體非整倍體發生機率成正比的關係眾所皆知，但母體年紀和染色體鑲嵌型的關係並不明確。此文作者們整理三篇含有母體年齡和胚胎進行 PGS 篩檢數據的研究，提出**母體年齡和鑲嵌型染色體的發生機率沒有絕對關聯性**。

• Results Interpretation and Patient Counseling

作者提出 PGS 檢測前的諮詢需包含：有染色體鑲嵌型檢測結果的機率、判讀及解讀此類染色體鑲嵌型結果的挑戰、以切片結果錯誤判讀胚胎本身為鑲嵌型的可能性、和現今能預估胚胎後續發展的有限科學資訊。如此資訊有助於受檢者做知情選擇。

現今的數據支持**優先選擇帶有正常整倍體染色體的胚胎做植入**。然而，許多不孕症療程並沒有產生整倍體胚胎。有鑑於有些帶有染色體鑲嵌型的胚胎仍然有發展成為健康孩童的潛力，沒有整倍體胚胎又無法或不願意再進行另一個療程的受檢者，在經過完整的諮詢以了解潛在的風險後，可以考慮植入有染色體鑲嵌型的胚胎。

• Embryo Selection

PGDIS 發表的聲明表示 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 17, 19, 20, 22, X 和 Y 染色體之三倍體鑲嵌型，比 2, 7, 13, 14, 15, 16, 18 和 21 號染色體之三倍體鑲嵌型較適合做植入。

若胚胎中所有細胞的染色體皆一致為非整倍體(即非鑲嵌體，沒有同時混合整倍體細胞)時，這樣的胚胎大多數的狀況是無法存活的。而**就算是上述所列較適合的染色體，雖風險可能相對較低，但仍有胎兒患病異常的風險並需特別注意**，因為幾乎每條染色體在有鑲嵌型式且同時混合正常染色體的細胞時，都有活產且有臨床異常的個案。這些帶有鑲嵌型染色體個案的臨床表徵因人而異，且受異常細胞存在的比例及存在的器官組織影響。

• Prenatal Testing after Transfer of Mosaic Embryos

隨著科技進步，產前檢測多元化，至今**絨毛採樣和羊膜穿刺術**仍然是公認產前染色體異常診斷的**確診標準**。

Article reference: Sachdev NM, Maxwell SM, Besser AG, and Grifo JA. Diagnosis and clinical management of embryonic mosaicism. Fertil Steril. 2017 Jan;107(1):6-11. PubMed PMID: 27842993.



您有遺傳諮詢相關問題嗎?
您還希望<遺傳諮詢專刊>討論什麼議題嗎?
讓<遺傳諮詢專刊>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