

PRENATÁLIS ÉS PREIMPLANTÁCIÓS DIAGNOSZTIKA

Bán Zoltán

PhD, egyetemi tanársegéd, Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar
I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika
banz@noi1.sote.hu

Papp Zoltán

DSc., egyetemi tanár, Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar
I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika
pz@noi1.sote.hu

1. Prenatális (születés előtti) diagnosztika

A prenatális diagnosztika a klinikai genetika azon területe, amely magába foglalja mind azokat a módszereket és eljárásokat, amelyek segítségével az embrió, illetve a magzat egészségi állapotáról információt nyerhetünk. A módszerek segítségével felismerhetjük azokat a magzati rendellenességeket, amelyek méhen belüli, esetleg korai újszülöttkori kezelést tesznek szükségessé, vagy gyógyíthatatlan esetekben a terhesség befejezését indokolhatják. A prenatális diagnosztika egyrészt lehetővé teszi, hogy magas genetikai kockázattal bíró szülők számára is megelőzhető legyen a beteg utód születése, illetve negatív diagnosztikus eredmény esetén elősegíti az utód vállalását ezekben a családokban.

A prenatális diagnosztika jelentőségét illusztrálja, hogy nemzetközi adatok szerint a születések mintegy 0,65 %-ában figyelhető meg klinikailag jelentős kromoszóma-rendellenesség, a monogénesen öröklődő rendellenességek gyakorisága pedig 3,6/1000 születés. A perinatális halálozások 30 %-ában van szerepe veleszületett rendellenességeknek. A terhességek mintegy 8 %-ában

indokolt prenatális diagnosztika genetikai javallat alapján.

A kockázati tényezők az alábbi két fő csoportba oszthatóak:

- A terhesség előtt meglévő kockázat: idős anyai vagy apai életkor, rokonházasság, genetikai betegség vagy bizonyos kromoszóma-rendellenességek a családban, terhelő szülészeti kórelőzmény
- A terhesség alatt felismert kockázat: kóros ultrahanglelet, fokozott kockázatra utaló anyai szérum markerszint, a magzatvíz mennyiségi eltérései, bizonyos anyai fertőzések, terhesség alatti gyógyszeresedés, illetve vegyszer- és sugárterhelés

A fentebb említett indokok alapján alkalmazott prenatális genetikai vizsgálatokat két csoportba oszthatjuk:

- Nem invazív eljárások: ultrahangvizsgálat, anyai szérum marker vizsgálat, anyai vérből izolált magzati sejtek vizsgálata
- Invazív eljárások: genetikai amniocentézis (GAC), chorionboholymintavétel (CVS), vérvétel a köldökzsinórból, magzati szövetminta vétele, preimplantációs genetikai diagnosztika

A házaspár tájékoztatása a WHO ajánlása alapján nem-direktív módon történik. A genetikai tanácsadás során a házaspár az objektív felvilágosítást követően maga hozza meg

a döntést arról, hogy kéri-e az invazív vizsgálatot, illetve kóros esetben dönt a terhesség továbbviseléséről vagy megszakításáról. (Bán et al., 2001)

1.1. Nem invazív módszerek

A nem invazív eljárások nem jelentenek kockázatot a magzat számára. Az ultrahangvizsgálat alkalmazható bizonyos anatómiai rendellenességek (például szív- és vesefejlődési rendellenességek) kimutatására, valamint a magzati kromoszóma-rendellenességek szűrővizsgálatának elvégzésére. A nem invazív szűrővizsgálatok kiszűrnek azokat az emelkedett kockázatú terhességeket, ahol az invazív eljárások alkalmazásának szükségessége felmerül.

1.1.1. Anyai szérumban markervizsgálat

A kromoszóma-rendellenességben szenvedő gyermekek többsége harmincöt évnél fiatalabb anyáktól születik, akiknél nem történt negatív kórelőzmény miatti genetikai tanácsadás.

Ezen esetek egy részének megelőzésére alkalmasak a terheseken végzett nem-invazív szűrések, például az anyai szérumban marker és az ultrahangos szűrővizsgálatok. A szűrővizsgálat nevében is benne van, hogy nem diagnosztikus célt szolgál, azaz egy átlagpopulációból kiszűrni azokat az eseteket, amelyekben diagnosztikus vizsgálata van szükség egy adott betegség szempontjából.

A magzati kromoszóma-rendellenességek, elsősorban a Down-szindróma szűrésére a következő szérumban markerek alkalmasak.

- Alfa-fetoprotein (AFP)
- Humán chorion gonadotropin (első trimeszterben a szabad β -hCG, második trimeszterben az össz β -hCG)
- Konjugátlan oestriol (uE_3)
- Inhibin-A (inhA)
- Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A)

1.1.1.1. Anyai szérumban markerszűrés a második trimeszterben

Az AFP, a β -hCG és az uE_3 markerek együttes vizsgálatát („triple teszt”) 1988-ban fejlesztették ki, majd 1996-ban egészítették ki az inhA vizsgálatával („quad-teszt”). Tanulmányok tapasztalata szerint a „triple-teszt” a Down-szindrómás terhességek 65 %-ában, a „quad-teszt” 75 %-ában pozitív amellet, hogy egy átlagos terhespopuláció 5 %-ában indikál amniocentesiszt. Megfelelő kockázatbecslési programmal a módszer alkalmasnak bizonyult az Edwards-szindróma szűrésére (ennél a betegségnél a 18-as kromoszómából kettő helyett három van), valamint a vizsgálat során levett vénminta alkalmas a velőcsőzáródási rendellenességek AFP általi szűrésére is.

A „quad-teszt” biztosítja jelenleg a leghatasosabb biokémiai Down-szindróma-szűrést a 2. trimeszterben.

A „triple/quad teszt” interpretációja genetikai tanácsadásonként változó lehet. Néhányan az 1/250 kockázatot veszik határértéknek, amely megfelel egy harminchét éves terhes kockázatának. Mások az 1/380 határértéket alkalmazzák, amely egy harmincöt éves terhes Down-szindróma kockázatának felel meg (Fancsovit et al., 2001). Amennyiben a határérték meghatározásában megegyezés születik, és a terhes kockázata azt meghaladja („pozitív szűrővizsgálat”), a genetikai tanácsadás során felmerül a magzat citogenetikai vizsgálatának szükségessége (Handyside et al., 1990).

1.1.1.2. Anyai szérumban markerszűrés az első trimeszterben

A második trimeszterben történő szűrés elterjedése után kezdtek vizsgálni a biokémiai markerszűrés alkalmazási lehetőségét az első trimeszterben. Ennek előnye, hogy egy esetleges korai terhességmegszakítás a terhes szempontjából mind pszichésen, mind a kockázatok szempontjából kedvezőbb.

Az első trimeszterben végzett Down-szűrésre két biokémiai marker bizonyult alkalmasnak, a szabad β -hCG és a PAPP-A. A két szérum marker együttes vizsgálata mintegy 60 %-os szenzitivitást tesz lehetővé. Egy harmadik faktoral, a magzati tarkóredő (nuchal translucency – NT) vastagságának ultrahanggal történő mérésével kiegészített szabad b-hCG és PAPP-A vizsgálat („kombinált teszt”) érzékenysége eléri a 85 %-ot úgy, hogy a vizsgált terhességek 5 %-ában indikál invazív vizsgálatot. Az első trimeszterbeli „kombinált teszt” hatékonysága így meghaladja a második trimeszterbeli „quad-teszt” hatékonyságát, azonban a tarkóredő vastagságának pontos és standardizált mérése kulcsfontosságú a módszer megbízhatósága szempontjából.

1.1.2. Ultrahangvizsgálat

A legtöbb klinikailag jelentős magzati kromoszóma-rendellenesség részletes ultrahangvizsgálat során észlelhető rendellenességgel jár. Ezek jelentős része már az első, illetve a második trimeszterben kimutatható.

Az *első trimeszterben* leggyakrabban előforduló kromoszóma-rendellenességet jelző elváltozás a megvastagodott magzati tarkóredő (NT). Tanulmányok szerint a terhesség 11-14. hetében mérve megbízható jele az autoszomális triszomiáknak, a Turner- és Klinefelter-szindrómának, valamint a triploidiának, és 75-80 %-os 21-es triszómia (Down-szindróma) szűrés hatékonyságot írnak le a módszer alkalmazásával, bár az egészséges magzatok 5-10 %-ánál is megvastagodott tarkóredő figyelhető meg. Az álpozitív esetek aránya egy összesítő tanulmányban 6 %-nak bizonyult, és megállapították, hogy 3 mm-nél vastagabb tarkóredő esetén a 21-es triszómia (ilyenkor kettő helyett három van a 21-es kromoszómából) előfordulásának kockázata tizenháromszorosa az átlagosnak. A tarkóredő-vastagság mérésének szigorú kritériumok szerint kell történnie, ame-

lyek alkalmazásáról és eredményeiről a FASTER (First and Second Trimester Evaluation of Risk) tanulmány számol be.

Az elmúlt években jelentek meg közlemények egy másik, első trimeszterben észlelhető gyanújelről, a magzati orrcsont hiányáról 21-es triszómia esetén. Az orrcsont a terhesség 11-14. hete között a kromoszómális egészséges magzatok 99,5 %-ában ultrahangvizsgálat során látható. 21-es triszómia esetén az orrcsont hipopláziás, és ezért a 21-es triszomiás magzatok 60-73 %-ában az első trimeszterben nem látható. Egészséges magzatok esetén az orrcsont hiányának valószínűsége 0,3-0,6 %.

A *második trimeszterben* változatos jelek figyelhetőek meg, és figyelemzethetnek genetikai rendellenességre.

1.2. Invazív módszerek

Az invazív módszerek alkalmazása során a terhes méh üregéből kell mintát venni, amely kockázatot jelent a terhességre nézve. Erre csak indokolt esetekben kerül sor.

- A genetikai amniocentézist a terhesség 16-18. hetében végezzük. Ultrahang-ellenőrzés mellett az amnionúrból egy tűszúrással mintegy 10-20 ml magzatvíz nyerhető, amely a magzattól származó sejteket tartalmaz. A mintát elsősorban citogenetikai vizsgálathoz alkalmazzuk, mivel a magzatvízsejtek tenyésztése és citogenetikai vizsgálata igen megbízható, valamint a beavatkozás szövődményeinek aránya is alacsony (0,5 %). Hátránya, hogy az eredményre a sejtek tenyésztése miatt mintegy két hetet kell várni. A magzatvízmintából DNS-vizsgálat és enzimaktivitás mérése végezhető, valamint alkalmas bizonyos magzati fertőzések (például toxoplazmosis) kimutatására is.
- A chorionboholy-mintavételt a terhesség 10-12. hete között szoktuk végezni. A mintavételi eszközzel a behatolás a hasfalon keresztül történik ultrahang-ellen-

őrzés mellett, és így 10-20 mg szövetminta nyerhető a méhlepény kezdeményéből. A minta citogenetikai vizsgálatra, enzimaktivitás mérésére, illetve DNS-vizsgálatokra alkalmas. A beavatkozás nemzetközi és saját tapasztalatok alapján mintegy 1,5-2 %-ban vezethet vetéléshez.

- A köldökzsinórból történő vérvétel során az intrauterin magzat köldökzsinór-vénájából nyerünk vérmintát. Az előbbi két eljárásnál bonyolultabban kivitelezhető, magasabb kockázatú módszer, amely gyors magzati kromoszóma-vizsgálathoz (például, ha a magzatzívminta alkalmatlan a vizsgálatra), magzati hematológiai és immunológiai betegségek kimutatására alkalmazható.
- A magzati szövetminta vétele az utóbbi időben a molekuláris genetikai eljárások fejlődése miatt háttérbe szorult, segítségével elsősorban magzati bőr- és izombetegségek (például epidermolysis bullosa) esetén végezhető diagnosztika, elsősorban olyan esetekben, amikor a körkép molekuláris háttere nem tisztázott.

2. Laboratóriumi vizsgálatok

Az invazív módszerekkel nyert magzati mintákból az alábbi laboratóriumi vizsgálatok végezhetőek el:

- Magzati kromoszóma-vizsgálat (kromoszóma-rendellenességek kimutatására, valamint nem meghatározás céljából X kromoszómához kötött recesszív öröklődésű betegség kockázata esetén)
- Magzati enzimaktivitás mérése egyes anyagcserebetegségek kockázata esetén
- A magzatzí AFP mérése (pl. velőcsőzárdási rendellenesség gyanúja esetén)
- Magzati DNS-diagnosztika (monogénesen öröklődő betegségek kockázata esetén)

A magzati diagnosztika az elmúlt évtizedben indult ugrásszerű fejlődésnek, és a leggyorsabb fejlődés a magzati DNS-diagnosztika területén történt. Napjainkig több mint 6400

genetikai eredetű megbetegedést katalogizáltak, és egyre bővül azon rendellenességek köre, amelyben lehetővé válik a genetikai diagnosztika alkalmazása. A DNS-sokszorozási (PCR) technika érzékenységeinek további fokozásával lehetővé vált akár egyetlen sejt vizsgálata is, amely megnyitotta az utat a preimplantációs genetikai diagnosztika, valamint az anyai vérből izolált magzati sejtek vizsgálata előtt is. A bővülő diagnosztikus lehetőségekről az információ nemcsak a szakfolyóiratokból, hanem az internetről is naprakészen elérhető. Adatbázisok segítik a szakembereket, hogy adott genetikai betegségben hol, mely laboratóriumokban végeznek vizsgálatot, így molekuláris genetikai diagnosztika olyan betegségek esetén is elvégezhető külföldi együttműködéssel, amelyek vizsgálata hazánkban nem elérhető.

2.1. Citogenetikai vizsgálat

A kromoszóma-analízis hagyományos módszere a citogenetikai vizsgálat során történő karyotypizálás, amely a metafázisban gátolt osztódó sejtek fénymikroszkópos vizsgálatával történik.

A magzatzívminta nem tartalmaz osztódó sejteket, ezért minden esetben szükséges a sejtek tenyésztése. A számbeli kromoszóma-rendellenességeken kívül néhány másféle kromoszóma-eltérés is kimutatható a rutin citogenetikai vizsgálatok során.

2.2. Molekuláris genetikai vizsgálatok

A prenatális molekuláris genetikai vizsgálatokhoz a leggyakrabban az alábbi eljárások használatosak:

- PCR (polimeráz láncreakció)
- PCR-RFLP (PCR-restrikciós fragmens hossz polimorfizmus vizsgálat)
- Hibridizációs eljárások
- Fluoreszcens *in situ* hibridizáció (FISH)
- *Southern blot* eljárás

A betegségek prenatális diagnózisához két fő stratégiával juthatunk el.

2.2.1. *Direkt diagnosztika (mutációk kimutatása)*

Amennyiben az adott betegség génje és a betegséget okozó mutációk ismertek és közvetlenül kimutathatóak, direkt diagnosztikát végzünk. Példaként említhető a ΔF 508 mutáció vizsgálata cisztás fibrózis esetén. A cisztás fibrózis a leggyakoribb autoszomális recesszív módon öröklődő súlyos betegség Európában, amely a tüdő és a külső elválasztású mirigyek károsodásával jár. A ΔF 508 mutáció a 7. kromoszómán elhelyezkedő CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) gén 10. exonjában három bázispár delécióját (hiányát) jelenti. A CFTR gén termékének károsodása esetén rendellenesen sűrű nyák alakul ki, amely súlyos következményekkel jár. Mivel a betegség autoszomális recesszív módon öröklődik, csak a kóros allélra nézve homozigóta egyének betegek. Amennyiben a házaspár mindkét tagja heterozigóta hordozója a mutációnak, utódaik 25 %-os kockázattal betegednek meg.

Amennyiben a betegség hátterében nem mutatható ki a ΔF 508 mutáció, el kell végezni a család mutációanalízisét. A beteg, valamint a szülők vizsgálata során ki kell mutatni, mely egyéb mutáció áll a cisztás fibrózis hátterében, és a szülők hordozzák-e azt. Amennyiben a szülők hordozzák a kimutatható mutációt, elvégezhető a magzati vizsgálat is. A cisztás fibrózis hátterében eddig több mint ezerféle mutációt mutattak ki, amelyek közül az európai népességben leggyakoribb huszonkilenc mutáció vizsgálata az ún. oligonukleotid ligációs módszerrel végezhető el. A módszer lényege, hogy a huszonkilenc leggyakoribb mutáció helyére bekötődő oligonukleotidokból mutáció esetén eltérő hosszúságú termék képződik, mint normális esetben. A csúcsok elhelyezkedése alapján a számítógépes program kijelöli, hogy mely mutáció van jelen a mintában.

Előfordulhat azonban, hogy a cisztás fibrózis hátterében olyan mutáció áll, amely nem mutatható ki ezzel a módszerrel sem. Ilyen esetben indirekt, kapcsoltsági vizsgálatot lehet végezni, amelyről a későbbiekben lesz szó.

Ugyancsak direkt diagnosztikát végezhetünk a Duchenne muszkuláris disztrófia (DMD) nevű izomsorvadásos betegség esetén. A DMD X kromoszómához kötött recesszív öröklésű betegség. A hordozó anya fiai 50 %-os valószínűséggel lesznek betegek, lányai egészségesek lesznek, de 50 %-os eséllyel hordozzák a betegség génjét, és utódaikra továbbörökíthetik azt. Amennyiben a prenatális (terhesség alatti) vizsgálat során a magzat fiúnak bizonyul, direkt mutáció kimutatást végzünk. A betegség hátterében a dystrophin génben elhelyezkedő elváltozások (deléció, duplikáció stb.) állnak. Multiplex PCR vizsgálat során felszaporítjuk a dystrophin gén azon 18 exonját, melyeknek a hiánya a leggyakrabban okozza a betegséget.

Harmadik példaként a Huntington-betegséget említenénk, amelynek hátterében a huntingtin gén elváltozása áll. A huntingtin gén 5' végén egy (CAG)_n ismétlődő egység található. Amennyiben az ismétlődések száma (n) 36 fölött van, kóros fehérje halmozódik fel a központi idegrendszerben, és ez vezet a betegség tüneteinek, a gyors szellemi és testi leépüléssel együtt járó akaratlan mozgások kialakulásához. A betegség tünetei általában negyvenéves életkor után jelentkeznek, ezért a prenatális diagnosztika nehéz döntés elé állíthatja a házaspárt. A CAG egységek száma F-PCR vizsgálattal pontosan megállapítható. Mivel a betegség autoszomális domináns, elég egyetlen kóros allél jelenléte a betegség kialakításához.

2.2.2. *Indirekt diagnosztika (kapcsoltsági vizsgálatok)*

Számos olyan monogénesen öröklődő betegség van, amelynek hátterében egy génen

belül számtalan mutáció állhat, és nincsen olyan kitüntetett mutáció, amely a megbetegedések döntő többségéért felelős. Ilyen esetekben az adott gén szekvenálása (a bázisok sorrendjének pontos megállapítása) az ideális megoldás, azonban ez nem minden esetben oldható meg. Vannak olyan genetikai betegségek is, amelyek génjének szerkezete még nem ismert pontosan, csak azt tudjuk, hogy melyik kromoszómán, pontosan melyik régióban helyezkedik el. Ilyen esetekben indirekt diagnosztika végezhető. A kapcsoltsági vizsgálatok lehetővé teszik, hogy a beteg családtagokban a mutációt tartalmazó allélhoz kapcsolt polimorfizmusok nyomon követésével a kérdéses magzat beteg vagy hordozó voltáról nyilatkozzunk. Polimorfizmusnak nevezzük azokat a mutációkat, amelyek nem okoznak betegséget, és a gyakoriságuk 1 %-nál nagyobb a populációban. Amennyiben ezek egy betegség génjében vagy annak közelében helyezkednek el, akkor azzal együtt (kapcsoltan) öröklődnek. Ezzel a módszerrel tehát nem közvetlenül a betegségért felelős genetikai hibát mutatjuk ki, csupán azt, hogy a vizsgált magzat nagy valószínűséggel azt az allélt örökölte-e, amely a család beteg tagjaiban is megtalálható vagy sem.

Ezzel a módszerrel gyakorlatilag bármely ismert lokalizációjú monogénesen öröklődő betegség esetén lehet kapcsoltsági vizsgálatot végezni, ám ennek feltétele, hogy legalább két beteg legyen a családban, és rendelkezésre álljon vérminta az egész családtól.

2.2.3. Egyéb vizsgálatok

Molekuláris genetikai vizsgálatok nemcsak monogénesen öröklődő betegségek kimutatására alkalmasak. A hagyományos citogenetikai vizsgálat egyre fontosabb kiegészítő vizsgálatává válik a FISH, illetve a kvantitatív fluoreszcens-PCR (QF-PCR) módszer.

A 21-es, 18-as és 13-as triszómia a leggyakoribb számbeli kromoszóma-rendellenes-

ségek. A következtükben kialakuló szindrómák súlyos szellemi és testi rendellenességeket okoznak, ezért szűrésük igen fontos. Születési előfordulásuk mintegy 1/700, ami harmincöt év feletti anyai életkortól ugrászerűen emelkedik. Prenatális diagnosztikájuk a magzati mintavétellel nyert sejtek citogenetikai vizsgálatával történik. Mintegy tíz éve kezdtek alkalmazni a FISH (fluoreszcens *in situ* hibridizáció), valamint a QF-PCR vizsgálatot is a számbeli kromoszóma-rendellenességek kimutatására. A QF-PCR módszer alapját az képezi, hogy minden kromoszómán találhatóak mikroszatelliták, más néven *short tandem repeat* (STR) markerek. Ezek 2-5 nukleotid ismétlődő egységeiből állnak, például (ACGT)_n. Az ismétlődések száma (n) igen változatos, így egy diploid sejt adott (például 21-es) kromoszómapárjain általában eltérő hosszúságú STR-ek találhatóak. Ha az STR markereket F-PCR-rel felszaporítjuk és kimutatjuk, nem triszómiás mintában a vizsgált kromoszómán elhelyezkedő STR markerekből két egyforma méretű csúcs található. Triszómiás minta esetén a számfeletti kromoszóma egy harmadik csúcs formájában válik láthatóvá.

A módszer nem szolgáltatja a citogenetikai vizsgálatnál nyújtott komplex információt (csak a vizsgált kromoszómákról ad felvilágosítást), viszont több előnyös tulajdonsága van, ami fontos kiegészítő vizsgálatá teszi:

- Gyors (eredmény akár öt órával a minta levétele után)
- Fertőzött magzatvíz vizsgálatára is alkalmas
- Nem kell hozzá a sejteket tenyészteni
- Érzékenysége miatt akár egyetlen sejt vizsgálatára is alkalmas

Ezen utóbbi tulajdonsága miatt a QF-PCR módszer alkalmazható a preimplantációs diagnosztikában, valamint az anyai vérből izolált magzati sejtek vizsgálatára is.

3. Preimplantációs (ágyazódás előtti) genetikai diagnosztika

A preimplantációs genetikai diagnosztika (PGD) azon párok számára kínálhat megoldást, akik a terhességmegszakítás gondolatát nem tudják elfogadni. A módszer alapját az képezi, hogy a hat-nyolcsejtes előébrényből (preembrió) egy-két sejt (blasztoméra) úgy távolítható el, hogy az ébrény további fejlődése nem károsodik. Az eltávolított sejtekből molekuláris genetikai vizsgálattal megállapítható, hogy mely előébrények érintettek egy adott genetikai betegségben, s csak az egészségeseket juttatjuk vissza az anyaméhbe. A PGD megvalósulásához a mesterséges megtermékenyítés területén alkalmazott mikromanipuláció, illetve a molekuláris genetikai vizsgálatok fejlődése teremtette meg a lehetőséget. A preimplantációs genetikai diagnosztika mintegy tízéves múltra tekint vissz-sza. Elsőként X kromoszómához kapcsolt recesszív öröklődésű betegségekre magas kockázatú pároknál végeztek nem-meghatározást előembriókból, majd a nőnemű előébrények (homozigóta egészséges vagy hordozó) transzfere után sikeres terhességet értek el.

Az elmúlt években fokozatosan bővült a vizsgált genetikai rendellenességek köre, és napjainkra már gyakorlatilag az összes prenatalisan diagnosztizálható betegséget ki lehet mutatni preimplantációs diagnosztika során is.

A preimplantációs diagnosztika során az előébrényekből eltávolított blasztomérákat általában F-PCR vagy FISH módszerrel vizsgálják. Klinikánkon a fluoreszcens-PCR módszer alkalmazásával szereztünk tapasztalatokat a blasztoméramintákon végzett nem-meghatározás és DF 508 mutációmeghatározás területén. Magyarországon 2002-ben elvégeztük az első sikeres preimplantációs genetikai vizsgálatot, melynek köszönhetően az első ilyen módon vizsgált gyermek 2002 októberében született meg.

A preimplantációs diagnosztika fejlődése során újabb és újabb molekuláris genetikai módszereket vezetnek be, kutatják a komparatív genomialis hibridizáció (CGH), a miniszekvenálás és a DNS-chipek alkalmazási lehetőségeit. A preimplantációs diagnosztika további alkalmazása során szigorúan ügyelni kell arra, hogy a módszer alkalmazását genetikai tanácsadás felügyelje, és szigorúan csak orvosi indikációval lehessen alkalmazni (például nem-meghatározást csak X kromoszómához kötött öröklődő betegség esetén lehessen végezni, nem pedig a szülők kívánságára megválasztani az utód nemét). Amennyiben az etikai kérdésekben nemzetközi szabályozás születik, a preimplantációs diagnosztika a prenatalis diagnosztikával egyenrangú módszerként lesz alkalmazható a gyermekvállalást tervező házaspárok részére.

4. A prenatalis diagnosztika jövője

A prenatalis diagnosztika jövőjét meghatározza az a tendencia, hogy egyre több késői életkorban jelentkező öröklődő betegség, illetve betegségre való hajlam kimutatására alkalmazzák (például Huntington-betegség, bizonyos öröklődő rosszindulatú megbetegedések stb.). Ez a tendencia több etikai kérdést vet fel, amelyek megvitatására humángenetikai bizottságok jöttek létre. A prenatalis diagnosztika során kimutatható betegségek kezelése sajnos nem fejlődött olyan ütemben, mint a diagnosztika, ezért a felfedezett súlyos rendellenességek esetén a terhességmegszakítás a házaspárok előtt álló lehetőség. A prenatalis diagnosztikának köszönhetően azonban olyan házaspárok is vállalnak gyermeket, akik az örökletes betegség súlyossága miatt a módszer nélkül inkább nem vállaltak volna gyermeket, így összességében több gyermek megszületése köszönhető a prenatalis diagnosztikának, mint ahány terhességmegszakítás történt a diagnosztika során betegnek bizonyult magzatok miatt.

A preimplantációs diagnosztika fejlődése hamarosan eléri azt a fokot, hogy a genetikai

tanácsadás után a házaspárok dönthessenek arról, hogy prenatális vagy preimplantációs diagnosztikát választanak. A prenatális diagnosztika során egy spontán fogant terhesség vizsgálata után kell dönteni a terhesség megtartásáról vagy megszakításáról, a preimplantációs diagnosztika során pedig egy mesterséges megtermékenyítési eljárás után, a még szervezeten kívüli előembriók vizsgálata történik meg, és csak az egészséges előembriók kerülnek beültetésre. A két módszer előnyeinek és hátrányainak ismeretében a választás lehetősége hamarosan az érintett házaspárok előtt áll.

Az anyai vérbe jutó magzati sejtek vizsgálata során lehetőség nyílik arra, hogy az anyától történő egyszerű vérvétel során (a magzat veszélyeztetése nélkül) nyerjünk magzati sejteket. Az anyai keringésben azonban nagyon kevés magzati sejt van, s ezek azonosítása bonyolult módszereket igényel, ezért nem várható, hogy ezt a közeljövőben rutinszerűen diagnosztikus célból alkalmaz-

zák. A kutatások két fő iránya az anyai vérből izolálható sejt elemek jelölése, mikromanipulátorral történő eltávolítása és vizsgálata, ill. az anyai vérplazmában oldott magzati eredetű DNS kimutatása. Az előbbi módszer hátránya a munkaigényesség, de amennyiben a magzati sejteket nagy megbízhatósággal sikerül azonosítani, az invazív prenatális módszerekhez hasonló esetekben lehetne alkalmazni. A vérplazmából végzett vizsgálatok jóval egyszerűbbek, ám segítségükkel csak akkor végezhető vizsgálat, ha a magzatban olyan genetikai hiba kimutatása szükséges, amelyet az anya nem hordoz. Emiatt lényegesen kevesebb esetben alkalmazható (például fiúmagzat esetén az Y kromoszóma kimutatására nemhez kötötten öröklődő genetikai megbetegedések esetén).

Kulcsszavak: *prenatális diagnosztika, preimplantációs genetikai diagnosztika, amniocentézis, chorionboholy-mintavétel, PCR, citogenetika, Down-szindróma*

IRODALOM

- Bán Zoltán – Fancsovits P. – Nagy B. – Kamaszné H. M. – Urbancsek J. – Papp Z. (2001): Első lépéseink a praéimplantációs genetikai diagnosztikában. Genetikai vizsgálatok. Orvosi Hetilap. **142**, 2487–92.
- Fancsovits Péter – Bán Z. – Tóthné G. Z. – Urbancsek J. – Papp Z. (2001): Első lépéseink a praéimplantációs genetikai diagnosztikában. Blasztóméra biopszia. Orvosi Hetilap. **142**, 2427–2430.
- Handyside, Alan H. – Kontogianni, E. H. – Hardy, K. et al. (1990): Pregnancies from Biopsied Human Preimplantation Embryos Sexed by Y-specific DNA Amplification. Nature. **344**, 768–770.
- Lázár Levente – Bán Z. – Szakács O. – Nagy B. – Beke A. – Oroszné Nagy J. – Rigó J. – Papp Z. (2003): Szabad magzati DNS kimutatása a magzati Y-kromoszóma igazolásával anyai vérplazmából. Orvosi Hetilap. **144**, 2405–2409.
- Milunsky, Aubrey (1998): *Genetic Disorders and the Fetus*. Johns Hopkins Uni. Press, Baltimore–London
- Nagy Bálint – Bán Z. – Tóth-Pál E. – Papp Cs. – Beke A. – Papp Z. (2000): A cysticus fibrosist okozó DF-508 mutatio kimutatása fluorescens polimeráz láncreakcióval. Magyar Nőorvosok Lapja. **63**, 25–28.
- Nagy Bálint – Bán Z. – Tóth-Pál E. – Papp Cs. – Oroszné Nagy J. – Beke A. – Csaba Á. – Papp Z. (2000): A leggyakoribb számbeli chromosomababaiókimutatása fluorescens PCR és DNS fragmens analysis segítségével. Magyar Nőorvosok Lapja. **63**, 227–32
- Nagy Gyula Richárd – Bán Z. – Sipos F. – Fent J. – Oroszné Nagy J. – Beke A. – Fűrész J. – Papp Z. (2004): Első lépéseink az anyai vérből izolált magzati sejtek kimutatásában. Orvosi Hetilap. **145**, 2231–36.
- Online Mendelian Inheritance in Man: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
- Papp Csaba – Tóth-Pál E. – Beke A. – Bán Z. – Joó J. G. – Szigeti Zs. – Csaba Á. – Oroszné Nagy J. – Papp Z. (2004): Chorionboholy-mintavétel és amniocentesis: az invazív beavatkozások és kockázatuk napjaink prae-natalis diagnosztikai gyakorlatában. Orvosi Hetilap. **145**, 315–321.
- Papp Zoltán – Fancsovits P. – Bán Z. – Urbancsek J. (2002): Előébrény diagnosztikát követően fogant sikeres terhesség első hazai esete. Orvosi Hetilap. **143**, 2881–2883.
- Papp Zoltán (1995): *Klinikai genetika* Golden Book, Budapest
- Tóth-Pál Ernő – Bán Z. – Papp Cs. – Beke A. – Papp Z. (2004): Genetikai amniocentesis ikerterhességben – 11 év tapasztalata. Orvosi Hetilap. **145**, 1127–34.