

A preimplantációs genetikai tesztelés 30 éve

Vereczkey Attila dr.

Versys Clinics Humán Reprodukciós Intézet, Budapest

Az asszisztált reprodukciós technológiák széles körű alkalmazásával számos, korábban meddő pár számára vált lehetővé a gyermekvállalás. Az új módszerek sikerének egyik kulcsa az életképes, genetikai rendellenességektől mentes, teljes kromoszómakészlettel rendelkező (euploid) embriók kiválasztása, majd ezek méhbe való beültetése. A nem 46 kromoszómával rendelkező embriókat aneuploidnak nevezzük, melyek esetében vagy kromoszómatöbblet, vagy kromoszómahiány áll fenn. Ilyenkor a beágyazódás nehezebben jön létre, vagy a várandósság korai szakaszában vetéléssel végződik. Amennyiben olyan kóros, genetikai rendellenességet hordozó ébreny ágyazódik be, melyben a terhesség nem végződik vetéléssel, az beteg magzat születését okozhatja. Az egyik legismertebb kromoszómaaneuploidia a Down-szindróma, melyben a 21-es kromoszóma a normális kettő helyett három példányban található meg.

1990-ben jelent meg *Alan Handyside* professzor és *mtsai* publikációja a *Nature* című folyóiratban (1. ábra), melyben beszámoltak arról, hogy munkacsoportjuk mesterséges megtermékenyítést (*in vitro* fertilizáció, IVF)

követően elsőként végzett preimplantációs genetikai vizsgálatot: biopsziával eltávolították az embriók 1-1 sejtjét, amelyekben genetikai analízist végeztek. A vizsgálatot olyan párokon hajtották végre, akik szinte kizárólag férfiakat érintő, X-kromoszómához kötött betegségeket hordoztak. Az ébrenyek nemét meghatározták, majd kiválasztották a nőnemű embriókat, melyek az X-kromoszómához kötött betegségtől biztosan mentesek voltak, és ezeket ültették be a páciensek méhbe. A cikkben két terhes páciensükről számolnak be, akik mindketten 2-2 nőnemű magzattal voltak várandósak [1].

Az akkori szerkesztőnek köszönhetően a publikáció nagyon gyorsan közlésre került, felismerni vélték ugyanis az embrióon végzett genetikai vizsgálatok kutatásának klinikai előnyeit. A cikk népszerűsítésének érdekében a *Nature* sajtókonferenciát is szervezett, amelyen a két akkor ikerterhes páciens is jelen volt. A sajtókonferenciát követően a munkacsoport eredménye szerte a világon az újságok címlapjára került.

2020 júliusában volt ezen terhességek és élve születések 30. évfordulója. Az elmúlt 30 évben pedig az embri-



1. ábra

Alan Handyside professzor, valamint az általa (és mtsai által) 1990-ben publikált cikk a *Nature* című folyóiratban, amelyben elsőként számoltak be a sikeres preimplantációs genetikai tesztelés eredményéről

Genetics

477

Pregnancies from Biopsied Human Preimplantation Embryos Sexed by Y-Specific DNA Amplification

A. H. HANDYSIDE, E. H. KONGOIANNI, K. HARDY and R. M. L. WINSTON

Institute of Obstetrics and Gynaecology, Royal Postgraduate Medical School, Hammersmith Hospital, London, United Kingdom

Nature 344: 768, 1990

Five couples at risk for transmitting X-linked recessive disorders (including X-linked mental retardation and adrenoleukodystrophy) chose to have preimplantation embryos sexed after *in vitro* fertilization, with only those identified as female transferred to the uterus. Ten treatment cycles, using superovulation after pituitary suppression, were performed over a period of 6 months. These couples had two treatments each, and the remaining two couples had one and three treatments, respectively.

The numbers of oocytes collected and normally fertilized were 11.2 and 6.3, respectively. A high proportion of normally fertilized embryos (78 per cent) developed to the six- to 10-cell stages on day 3 *in vitro* and were biopsied as early as possible. This allowed the biopsied embryos to be transferred later in the same day after identification of sex by DNA amplification. Apart from the reduction in cellular mass, the development of human embryos to the blastocyst stage *in vitro* seems unaffected by biopsy and removal of one or two cells at the eight-cell stage. After uterine transfer, human cleavage stage embryos with reduced numbers of cells can implant and develop normally.

Despite lysis of some cell biopsies after removal, the nucleus remained intact, and DNA amplification was unaffected. Amplification of a short Y-specific repeat sequence was consistently detected with dilutions of male DNA down to the equivalent amount in a single cell, with no detectable background contamination. Amplification from single male cell biopsies was easily detectable and in some cases exceeded the levels achieved with a similar amount of male DNA. With other cells, no amplification was detectable, and these were classified as female. This sex of some biopsied embryos, not selected for

transfer, was later checked by amplifying the DNA of the embryo itself. With 10 embryos, the predicted sex was confirmed. The sex ratio among the 46 biopsied embryos which were classified was exactly 50:50, but there was variation between batches of embryos. Although the probability of an embryo's being female is only 0.5 in most treatment cycles, there were at least two female biopsied embryos for transfer. The authors consider this to be the maximum for safe transfer. Chorion-villus samples can be obtained from each twin with a small risk of miscarriage, whereas screening greater numbers of fetuses would be more difficult.

Chorionic gonadotropin levels 12 days after transfer indicated implantation and early development in five cases. These results suggest that pregnancy rates after transfer of biopsied six- to eight-cell embryos might equal those for intact embryos transferred to infertile patients. Within a 6-month period, pregnancies were established in two and possibly three of the five women treated, and after only one or two treatment cycles in each case.

Chorion villus sampling was performed in both sets of twins at 10 weeks; cytogenetic analysis of banded metaphase chromosomes confirmed that each of the fetuses has a normal female karyotype. Both pregnancies are being carefully monitored by ultrasonography, and all fetuses are normal on detailed examination at 22 and 20 weeks. Both sets of twins are presumably dizygotic. If both sets are dizygotic, the successful development of four biopsied embryos out of 17 transferred (24 per cent) indicates that preimplantation diagnosis will be a viable option for many families carrying genetic defects.

(Despite advances in prenatal genetic diagnosis, and indeed availability of trimester diagnosis through chorionic villus sampling, certain limitations remain. Diagnosis cannot be made before the period of organogenesis, limiting treatment options in most situations. Although first trimester pregnancy terminations are far more preferable than mid-trimester terminations

associated with traditional amniocentesis, many couples at high risk for genetic disorders must undergo two or more terminations before achieving a normal fetus.

These issues could be addressed if diagnosis were made before implantation, only normal embryos being transferred. There are three general approaches: 1) polar body biopsy; 2) aspir-

ók genetikai állományának épségét vizsgáló preimplantációs genetikai tesztelés (PGT) óriási fejlődésen ment keresztül. A monogénesen öröklődő betegségek PGT-vel való szűrése (PGT-M, preimplantációs genetikai tesztelés monogénes betegségekre) a prae-natalis diagnosztika értékes alternatívája lett, a kromoszómák számának vizsgálata pedig (PGT-A, preimplantációs genetikai tesztelés aneuploidiára) az euploid ébrenyek kiválasztásával és visszaültetésével az asszisztált reprodukciós technológiák sikerét hivatott növelni. A PGT harmadik alkalmazási formája, a PGT-SR (preimplantációs genetikai tesztelés strukturális kromoszómaelváltozásokra) az egyes kromoszómák szerkezetét vizsgálja, és olyan párok embrióinak tesztelésére ajánlott, akik kiegyensúlyozott formában hordoznak valamilyen strukturális kromoszómaeltérést.

A PGT fogadtatása világszerte vegyes volt. Míg számos páciens és az orvosok nagy része pozitívan fogadta az új eljárást, sokan – különösen egyes vallási csoportok – elleneztek azt, és nem támogatták az esetlegesen betegséget hordozó embriók megsemmisítését. A módszer bevezetését támogatók fő érve az IVF-kezelések hatékonyságának növelése volt. További előnyként merült fel, hogy a módszer alkalmazásával csökken a nemkívánatos terhességek megszakításának lelki és fizikai megterhelése, valamint a magas műtéti kockázat.

Sokan a technika veszélyeire hívták fel a figyelmet, amiatt aggódva, hogy ha a szülők előbb-utóbb képesek lesznek embrióik tesztelésére, és kiválogathatják majd azokat tulajdonságok, például nem, szemszín, hajszín vagy intelligencia alapján, akkor ez súlyos etikai kérdéseket vethet majd fel. Megszületett az ún. „designer baby” fogalma, mely a születendő gyermek egyes jegyeinek lehetséges kiválogására utal [2].

Múlt...

A PGT ötletét először a Nobel-díjas *Robert Edwards professzor* fogalmazta meg az 1960-as évek közepén. Kollégájával hólyagsíra-stádiumban lévő nyúlembriók nemi kromoszómáját festették meg egy eukrizin nevű festékkel, melyet fluoreszcens mikroszkóppal lehetett vizsgálni [3]. Ez a festési technika azonban génkárosító hatású volt, így a festést követően az embrió nem lehetett beültetni az anyaméhbe. Ennek megoldására azt találták ki, hogy biopsziát vesznek a nyúlembrióból, és csak az eltávolított sejt nemi kromoszómáit festik meg, a biopszián átesett embriókat pedig beültetik. Ez a módszer jelentette tulajdonképpen a PGT alapját.

Handyside és munkacsoportja korábban említett vizsgálataiban PCR- (polimeráz-láncreakció) módszert alkalmazott, melynek során az Y-kromoszóma jellemző ismétlődő régióinak jelenlétével szűrték ki a hímnemű előébrényeket [1]. Hamarosan felvetődött, hogy a nemi kromoszómákon kívül autoszómákat is teszteljenek, első sorban azokat, melyeknél nagy a kromoszómális eltérés kockázata. A technológiát továbbfejlesztve, szintén az ő

munkacsoportjuk alkalmazta először az ún. fluoreszcens *in situ* hibridizációt (FISH), mellyel a biopsziát követően lehetővé vált egyszerre 5–12 kromoszómapár kimutatása is. Ekkor a vizsgálatot olyan, meddőségi kezelés előtt álló nőknek ajánlották, akiknél előrehaladott anyai életkor, ismétlődő vetelés vagy többszörös sikertelen beágyazódás, illetve öröklődő kromoszómaeltérés állt fenn.

A kutatómunka eredményei azonban nem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket, valószínűleg azért, mert a módszer nem tudta vizsgálni az összes kromoszómát. Mivel a nem vizsgált kromoszómák is hordozhattak rendellenességeket, ezek vizsgálata elengedhetetlenné vált. A cél tehát a teljes embrionális kromoszómakészlet (22 pár testi és 2 nemi kromoszóma) vizsgálata lett, ami először 1999-ben valósult meg, egy másik módszer (comparative genomic hybridization, CGH) alkalmazásával [4]. Kimutatták, hogy ezzel a módszerrel olyan kromoszóma-rendellenességek is láthatók, melyeket FISH-val nem tudtak kimutatni korábban [5]. 2001-ben publikálták az első olyan – sikerrel járó – beavatkozást egy 38 éves nőnél, akinél primer meddőség állt fenn, és anamnézisében egy FISH-val végzett sikertelen PGT szerepelt. Az új módszerrel pedig egy egészséges kislánya született [6].

Ezt követően sokan próbálták tökéletesíteni a kromoszómák vizsgálatának technikáját, a biopszia módszerét és idejét is. Többek között kombinálták a CGH-t a microarray technológiával (aCGH), illetve használták a gyors és költségkímélő next generation sequencing-et (NGS) a kromoszómák számbeli és mikroszerkezeti rendellenességeinek vizsgálatára. A teljes kromoszómakészlet analízisének (comprehensive chromosome screening, CCS) és a kromoszóma-rendellenességekkel nem rendelkező embriók visszaültetésének kedvező hatását széles körben vizsgálták [7]. Bevezetésre került az eSET fogalma (euploid single embryo transfer) – azaz asszisztált reprodukciós technológia során ellenőrizték a beültetendő embriók teljes kromoszómakészletét, és csak egyetlen embriót ültettek vissza, mely bizonyítottan euploid volt. A módszerrel sikerült növelni a beültetés hatékonyságát és csökkenteni a vetélések és ikerterhességek előfordulását azokhoz a betegcsoportokhoz képest, amelyeknél nem vizsgált kromoszómakészletű embriók kerültek beültetésre [8].

Számos kísérlet történt annak meghatározására, hogy az embrió fejlődésének melyik stádiumában végezzék a biopsziát. A legutóbbi álláspont szerint a hólyagsíra (blastula)-stádiumban lévő (5–6 napos) embrió biopsziája nincs káros hatással a beültetésre, míg a korai (2–3 napos, a barázdálódás szakaszában lévő) embrió biopsziája negatívan befolyásolhatja az implantációt [9].

Jelen...

Manapság a legtöbb vizsgálat hólyagsíra-stádiumban lévő embrióon történik, majd a mintavétel után ezen ébrenyek vitrificációs eljárással lefagyaszthatók. A fagyasz-

tás alatt megtörténik a minták molekuláris genetikai vizsgálata, majd az eredmények birtokában egy következő ciklusban az embrió visszaültetése. A genetikai vizsgálat eredményét genetikai tanácsadás keretében, klinikai genetikus közölheti a páciensekkel.

Az American Society for Reproductive Medicine (ASRM) jelenlegi ajánlása alapján a PGT-A-val vizsgált embriók esetében lehetőleg egy, egészséges kromoszómakészlettel rendelkező embrió visszaültetését javasolják az IVF-beavatkozások során. A PGT-A jelentős előnyökkel bír, bár a PGT-A hátrányaira figyelmeztetők tábora is népes. Az embriók rendellenes kromoszómaállománya az egyik leggyakoribb oka a életkorral bekövetkező meddőségnek, a spontán vetélések hátterében pedig 70–80%-ban rendellenes kromoszómakészlet áll. Az embriók genetikai állományának vizsgálata PGT-A-val az asszisztált reprodukciós beavatkozások során lerövidíti azt az időt, amely klinikai terhességhez vezet, és elkerülhetővé válik az ismétlődő sikertelen IVF-kezelések alkalmazása. Egészséges kromoszómaállományú ébrény beültetésével anyai életkortól függetlenül nagyobb implantációs ráta és kisebb vetelési arány érhető el. A PGT-A mellett érvelők úgy gondolják, a módszer ignorálása nem fogadható el, hiszen rengeteg tudományos publikáció igazolta annak előnyeit, és nemzetközi adatbázisok, ajánlások is indokolják a használatát. A PGT-A-t ellenzők viszont több kutatási eredményt tartanak szükségesnek a módszer széles körű elterjesztése előtt.

A PGT-M használatával kapcsolatban a szakmai közösség véleménye egységes, hiszen ennek segítségével a monogénes öröklést mutató genetikai betegségek szűrhetők ki, megelőzve az érintett embriók beültetését és a későbbi, praenatalis vizsgálatot követő terhességmegszakítást. A módszer ezenkívül a bizonyos betegségek szempontjából nagy rizikónak kitett populációkban is hasznos lehet. A PGT-M-mel kapcsolatos egyik örök dilemma, hogy mikor, milyen súlyosságú betegségek esetén használhatjuk. Ez az etikai dilemma a legtöbb országban állandó vita tárgyát képezi. Angliában például nemzeti konzultációt követően engedélyezték a PGT-M használatát egyes, későbbi életkorban manifesztálódó betegségek kiszűrésére is (például Huntington-chorea vagy egyes genetikai hátterű malignus betegségek). Vezető centrumok tapasztalatai alapján senki nem kért eddig triviális okra hivatkozva PGT-t, és sokak szerint a szülők döntése lehet mérvadó ebben; adott esetben ugyanis ők a genetikai állapot megfelelő ismerői, és képesek reprodukciós döntéseik felelősségteljes meghozatalára.

A PGT-A és a PGT-M jelenlegi főbb indikációit a következők képezik: ismétlődő sikertelen beágyazódás (repeated implantation failure, RIF), habituális vetelés, előrehaladott anyai vagy apai életkor, férfieredetű meddőség vagy a szülők genetikai rendellenessége [10].

Mindezek mellett számos előnyt figyelembe véve, a PGT-nek vannak korlátai is. Kivitelezéséhez nagy tapasztalattal és felszereléssel rendelkező IVF-laboratóriumra van szükség, különös tekintettel a mikromanipulációs,

vitifikációs eljárások végzésére. Csak megfelelő akkreditációval bíró molekuláris genetikai laboratórium végezhet embrió vizsgálatot, és a témában megfelelő képzettséggel rendelkező genetikai tanácsadókra van szükség a páciensek tájékoztatása érdekében.

Jövő...

2001-ben végezték az első olyan, sikeres, élve születéssel végződő PGT-t, amelynél az embriókon egy monogénes betegség (Fanconi-anaemia) megléte mellett HLA- (humán leukocitaantigén) kompatibilitást is vizsgáltak [11]. Ebben az esetben a PGT célja nem kizárólag a monogénes betegség elkerülése, hanem HLA-kompatibilis embrió szelektálása és beültetése is volt. Ennek révén kívánták a születést követően kompatibilis őssejteket biztosítani a beteg élő testvére számára. Ez az ötlet „megmentő testvér” (angolul „savior sibling”) néven került ezután említésre, de a technika meglehetősen vegyes megítélést kapott, többek között azért, mert alkalmazásával többször próbáltak visszaélni. Ami viszont tény, hogy a „megmentő testvér” koncepciójának és technológiájának bevezetése óta több őssejt-transzplantáció történt, ami több gyermek gyógyulását tette lehetővé, mint ezt megelőzően.

A módszer jövőjének egyik nagy kérdése, hogy reális elképzelés-e a „designer baby” létrehozása. A válasz valószínűleg a „nem”, a PGT lehetőségei legalábbis nagyon limitáltak ebből a szempontból. A bonyolultabb, összetettebb tulajdonságok örökléséhez több gén megfelelő kombinációja szükséges, sőt ezen tulajdonságok alakulásában a környezeti faktoroknak is nagy szerepük van. Mindemellert az egyes genetikai kombinációkról, variánsokról egyre többet tudunk, így előbb-utóbb lehetővé válhat, hogy egyes állapotoknak – például autizmus – az öröklődését nyomon tudjuk követni az érintett családokban [2].

A géndiagnosztika fejlődésével a PGT kiterjedhet a jövőben azon betegségek vizsgálatára is, melyek nem csak egy génhez kapcsolódóan öröklődnek. Ebben az esetben a betegség előfordulásának kockázatát egy pontrendszer alapján lehetne megbecsülni, az embriókat különböző kockázati csoportokba osztva az esetleges érintettség alapján [12, 13]. A technikát *Nathan Treff és munkatársai* fejlesztették ki, egyúttal bevezetve a PGT-P fogalmát (preimplantációs genetikai tesztelés poligénes betegségek rizikójának csökkentésére). Felnőttekben kimutatták, hogy számos poligénes megbetegedés kialakulásának rizikója hasonló pontossággal megbecsülhető, mint egy monogénes megbetegedésé. Ma már lehetőség van a cukorbetegség, számos malignus megbetegedés (például emlőrák, hererák, prosztatarák), cardiovascularis megbetegedések (magas vérnyomás, pitvarfibrilláció stb.), de akár egyes fertőzőes megbetegedések rizikójának becslésére is. Ezen kockázatbecslések fejlesztése és további poligénes betegségekre való kiterjesztése a közeljövőben nagy valószínűséggel folytatódik. Bár a PGT-P módszere

még újdonságnak számít az asszisztált reprodukciós beavatkozások területén, a technológia segítségével már világra jött az első, egészséges gyermek [13].

A jövőben valószínűleg fejlődés várható az embrióbiopszia területén is. Az embrióbiopszia invazív beavatkozás, mely egyrészt nagy gyakorlatot igényel a személyzet részéről, másrészt a biopszia hatása az embrió beágyazódására több kérdést is felvet. Mindezek miatt egy nem invazív módszer kifejlesztése az embriók genetikai szűrésére nagy jövővel kecsegtethet. A hólyagcsíra-stádiumban lévő embrió belsejében folyadék található (blastocoel), amely genetikai információt is tartalmaz. Ezt a folyadékot egy biopsziás tűvel le lehet szívni, és rajta a genetikai analízist el lehet végezni. Hasonlóan, az embriók tenyésztőmédiума is tartalmaz szabad magzati DNS-t, amely szintén egyszerűen, nem invazív módon vizsgálható lehetne. Ezen módszerek jelenleg még kutatási stádiumban vannak, és alkalmazásuk számos nehézségbe ütközik. Az ily módon kinyerhető DNS ugyanis gyakran nagyon kis mennyiségű, és genetikai vizsgálatra nem mindig alkalmas a minősége [14, 15]. Mindemellett a nem invazív módszerek kifejlesztése reménykeltő cél lehet a jövőben a PGT továbbfejlesztésére.

Érdeemes megemlíteni az embrionális génállomány módosításának (gene editing) lehetőségét is, mely a jövőben a PGT hasznos kiegészítője lehet. Segítségével lehetségessé válhat egyes genetikai betegségek kiküszöbölése azáltal, hogy a PGT-vel történő diagnózist követően az adott génszakaszt módosítjuk, egészséges szekvenciára cserélve azt. Az első sikeres embrionális génmódosítás – kísérletes körülmények között – megtörtént [16], de a beavatkozás klinikai alkalmazása előtt számos etikai kérdést tisztázni kell még.

A PGT helyzete Magyarországon

Magyarországon a preimplantációs genetikai tesztelés bevezetése Papp Zoltán professzor nevéhez fűződik, aki munkacsoportjával a Semmelweis Egyetemen végezte elsőként IVF-kezelésben részt vevő páciensek preembrióinak genetikai vizsgálatát [17]. A kb. 20 évvel ezelőtt indult PGT-M-vizsgálatokat fluoreszcens PCR-technika alkalmazásával végezték, és a nemi kromoszómák meghatározására, valamint a cystás fibrosis mutációjának vizsgálatára használták. A módszerhez kapcsolódó első élve születés egy nemhez kötötten öröklődő izombetegséget (Duchenne-féle izomsorvadás) hordozó páciens preembrióinak genetikai vizsgálatát követően jött létre, melynek során nemmeghatározást végeztek, és sikeresen választottak ki és ültettek vissza három nőnemű előébrényt. A terhességből egy egészséges leánygyermek született.

A későbbiekben a technológia fejlődése lehetővé tette a PGT-A megbízható végzését az aCGH-módszer széles körű elterjedésével, melynek magyarországi bevezetése munkacsoportunkhoz köthető [18]. Ennek a programnak az eredményeként született meg hazánkban az első

olyan egészséges gyermek, akinek vizsgálata preembriónális korban a PGT-M és PGT-A technológiák ötvözésével, az úgynevezett karyomapping eljárással történt [19].

Jelenleg hazánkban a PGT-eljárások közül a PGT-M végzése engedélyezett, míg az IVF-kezelések kiegészítését szolgáló PGT-A-eljárás csak kutatási engedély birtokában végezhető.

Következtetés

Az elmúlt 30 évben az asszisztált reprodukciós beavatkozások száma egyre nőtt, de hatékonysága, sikeressége nem emelkedett az elvárásoknak megfelelően. A hatékonyság növelése az első és legfontosabb célja kell, hogy legyen a reprodukcióval foglalkozó orvosoknak, kutatóknak, a biztonságosság megtartása mellett. Ebbe a tendenciába jól illeszkedik a PGT-A és a PGT-M egyre szélesebb körű használata, melyek – akár kombinált – alkalmazása lehetővé teszi az egészséges, kromoszóma-rendellenességet és a vizsgált genetikai betegséget nem hordozó gyermekek születését. Bár a PGT technikailag ma is számos kihívást jelent, magasan képzett szakmai személyzetet, multidiszciplináris megközelítést kíván meg, a technológia segítségével született számos egészséges gyermek bizonyíthatja létjogosultságát és jövőbeli perspektíváját az asszisztált reprodukciós kezelésekből.

Irodalom

- [1] Handyside A, Kontogianni E, Hardy K, et al. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature* 1990; 344: 768–770.
- [2] Handyside AH. ‘Designer babies’ almost thirty years on. *Reproduction* 2018; 156: F75–F79.
- [3] Edwards RG, Gardner RL. Sexing of live rabbit blastocysts. *Nature* 1967; 214: 576–577.
- [4] Voullaire L, Wilton L, Slater H, et al. Detection of aneuploidy in single cells using comparative genomic hybridization. *Prenat Diagn.* 1999; 19: 846–851.
- [5] Voullaire L, Slater H, Williamson R, et al. Chromosome analysis of blastomeres from human embryos by using comparative genomic hybridization. *Hum Genet.* 2000; 106: 210–217.
- [6] Wilton L, Williamson R, McBain J, et al. Birth of a healthy infant after preimplantation confirmation of euploidy by comparative genomic hybridization. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1537–1541.
- [7] Dahdouh EM, Balayla J, García-Velasco JA. Comprehensive chromosome screening improves embryo selection: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2015; 104: 1503–1512.
- [8] Forman EJ, Tao X, Ferry KM, et al. Single embryo transfer with comprehensive chromosome screening results in improved ongoing pregnancy rates and decreased miscarriage rates. *Hum Reprod.* 2012; 27: 1217–1222.
- [9] Scott RT Jr, Upham KM, Forman EJ, et al. 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.
- [10] ESHRE PGT Consortium Steering Committee, Carvalho F, Coonen E, Goossens V, et al. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the organisation of PGT. *Hum Reprod Open* 2020; 2020(3): hoaa021.

- [11] Verlinsky Y, Rechitsky S, Schoolcraft W, et al. Preimplantation diagnosis for Fanconi anemia combined with HLA matching. *JAMA* 2001; 285: 3130–3133.
- [12] Treff NR, Eccles J, Lello L, et al. Utility and first clinical application of screening embryos for polygenic disease risk reduction. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 845.
- [13] Treff NR, Eccles J, Marin D, et al. Preimplantation genetic testing for polygenic disease relative risk reduction: evaluation of genomic index performance in 11,883 adult sibling pairs. *Genes (Basel)* 2020; 11: 648.
- [14] Li J, Liu Y, Qian Y, et al. Noninvasive preimplantation genetic testing in assisted reproductive technology: current state and future perspectives. *J Genet Genomics* 2020; 47: 723–726.
- [15] Leaver M, Wells D. Non-invasive preimplantation genetic testing (niPGT): the next revolution in reproductive genetics? *Hum Reprod Update* 2020; 26: 16–42.
- [16] Ma H, Marti-Gutierrez N, Park SW, et al. Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. *Nature* 2017; 548: 413–419.
- [17] Papp Z, Fancsovits P, Bán Z, et al. First successful application of preimplantation genetic diagnosis in Hungary. [Előébrénydiagnosztikát követően fogant sikeres terhesség első hazai esete.] *Orv Hetil.* 2002; 143: 2881–2883. [Hungarian]
- [18] Vereczkey A, Kósa Zs, Sávay S. Introducing preimplantation genetic screening by array comparative genomic hybridization in Hungary: improving outcome of *in vitro* fertilization. *Reproductive BioMedicine Online* 2013; 26(Suppl 1): S34.
- [19] Nánássy L, Téglás G, Csenki M, et al. Unaffected child born following preimplantation genetic diagnosis with karyomapping. [Egészséges gyermek születése karyomapping eljárással történő preimplantációs genetikai diagnózist követően.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 2048–2050. [Hungarian]

(Vereczkey Attila dr.,
 Budapest, Madarász Viktor u. 47–49., 7. em., 1138
 e-mail: attila.vereczkey@versysclinics.com)

„Heu quam difficilis gloriae custodia est.”
 (Jaj, milyen nehéz is megőrizni a hírnevet!)