

Niet-invasieve preïmplantatie genetische test (niPGT) - haplotypering door sequencing van embryo kweekvloeistof

Gepubliceerd: 23-01-2023 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

1. Ontwikkelen van niet-invasieve PGT op basis van cfDNA in de SCM (d.w.z. afvalmateriaal) van IVF-embryo's gegenereerd voor een PGT-M en PGT-SR behandeling. 2. Ontwikkelen van niet-invasieve PGT voor aneuploidie-oorsprong (niPGT-AO) om de mate...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON51854

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Niet-invasieve preïmplantation genetische test (niPGT)

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Zwangerschaps-, weeën-, partus- en postpartumproblemen

Synoniemen aandoening

chromosomale afwijkingen, monogene aandoeningen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: aneuploidieën, chromosomale afwijkingen, monogene aandoeningen, preïmplantatie genetische test (PGT)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Ontwikkeling van niet-invasieve PGT op basis van cfDNA in SCM voor monogene aandoeningen of structurele herschikkingen.

- Studieparameters zijn haplotypes die aanwezig zijn in SCM van menselijke pre-implantatie-embryo's.
- Eindpunten zijn percentage ongeldige resultaten, concordantiepercentages, gevoeligheid, specificiteit, positief voorspellende waarde (PPV), negatief voorspellende waarde (NPV) voor genetische indicatie van interesse en de haplotypes in niPGT vergeleken met haplotypes in conventionele PGT.

2. Ontwikkeling van niPGT-AO om het aantal aneuploidieën en de oorsprong ervan te beoordelen en de voorspellende waarde van aneuploidie oorsprong voor een gezonde baby te beoordelen aan de hand van zwangerschapsuitkomsten.

- Onderzoekparameters zijn aneuploidie en de oorsprong ervan in de SCM en in de routinematig genomen TE-biopsie, d.w.z. cellulaire (ICM/TE) en segregatie (mitotische/meiotische) oorsprong, klinische zwangerschapsuitkomsten, bijv. mate van implantatie, aantal levendgeborenen.
- Eindpunten zijn percentage ongeldige resultaten, concordantiepercentages tussen SCM en TE-biopsie, percentage mitotische en meiotische afwijkingen, de oorsprong van de SCM, aneuploidie-oorsprongsprofielen voor gezonde baby's en

aneuploidie-oorsprongsprofielen voor implantatiemislukkingen.

Secundaire uitkomstmaten

n.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De grondgedachte voor deze studie is het ontwikkelen van een nieuwe methodologie voor pre-implantatie genetische testen (PGT) die niet-invasieve PGT voor monogene aandoeningen (PGT-M) en structurele herschikkingen (PGT-SR) mogelijk maakt en PGT voor aneuploidie oorsprong (PGT-AO) voor het bepalen van embryo plaatsingsvolgorde mogelijk maakt. We stellen voor om onze op haplotypering gebaseerde PGT voor celvrij DNA (cfDNA) van verbruikt kweekmedium (SCM) van een embryo verder te ontwikkelen. Door deze niet-invasieve PGT (niPGT)-methode verder te ontwikkelen, heeft het de potentie om uiteindelijk de huidige PGT-methodologie te vervangen waar een (invasieve) embryobiopsie nodig is. Voor heranalyse van alleen de aangedane embryo's (zoals afgeleid uit conventionele PGT) en voor chromosomen betrokken bij de PGT-indicatie werd eerder een niet-WMO-goedkeuring door de METC aZM/UM (2020-1611) verkregen. In deze studie zullen we onze genoombrede haplotypering niPGT-aanpak verder valideren met behulp van SCM van zowel aangedane als niet-aangedane embryo's en testen op oorsprong van aneuploidie in de SCM en in biopten van conventionele PGT-gevallen.

Bovendien zullen we een methode ontwikkelen voor PGT-AO in de SCM die de mate van meiotische/mitotische aneuploidieën bepaalt. De voorgestelde strategie is niet-invasief en maakt gebruik van gegevens en materialen (SCM en klinische zwangerschapsgegevens) die in de reguliere zorg worden verkregen. Om de PGT-AO-aanpak te ontwikkelen en te testen, zullen we alleen embryo's gebruiken die PGT-M of PGT-SR hebben ondergaan middels de op haplotypering gebaseerde sequencing-analyse of PGT-SR middels de VeriSeq analysis. Sequence informatie worden al gegenereerd in conventionele PGT, maar hier wordt alleen de indicatie van interesse onderzocht. We zullen informatie over de aneuploidie oorsprong genereren uit deze sequence informatie van TE-biopten verkregen in conventionele PGT en uit de sequence informatie van de SCM. We zullen de voorspellende waarde van de aneuploidie oorsprong in TE en SCM voor een gezonde zwangerschap en baby evalueren. Op basis van de kennis die in deze studie wordt gegenereerd, kunnen we uiteindelijk een methode voor plaatsingsvolgorde ontwikkelen dat kan helpen om het succespercentage per embryotransfer te verhogen door allereerst het "beste" embryo te selecteren op basis van

aneuploïdie oorsprong.

Doel van het onderzoek

1. Ontwikkelen van niet-invasieve PGT op basis van cfDNA in de SCM (d.w.z. afvalmateriaal) van IVF-embryo's gegenereerd voor een PGT-M en PGT-SR behandeling.
2. Ontwikkelen van niet-invasieve PGT voor aneuploïdie-oorsprong (niPGT-AO) om de mate van aneuploidieën en de oorsprong te beoordelen en de voorspellende waarde van aneuploïdie-oorsprong te bepalen met behulp van zwangerschapsuitkomsten zoals implantatie, miskraam, aantal levendgeborenen.

Onderzoeksopzet

Dit is een verkennend diagnostisch onderzoek dat gebruik maakt van IVF-afvalmateriaal, d.w.z. SCM-monsters, en IVF-gegevens van menselijke pre-implantatie-embryo's (d3 en d5/6) van paren die een IVF/PGT-behandeling ondergaan en klinische informatie over resulterende zwangerschappen. Na routinematige PGT verzamelen we SCM-monsters en bewaren deze bij -20 °C in het IVF-laboratorium, MUMC+. Op het moment van verwerking zal de SCM worden ontdooid en zal volledige genoomamplificatie (WGA) worden uitgevoerd. De geamplificeerde producten zullen worden gesequenced en geanalyseerd met behulp van onze op haplotypering gebaseerde PGT-aanpak. Hiertoe zullen we het genoom van pre-implantatie-embryo's die conventionele PGT hebben ondergaan, vergelijken met SCM-afgeleide niPGT. We zullen de genetische indicatie van interesse onderzoeken en we zullen de oorsprong van aneuploïdieën onderzoeken. Verder zal epigenomische profilering worden uitgevoerd om de oorsprong van het cfDNA toe te wijzen aan embryoknop/inner cell mass (ICM) of trofoderm (TE) en om maternale besmetting te verklaren. Bovendien zullen we de epigenomische linken aan de genomische informatie van SCM van die embryo's. De gegenereerde gegevens zullen worden gekoppeld aan klinische zwangerschapsuitkomsten, zoals het aantal implantaties en miskramen, en het aantal levendgeborenen.

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan het onderzoek brengt geen risico of extra belasting met zich mee. Er zijn geen extra bezoeken, lichamelijk onderzoeken, testen, bloedmonsters anders dan vereist voor IVF/PGT nodig. Er zijn geen fysieke risico's aangezien de SCM zal worden verzameld nadat conventionele PGT-biopsieprocedures zijn uitgevoerd en SCM als afvalmateriaal wordt beschouwd. In deze studie creëren of vernietigen we geen IVF-embryo anders dan voor conventionele PGT-behandeling.

Met onze niPGT-aanpak zullen we onderzoeken of het resultaat voor PGT-M of PGT-SR in de SCM overeenkomt met conventionele PGT. In een eerdere studie hebben we alleen de aangedane embryo's onderzocht (niet-WMO 2020-1611). Hier zullen we de SCM van zowel aangedane als niet aangedane embryo's onderzoeken,

zoals is beoordeeld door conventionele PGT. Daarnaast zullen we ook de genoombrede aneuploidie oorsprong onderzoeken. Bovendien zullen we de genoombrede aneuploidie oorsprong uitvoeren als een extra chromosomale test op de TE-biopsie in vergelijking met standaardzorg. In deze studie zullen we PGT-AO ontwikkelen dat de cellulaire oorsprong van aneuploidieën en de segregatie (meiotische/mitotische) oorsprong zal ophelderen. Omdat de techniek die we gaan ontwikkelen voor niet-invasieve PGT nieuw en nog niet goed vastgesteld is, zullen alle monsters en gegevens worden voorzien van een niet-traceerbare code. Bovendien worden de resultaten van de PGT-AO en niPGT niet besproken met de PGT-paren. Bovendien blijft de klinische betekenis van het vinden van mitotische / meiotische aneuploidieën in TE-biopten evenals de representatieve waarde van cfDNA in de SCM voor de genetische constitutie van de embryo's onduidelijk. Dit wordt onderzocht en valt binnen de strekking van dit onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Inclusiecriteria voor groepen:

Om in aanmerking te komen voor deelname aan dit onderzoek, moet een koppel aan alle volgende criteria voldoen:

Koppels die een bekende ernstige genetische aandoening hebben of drager zijn en ervoor kiezen om in vitrofertilisatie (IVF) te doen na pre-implantatie genetisch testen (PGT-IVF). Inclusiecriteria van koppels zijn vergelijkbaar met inclusiecriteria van PGT, namelijk:

- o De nakomelingen hebben een hoog risico op het erven van een ernstige genetische aandoening (zoals landelijk vastgesteld door de landelijke indicatiecommissie); PGT-M.
- o Er is een hoog risico op een miskraam door een ongebalanceerde translocatie of een hoog risico op een doorgaande zwangerschap van een kind met een ongebalanceerde translocatie (PGT-SR).
- Koppels voldoen aan de vereisten om IVF te doen.
- De uitgebreide, op sequencing gebaseerde haplotyperingsanalyse wordt gebruikt voor de analyse van PGT-M.
- De VeriSeq PGS-analysemethode wordt gebruikt voor de analyse van PGT-SR.

Inclusiecriteria voor monsters:

- Eicellen worden succesvol bevrucht en ontwikkelen zich tot d3 embryo's of blastocysten (d5/6/7-embryo's).
- Embryo's kunnen succesvol worden gebiopteerd en de conventionele PGT uitslag is conclusief.
- Monsters van verbruikte kweekvloeistof van de PGT-IVF-embryo's kunnen worden verzameld en bewaard.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria voor groepen:

- Koppels die geen geïnformeerde toestemming kunnen geven voor een van de onderzoeksaspecten of die zich niet aan het protocol kunnen houden.
- o Wanneer deelnemers < 18 jaar zijn.
- o Koppels die geen Nederlands spreken worden uitgesloten van deelname in deze studie.
- IVF/PGD-behandeling voor een mitochondriale aandoening (gekoppeld aan het mtDNA).
- Het is technisch niet mogelijk om het pre-implantatie-embryo te testen op de

genetische aandoening, zoals bepaald door de voorbereidende testen voor PGT-M.

Exclusiecriteria voor monsters:

Een potentieel monster dat aan een van de volgende criteria voldoet, wordt uitgesloten van deelname aan dit onderzoek

- Een specifiek monster wordt uitgesloten voor analyse wanneer er niet genoeg ($< 10 \mu\text{l}$) of geen verbruikte kweekvloeistof druppels van het embryo kon worden verzameld. In het geval dat er geen verbruikt kweekvloeistof druppel is of niet voldoende, worden de andere verbruikte kweekvloeistof druppels van hetzelfde PGT koppel nog steeds geanalyseerd.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 19-07-2023

Aantal proefpersonen: 317

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-01-2023

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-09-2024

Soort: Amendement

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL80866.000.22