

I. ESITETUOTTA POTILAILLE

Omien terveystietojemme tai sukuselvityksen perusteella meillä on riski perinnöllisen sairauden tai vakavan kromosomimuutoksen siirtymisestä jälkeläisillemme.

Hoitolta lääkäritämme olemme saaneet tietoa hedelmöityshoidon yhteydessä tehtävästä alkiodiagnostiikkatutkimuksesta ja mahdollisuudesta tehdä tutkimus / alkioillemme¹ näiden riskien vähentämiseksi.

Meille on kerrottu, että geneettisen/kromosomimuutoksen riskiä voidaan pienentää tekemällä geneettinen analyysi koeputkihedelmöityshoidosta saaduille alkioillemme. Lisäksi olemme saaneet tietoa alkiodiagnostiikan analysointiin käytetyistä menetelmistä, onnistumisen mahdollisuuksista sekä PGT-testaukseen liittyvistä rajoituksista ja riskeistä.

II. MITÄ ALKIODIAGNOSTIKKATUTKIMUKSEEN (PGT) KUULUU?

Alkiodiagnostiikkatutkimus (Preimplantation Genetic Testing, PGT) on geneettinen analyysi, joka tehdään alkioille ennen niiden siirtämistä kohtuun. PGT-tutkimusta suositellaan potilaille, joilla on riski kromosomaalisen tai geneettisen poikkeavuuden siirtymisestä jälkeläisille. Tutkimuksen tarkoituksena on parantaa alkiodiagnostiikan valintaa ja auttaa valitsemaan kromosomaalisesti ja geneettisesti normaalit alkiot alkionsiirtoon.

PGT-hoito sisältää seuraavat vaiheet:

- Pre-PGT esiselvitys tarvittaessa.
- Koeputkihedelmöityshoito.
- Alkiobiopsia mikromanipulaation avulla.
- Geenidiagnostiset tutkimukset molekyylogeneettisiä menetelmiä käyttäen.
- Alkionsiirto.

III. MILLOIN PGT ON AIHEELLINEN?

PGT-tutkimuksella on mahdollista tunnistaa alkiot, joissa on rakenteellisia tai lukumääräisiä kromosomipoikkeavuuksia tai sellaisia vakavaan perinnölliseen sairauteen johtavia muutoksia, joilla voi olla merkittävä vaikutus syntyvän lapsen elämänlaatuun ja/tai elinajanodotteeseen tai raskauden alkamisen todennäköisyyteen.

IV. MENETTELY

- Pre-PGT vaihe.** Esitutkimuksissa tehdään potilaille tarvittavat geenitestit ja selvitetään tietyt, diagnosoitavat geneettiset muutokset. Tavoitteena on kerätä mahdollisimman tarkasti tietoa tutkittavasta muutoksesta ennen PGT:n soveltamista hoidossa.
- Koeputkihedelmöityshoito.** PGT-tutkimus edellyttää, että koeputkihedelmöityshoidon avulla saadaan alkioita analysoitavaksi. Tämä on välttämätöntä, vaikka potilailla ei olisikaan hedelmällisyyteen liittyvää ongelmaa, koska muulla menetelmällä ei ole mahdollista saada varhaisvaiheen alkioita. Joissakin tapauksissa tutkimukseen voidaan käyttää aiemmista hoitosykleistä vitrifioituja (pakastettuja) alkioita, joita ei ole testattu aiemmin. Tällaisissa tapauksissa alkio on sulatettava ja niiden elinkelpoisuudesta on varmistuttava ennen biopsian ottamista.
- Alkiobiopsia.** Biopsia tehdään yleensä viidentenä, kuudentena tai seitsemäntenä päivänä hedelmöittämisen jälkeen, kun alkio on blastokystavaiheessa. Alkiobiopsiassa otetaan noin viisi solua alkion trofektodermistä eli ulkosolukosta. Kuten edellä on mainittu, biopsianäyte voidaan ottaa tuoreessa IVF-sykliin saaduista alkioista tai aiemmista sykleistä peräisin olevista pakastetuista alkioista. Kun biopsia on tehty, alkio vitrifoidaan (pakastetaan) kunnes analyysitulokset valmistuvat.
- Geneettinen diagnoosi.** Biopsiasta saaduista soluista tehdään geneettinen analyysi. Kliinisestä indikaatiosta riippuen PGT-tutkimuksessa voidaan käyttää erilaisia analyysistrategioita tai niiden yhdistelmiä. Nämä menettelyt on kuvattu lyhyesti jäljempänä:

Aneuploidioiden eli kromosomipoikkeavuuksien alkiodiagnostiikka (PGT-A)

Potilailla, joilla on indikaatio lukumääräisten kromosomipoikkeavuuksien analysoimiseksi, käytetään PGT-A testia (preimplantation genetic testing for aneuploidies). Tämän tekniikan avulla voidaan määrittää kunkin 23 kromosomiparin kopioiden lukumäärä alkionäytteissä ja tunnistaa sekä kromosomianeuploidian suhteen negatiiviset (kromosomien lukumäärässä ei ole muutoksia) että positiiviset (kromosomien lukumäärässä on muutoksia) alkionäytteet. PGT-A:n on osoitettu havaitsevan kaikki koko kromosomin aneuploidiat ja tietyt segmentaaliset aneuploidiat. Lisäksi voidaan havaita joitakin poikkeavuuksia, joihin liittyy kokonainen 23 ylimääräisen tai puuttuvan kromosomin sarja (triploidia tai haploidia). PGT-A tutkimus tehdään käyttämällä ns Next Generation Sequencing (NGS) menetelmää PGTseq-alustalla. Alkiobiopsia tehdään blastokystavaiheessa.

Joissakin tapauksissa voi olla tarpeen analysoida jokin monogeeninen sairaus aneuploidioiden lisäksi. Näissä tapauksissa samasta biopsianäytteestä voidaan analysoida molemmat tutkimukset.

¹ Joissakin maissa, kuten Espanjassa, lainsäädännössä viitataan alle 14 päivän ikäisiin in vitro alkioihin "esialkioina", kun taas muissa maissa ne määritellään lainsäädännössä "alkioiksi" hedelmöityshetkestä alkaen ilman tätä erottelua. Alkiodiagnostiikkatutkimuksen kannalta tällä ei ole merkitystä, koska alkiobiopsianäyte otetaan 5-7 päivän kuluttua hedelmöityksestä.

Rakenteellisten kromosomipoikkeavuuksien alkiodiagnostiikka (PGT-SR)

Potilailla, joilla on kyseessä rakenteellinen kromosomipoikkeavuus, kromosomisegmentin uudelleenjärjestäytyminen, kuten kromosomitranslokaatiot tai -inversiot, käytetään PGT-SR testausta (Preimplantation Genetic Testing for Sequential Rearrangements) tunnistamaan alkioita, jotka ovat negatiivisia/tasapainossa tutkittavien kromosomisegmenttien osalta. Alkion biopsia tehdään blastokystavaiheessa. PGT-SR suoritetaan PGT-A:n tapaan käyttäen Next Generation Sequencing (NGS) menetelmää PGTseq-alustalla.

Myös muiden kromosomien lukumäärä, joihin rakenteellinen uudelleenjärjestäytyminen ei vaikuta, analysoidaan. Toisin sanoen, kromosomien rakennepoikkeavuuden lisäksi tutkitaan myös muut kromosomit aneuploidioiden havaitsemiseksi.

Monogeenisten muutosten alkiodiagnostiikka (PGT-M)

Potilaille, joilla kyseessä on monogeeninen, yhden geenivirheen sairaus, PGT-M tutkimuksen (Preimplantation Genetic Testing for Monogenic disease) avulla voidaan tunnistaa alkioita, jotka ovat geneettisesti normaaleja analysoitavan geenin ja geenivirheen suhteen. Näin voidaan erottaa ne alkioita, jotka ovat perineet monogeeniseen sairauteen liittyvän geneettisen muutoksen. PGT-M voidaan suorittaa käyttämällä PGTseq-M-menetelmää tai vaihtoehtoisesti karyomapping-menetelmää. Alkion biopsia tehdään blastokystavaiheessa. PGT-M tutkimuksen lisäksi tehdään kromosomianalyysi, PGT-A, tarkoituksena tunnistaa ne alkioita, joiden soluissa on kromosomilukumäärän suhteen muutoksia.

E. **Alkionsiirto.** Tutkimuksen jälkeen lääketieteellinen tiimi päättää, huomioiden kromosomi- tai geenitutkimuksen tuloksen sekä alkioiden elinkelpoisuuden, mitkä alkioita voidaan siirtää potilaalle.

V. TULOKSET

Geneettisten määritysten ja testien tuloksia on tulkittava muiden laboratoriotestien tulosten, terveystietojen, sukhistorian ja muiden kliinisten löydösten kanssa yhdessä. Potilaalle suositellaan perinnöllisyysneuvontaa testitulosten vaikutusten ja merkityksen selvittämiseksi.

PGT-tutkimuksen luotettavuudesta huolimatta tekniikalla on omat rajoituksensa. Tämän vuoksi kaikissa PGT-tutkimuksen jälkeen alkaneissa raskauksissa on syytä tehdä varmistava sikiödiagnostiikkatutkimus, sillä PGT-tutkimus ei korvaa raskaudenaikaisia tutkimuksia. Suositeltavaa on keskustella raskaudenseurannasta hoitavan lääkärin ja neuvolatiimin kanssa, jos raskaus alkaa.

PGT-tutkimuksen tehokkuus riippuu muun muassa käytettävissä olevien alkioiden määrästä, niiden kehitysvaiheesta ja käytetyn sytogeneettisen tai molekylidiagnostisen menetelmän tehokkuudesta. Lisäksi kun PGT-testiä käytetään monogeenisen sairauden toteamiseen, lopputulokseen vaikuttavat geenin periytymismalli (peittyvä vai vallitseva) ja tutkimuksen jälkeen käytettävissä olevien terveiden alkioiden määrä.

Keskimääräinen raskauden alkamisen todennäköisyys alkionsiirtoa kohden PGT-hoidoissa on 50-60 %. Nämä luvut riippuvat suurelta osin potilaan iästä, alkion laadusta ja niistä perussyistä, jotka johtivat hoitotodistukseen. Erilaisia PGT-tekniikoita on käytetty yli 25 vuoden ajan, eikä kirjallisuudessa ole raportoitu niiden käyttöön liittyviä poikkeavuuksia, mikä viittaa siihen, että toimenpide on turvallinen.

PGT-A tutkimuksen mahdollisia tuloksia:

- Negatiivinen: Osoittaa, että näytteessä ei havaittu kromosomianeuploidiaa kokonaisten kromosomien tai kromosomi fragmenttien menetyksiä tai lisäyksiä (segmentaalinen aneuploidia).
- Positiivinen koko kromosomin aneuploidian suhteen: Osoittaa, että näytteessä havaittiin vähintään yksi kokonainen kromosomianeuploidia (kokonaisen kromosomin menetys tai lisäys). Positiivinen tulos voi myös osoittaa, että näytteessä havaittiin haploidiaa tai triploidiaa. Yksityiskohtaiset tiedot havaituista poikkeavuuksista on esitetty tulostaulukossa. Näillä alkioilla katsotaan olevan suuri riski implantaation epäonnistumiseen, keskenmenoon tai kromosomipoikkeavuuteen syntyvällä lapsella.
- Positiivinen täydellisen segmentaalisen aneuploidian suhteen: Osoittaa, että näytteessä havaittiin yhden tai useamman kromosomifragmentin häviäminen tai lisääntyminen. Yksityiskohtaiset tiedot havaituista poikkeavuuksista on esitetty tulostaulukossa. Segmentaalisen aneuploidian merkitystä ei täysin ymmärretä. Tutkimukset osoittavat, että jos segmentaalisen aneuploidian omaavia alkioita siirretään, implantaation ja synnytykseen johtavan raskauden mahdollisuus on pienempi. Eräissä tutkimuksissa on kuitenkin myös osoitettu, että jotkut segmentaalisen aneuploidian omaavat alkioita voivat johtaa raskauteen ja kromosomisesti normaaliin sikiöön. Todennäköisyyttä, että sikiössä esiintyy segmentaalista aneuploidiaa, ei tällä hetkellä tunneta, eikä sitä voida ennustaa trofektodermibiopsianäytteestä (Girardi ym., 2020 PMID: 3220293). Sisäisessä tutkimuksessa, jossa alkioista otettiin useita biopsioita, alkuperäisessä biopsianäytteessä havaittu segmentaalinen aneuploidia voitiin havaita myös 50 %:ssa uusintabiopsianäytteistä (Kim et al., PMID: 34980428).
- Ei tulosta: Ilmaisee, että testaus ei tuottanut tulosta. On useita mahdollisia syitä siihen, miksi näytteestä ei saada tulosta, kuten kontaminaatio, ongelmat monistumisessa tai biopsiassa olevan DNA:n huonolaatuisuus, joka johtaa epäluotettaviin ja hankalasti tulkittaviin PGT-A-tuloksiin. Jos tulosta ei ole saatu, alkion kromosomistatus ei ole tiedossa. Uusintabiopsia suositellaan tehtäväksi, jos alkion laatu sen sallii, kromosomistatukseen selvittämiseksi.

PGT-SR tutkimuksen mahdollisia tuloksia:

- Negatiivinen/tasapainoinen: Alkiot, joissa kromosomien lukumäärä on normaali (46,XX tai 46,XY) tai joissa biopsianäytteessä havaitaan tasapainoinen kromosomien uudelleenjärjestäytyminen (käytetty teknologia ei tee eroa näiden kahden tilan välillä).
- Positiivinen: Alkiot, joissa havaittiin kromosomien poikkeava lukumäärä biopsianäytteessä. Näiden alkioden kromosomipoikkeavuuden riski on todettu suureksi.
- Positiivinen/epätasapainoinen: Alkiot ovat perineet rakenteellisen kromosomimuutoksen epätasapainoisena. Näissä alkioiden esiintyy kromosomifragmenttien lisäyksiä ja/tai menetyksiä potilaan kantamaan rakenteelliseen kromosomimuutoksen osalta.
- Ei tulosta: Viittaa DNA:n monistamisen epäonnistumiseen tai epäselviin tuloksiin. Näissä tapauksissa suositellaan uutta biopsiaa toisen näytteen ottamiseksi analyysiä varten, jos alkion laatu sen sallii.

PGT-M tutkimuksen mahdollisia tuloksia:

- Negatiivinen: Alkiot eivät testin perusteella ole perineet monogeeniseen tilaan liittyvää geneettistä muutosta. Lisäksi kromosomipoikkeavuuksia ei ole todettu.
- Positiivinen: Alkiot ovat testin perusteella perineet monogeeniseen tilaan liittyvän geneettisen muutoksen. Tähän luokkaan kuuluvat myös alkiot, joilla on kromosomipoikkeavuuksia.
- Kantajat: Alkiot ovat testin perusteella terveitä kantajia tutkittavan monogeenisen sairauden suhteen. Tämä koskee autosomaalisesti peittyvästi periytyviä ja X-kromosomissa peittyvästi periytyviä sairauksia. Lisäksi näissä alkioiden ei ole todettu kromosomipoikkeavuuksia.
- Ei tulosta: Viittaa DNA:n monistamisen epäonnistumiseen tai epäselviin tuloksiin. Näissä tapauksissa suositellaan uutta koepalaa, jotta saadaan uusi näyte analysoitavaksi, jos alkion laatu sen sallii.
- Ei informatiivinen: Osoittaa, että testatun alkion genotyyppi ei ollut yksiselitteinen. Mutaatiogeenin ja siihen liittyvien polymorfismien välillä tapahtuva rekombinaatiotapahtuma voi johtaa epäselvään PGT-M-tulokseen, mikä heikentää testin tarkkuutta. Ei informatiivisen tuloksen saaneen alkion geneettinen status jää tuntemattomaksi. Uusintabiopsiaa ei suositella tällaisissa tapauksissa.

VI. PGT:N RAJOITUKSET, "EI-INFORMATIIVISET" ALKIOT JA SATUNNAISLÖYDÖKSET

Kaikkien PGT-testien (PGT-A, PGT-SR, PGT-M) yhteiset rajoitukset

On erittäin tärkeää välttää suojaamatonta yhdyntää 15 päivää ennen munasolun keräystä aina raskaustestiin asti, joka tehdään noin kaksi viikkoa alkionsiirron jälkeen. Seksuaalinen kanssakäyminen tänä aikana voi johtaa spontaaniin raskauteen testaamattomasta alkiosta, jolloin PGT-tutkimuksen tulokset mitätöityvät.

PGT-tutkimuksella minimoidaan riski sellaisen alkion siirtoon, jossa on kromosomi- ja/tai tutkittava geneettinen muutos. Kuten missä tahansa lääketieteellisessä diagnoositekniikassa, PGT-testissä on virhemarginaali, arviolta 1-2 % teoreettinen mahdollisuus diagnosoivirheeseen koskien alkion geneettistä tilaa. Tämän vuoksi kaikissa PGT-tutkimuksen jälkeen alkaneissa raskauksissa on syytä tehdä varmistava sikiödiagnostiikkatutkimus, eikä PGT-tutkimus korvaa raskaudenaikaisia tutkimuksia. Suositeltavaa on keskustella raskaudenseurannasta hoitavan lääkärin ja neuvolatiimin kanssa, kun raskaus alkaa.

Vaikka on hyvin epätodennäköistä, on mahdollista, että biopsianäyte katoaa tai vahingoittuu jossain vaiheessa klinikalla, kuljetuksen aikana tai laboratoriossa. Tällaisissa tapauksissa tarvitaan uusi alkiobiopsia, jos alkion laatu sen sallii.

Kuten missä tahansa laboratoriotekniikassa, myös PGT-tutkimuksessa voi esiintyä virheitä, jotka voivat vaarantaa testituloksen saatavuuden tai luotettavuuden. Yleiset virhelähteet liittyvät inhimillisiin virheisiin näytteenoton ja -käsittelyn aikana, viallisiin laboratoriolaitteisiin ja -materiaaleihin, näytteiden kontaminaatioon muilla soluilla tai ulkopuolisella geneettisellä materiaalilla tai asetettujen tutkimusehtojen noudattamatta jättämiseen.

PGT-tutkimus ei takaa raskauden toteutumista tai terveen lapsen syntymää (geneettisten eikä muiden sairauksien osalta). Koska PGT-tutkimuksella ei analysoida kaikkia kromosomi- tai geneettisiä poikkeavuuksia, ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että alkiolla on muun kuin tutkitun tyyppisiä geneettisiä poikkeavuuksia ja/tai synnynnäisiä vikoja. Yleisesti väestössä on 3-5 % riski, että syntyvällä lapsella on geneettisestä ja/tai ei-geneettisestä syystä johtuva synnynnäinen epämuodostuma tai älyllinen kehitysvamma. PGT:n käyttö ei vähennä tätä riskiä.

On mahdollista, että biopsianäytteestä ei saada tulosta, jolloin testitulos vastataan "ei tulosta". Näin voi tapahtua, jos alkiosta otetut solut sisältävät hajonnutta DNA:ta tai muiden teknisten rajoitusten vuoksi testitulosta ei saada. Tämä koskee yleensä alle 5 % näytteistä. Jos lopullinen tulos on "ei tulosta", lääkäri voi suositella, ettei alkiota siirretä kohtuun. Näissä tapauksissa voidaan suositella alkion uudelleenbiopsiaa, jos alkion laatu sen sallii.

PGT-tulokset voivat osoittaa, että kromosomien määrä alkiossa on vaihteleva, ilmiö tunnetaan myös nimellä "mosaiikkiset alkiot". Mosaiikkisuudella tarkoitetaan kromosomaalisesti normaalien ja epänormaalien solujen yhdistelmää samassa alkiönäytteessä. Mosaiikki-luokkaan kuuluvissa alkiobiopsioissa on vähintään yksi kokonainen mosaiikkinen kromosomi tai kromosomin osa. Juno Genetics ei rutiininaisesti ilmoita mosaiikkisuuden esiintymistä biopsiassa. Tämänhetkisen tieteellisen näytön mukaan näillä alkioiden on sama implantaatiopotentiaali ja todennäköisyys johtaa normaaliin raskauteen ja syntymään kuin alkioiden, joissa ei ole mosaikismia. Siksi mosaiikkilöydöksiä pidetään toissijaisina ja niiden merkitys on epävarmaa. Klinikoiden PGT-tiimi voi halutessaan pyytää Juno Geneticsiä raportoimaan mosaiikkiset alkiot.

Kaikissa tilanteissa lopullinen kliininen suositus alkiodien valinnasta kohtuun siirrettäväksi on hoitavan lääkärin vastuulla.

PGT-A ja PGT-SR testien yleiset rajoitukset

Tällä testillä ei etsitä henkilön suvussa esiintyviä perinnöllisiä/geneettisiä tai ei-geneettisiä sairauksia.

PGTseq-A ja PGTseq-SR tutkimuksissa analysoidaan kaikki 23 kromosomiparia, ja voidaan havaita useimmat poikkeavuudet yksittäisten kromosomien lukumäärässä tai koko kromosomisarjan täydellinen häviäminen (täydellinen haploidia). Tietyntyyppisiä poikkeavuuksia ei kuitenkaan voida tunnistaa, kuten joitakin polyploidian muotoja (esim. tetraploidia 92,XXXX).

Toinen luokka poikkeavuuksia, joita ei välttämättä havaita, liittyy segmentaalisiin poikkeavuuksiin eli pienten kromosomipalasten häviämiseen tai monistumiseen. Yleensä alle 3 Mb:n segmentaalisia aneuploidioita ei havaita. Segmentaalisten aneuploidiodien havaitsemisrajat vaihtelevat kuitenkin kromosomista ja alkionäytteen laadusta riippuen. Segmentaalisen aneuploidian esiintymisen todennäköisyyttä sikiössä ei voida ennustaa.

Uniparentaalisissa disomioissa kromosomiparin molemmat kromosomit ovat peräisin samalta vanhemmalta eikä toinen isältä ja toinen äidiltä. Näiden havaitsemista ei voida taata.

PGT-alusta (PGTseq) on validoitu käyttämällä alkioita, jotka on aikaansaatettu siittion mikroinjektiolla munasoluun (ICSI). Perinteisen maljahedelmöityksen (IVF) käyttö voi lisätä äidistä tai isästä peräisin olevaa kontaminaatoriskiä. Jos havaitsematonta kontaminaatiota esiintyy, se voi johtaa väärään negatiiviseen tai väärään positiiviseen tulokseen.

PGTseq-alustalla ei voida havaita kaikkia segmentaalisia aneuploidioita tai kopionumeromuunnoksia (CNV). Negatiivinen tulos ei poista segmentaalisen aneuploidian riskiä. On suositeltavaa, että potilaat saavat perinnöllisyysneuvontaa ja raskauden aikana tehdään varmistavat sikiödiagnostiset tutkimukset. Useimpia raskaudenaikana ja synnytyksen jälkeen ilmeneviä kopioliuvun variantteja (CNV) ei havaita PGT-A:lla, koska ne ovat havaitsemisrajan alapuolella.

Segmentaalisten aneuploidiodien katkoskohtia ei voida määrittää tarkasti PGTseq:n avulla. Hävinnyt/monistunut kromosomisegmentti voi olla pienempi tai suurempi kuin PGT-A- ja PGT-SR-raportissa ilmoitetaan. Tämän rajoituksen vuoksi Juno Genetics ei tarjoa segmentaalisten aneuploidiodien kliinisen merkityksen luokittelemista.

Joskus PGT-A ja PGT-SR tulokset voivat osoittaa vanhemmista peräisin olevan kromosomipoikkeavuuden, kuten kromosomien uudelleenjärjestäytymistä tai ylimääräistä/puuttuvaa kromosomimateriaalia. Tällaista tulosta pidetään satunnaislöydöksenä. Jos tulokset viittaavat vanhemman kromosomipoikkeavuuteen, tulos ilmoitetaan potilaille. Tällaisten tulosten perusteella saatetaan tarvita muita täydentäviä geneettisiä testejä.

PGT-SR testin erityiset rajoitukset

Vaikka kromosomifragmenttien katoamiset ja monistumiset voidaan yleensä havaita alkioissa, ei ole mahdollista erottaa alkioita, joissa muutos on tasapainoinen (sama tilanne kuin vanhemmalla, jolla on uudelleenjärjestäytyminen), niistä, joissa on täysin normaali kromosomisarja. Tämä johtuu siitä, että näissä kahdessa tilanteessa kromosomimateriaalin määrä on sama.

PGT-SR testin tarkkuus riippuu geneettisistä tiedoista, jotka on toimitettu Juno Geneticsille sairauskertomuksissa ja aiemmin tehtyjen geneettisten tutkimusten raporteissa. Juno Geneticsille toimitetut tiedot arvioidaan ja määritellään, voiko PGTseq-SR-menetelmällä tunnistaa kromosomimateriaalin uudelleenjärjestäytymisestä johtuvan epätasapainon. Kromosomien katkoskohtien virheellinen määrittely ja/tai Juno Geneticsille toimitetussa sukhistoriassa olevat virheelliset tiedot voivat vaikuttaa PGT-SR testin kykyyn havaita epätasapainoiset muutokset.

PGTseq-SR pystyy havaitsemaan vain tietyn kromosomirakenteen epätasapainon, mistä on toimitettu tiedot Juno Geneticsille. Epätasapainoisen kromosomitilanteen havaitsemisen tarkkuus on > 98 %, jos Juno Geneticsille toimitetut karyotyypitiedot ovat tarkkoja.

Tämä testi vähentää epätasapainoisen kromosomimuutoksen riskiä "negatiiviseksi/tasapainoiseksi" luokitelluissa alkioissa, mutta ei poista sitä.

PGT-M testin erityiset rajoitukset

PGT-M tutkimuksessa keskitytään tietyn perinnöllisen häiriön tunnistamiseen tutkimusindikaation mukaisesti. PGT-M:ssä käytettävän tekniikan avulla voidaan havaita myös alkion kromosomistatusta koskevat tiedot. Nämä tiedot annetaan potilaille aina, kun ne ovat saatavilla. Kromosomipoikkeavuuksia esiintyy ihmisen alkioissa usein, ja ne voivat aiheuttaa kiinnittymisen epäonnistumisen tai keskenmenon. Hoitava lääkäri on vastuussa lopullisesta kliinisestä päätöksestä ja alkion valinnasta kohtuun siirrettäväksi.

Tämä testi ei sulje pois tutkittavan geenin muiden varianttien mahdollisuutta, kuten de novo -variantit.

PGT-M testi on suunniteltu analysoimaan erityisesti tutkimuksen kohteena olevaa tutkimusläheteessä mainittua geenialuetta/geeniä. Muita geenejä/alueita ei tutkita.

PGT-M testin tarkkuus yksittäisen geenin mutaation aiheuttaman poikkeaman havaitsemisessa on arviolta vähintään 95 prosenttia käytetystä menetelmästä riippuen. On kuitenkin tärkeää tiedostaa, että riski sairaan lapsen syntymälle/raskaudelle "normaaliksi" tai "kantajaksi" luokitellun alkion siirron jälkeen ei ole nolla. Testin tarkoitus ei ole taata tervettä raskautta tai syntymää, vaan pienentää riskiä sairaan alkion valitsemiseen kohtuun siirrettäväksi. PGT-M testin luotettavuudesta huolimatta tekniikkaan liittyy luonnostaan rajoituksia. Tämän vuoksi raskauden aikana on syytä tehdä varmistava sikiödiagnostiikkatutkimus, eikä PGT-tutkimusta pidä pitää raskaudenaikaisia tutkimuksia korvaavana. Suositeltavaa on keskustella raskaudenseurannasta hoitavan

lääkärin ja neuvolatiimin kanssa, jos raskaus alkaa.

PGT-M tapauksissa hedelmöitysmenetelmänä suositellaan siittiön mikroinjektiota munasoluun (ICSI), sillä se vähentää siittiöiden aiheuttaman DNA-kontaminaation riskiä. Jos kontaminaatio jää huomaamatta, se voi johtaa väärään diagnosiin.

VII. PGT-TEKNIIKAN VAIHTOEHDOT

- Luonnollinen hedelmöitys ja sitä seuraava sikiödiagnostiikka, edellyttäen, että pariskunta on valmis harkitsemaan vapaaehtoista raskauden keskeyttämistä, jos sikiössä havaitaan poikkeavuuksia.
- Luovutettujen sukusolujen (munasolujen tai siittiöiden) käyttö terveeltä henkilöltä, riippuen siitä kumpi on taudin kantaja.
- Adoptio.

VIII. KUSTANNUKSET

Näiden testien suorittamiseen liittyvät hinnat ja sovellettavat ehdot ilmoitetaan teille yksityiskohtaisesti hoitoa tarjoavalla klinikalla.

JUNO laboratorio ei tarjoa PGT-palveluja suoraan potilaille, joten se ei voi missään olosuhteissa antaa tarjouksia tai kustannusarvioita potilaille näistä palveluista.

IX. HEDELMÖITYSHOITOIHIN LIITTYVÄT YLEISET OIKEUDELLISET NÄKÖKOHDAT JA ERITYISESTI PREIMPLANTAATIODIAGNOSTIIKAA JA -HOITOA KOSKEVAT YKSITYISKOHDAT

Biologinen näyte sekä palvelun tarjoamiseksi tarvittavat henkilötiedot lähetetään analysoitavaksi Juno Genetics Spain, S.L.:n tiloihin osoitteeseen Parque Tecnológico de Paterna (46980), Valencia, Espanja, Ronda de Guglielmo Marconi, 11, rakennus A, toinen kerros, tilat A-1-2 ja A-2-2-2, Espanja. Näytteen geneettinen analyysi tehdään sovellettavien Espanjan säännösten mukaisesti, erityisesti Ihmisen avustettua lisääntymistä koskevia tekniikoita koskevan lain 14/2006 ja Biolääketieteellistä tutkimusta koskevan lain 14/2007 mukaisesti.

Pyydämme kuitenkin huomioimaan, että jos laboratoriossa ilmenee tilapäisiä esteitä tai tapahtumia, jotka voivat viivästyttää testin tulosta (esim. geneettisen analyysin laitehäiriöt, teknisen huollon aiheuttamat keskeytykset, tarvikkeiden toimituskatkokset jne.), näytteenne ja palvelun tarjoamiseksi tarvittavat henkilötiedot lähetetään ilman lisäkustannuksia osoitteeseen Juno Genetics Ltd., Hayakawa Building, Edmund Halley Road, Oxford Science Park, Oxford OX4 4GB, UK, jotta luvattu palvelu voidaan tarjota ja analyysitulosta saada mahdollisimman lyhyessä ajassa. Jos näin tapahtuu, siitä tulee merkintä teille toimitettavaan näytettä koskevaan analyysiraporttiin, myöntäjänä tämä laboratorio, joka on suorittanut testin vuonna 2004 annetun Kudoslain säännösten mukaisesti.

Jos osaa tai kaikkia testejä ei voida suorittaa missään edellä mainituista laboratorioista, Juno Genetics pidättää oikeuden suorittaa analyysit vertailulaboratorionsa välityksellä, anonymisoiden henkilötiedot ja näytteet, jos kyseinen vertailulaboratorio ei sijaitse EU:ssa tai muussa maassa, jossa on vastaava tietosuojan turvallisuustaso. Tämä seikka ilmoitetaan annettavassa loppuraportissa.

Kaikissa tapauksissa sovelletaan vuonna 1997 tehdyn Ihmisoikeuksia ja biolääketiedettä koskevan yleissopimuksen (Oviedon yleissopimus) määräyksiä, sillä siinä rajoitetaan geneettisten sairauksien diagnosointia ja tutkimusta vain tilanteisiin, joissa tutkittava saa asianmukaista geneettistä neuvontaa.

Jos ilmoitetaan, että tämä testi on suoritettu muussa maassa kuin Espanjassa, testiä pyytävä ammattihenkilö tai klinikka vastaa siitä, että sekä itse testi että sen soveltaminen kyseisessä tapauksessa on kansallisen tai alueellisen lainsäädännön määräysten mukaista sekä siitä, että se ilmoittaa testattaville kaikista kyseisessä lainsäädännössä säädettyistä erityisesti huomioitavista seikoista.

X. TIETOJEN YKSITYISYYS, TALLENTAMINEN JA KÄYTTÖ NÄYTTEEN TUTKIMISTA VARTEN

Potilaiden ja luovuttajien yksityisyys on Juno Geneticsin tärkein prioriteetti. Kaikki henkilötiedot ja geneettiset tulokset ovat ehdottoman luottamuksellisia. Ainoat henkilöt, joilla on pääsy näihin tietoihin, ovat hedelmöityshoitoklinikan henkilökunta, Juno Geneticsin laboratorio, joka analysoi näytteen, ja asiaankuuluvat viranomaiset, jos paikalliset lait sitä edellyttävät.

Voimassa olevien tietosuojasäännösten, kuten EU:n yleisen tietosuoja-asetuksen (EU2016/679) ja kansallisten tietosuojalakien, mukaan lukien Espanjan organinen laki 3/2018 henkilötietojen suojasta ja digitaalisten oikeuksien takaamisesta ja soveltuvin osin UK:n Tietosuojalaki v 2018, mukaisesti teillä on oikeus käyttää halutessanne oikeuksianne, kuten oikeus saada pääsy tietoihin, oikaista, poistaa ja peruuttaa suostumuksenne sekä oikeus rajoittaa käsittelyä, tietojen siirtämistä ja olla joutumatta automaattisen päätöksenteon kohteeksi yksinomaan tietojenne perusteella. Näitä oikeuksia voi käyttää ottamalla yhteyttä seuraavaan postiosoitteeseen:

- Juno Genetics España, S. L., Parque tecnológico de Paterna (46980), Valencia, Espanja, Ronda de Guglielmo Marconi, 11, edificio A, segunda planta, locales A-1-2 y A-2-2 (jos analyysi tehdään tässä laboratoriossa).
- Juno Genetics Ltd., Hayakawa Building, Edmund Halley Road, Oxford Science Park, Oxford OX4 4GB, UK (tässä asiakirjassa mainituissa poikkeustapauksissa, jos analyysi suoritetaan tässä laboratoriossa).
- Molemmissa tapauksissa voit myös ottaa yhteyttä Juno Geneticsin tietosuojavastaavaan (DPO) osoitteessa: Juno.DPO@junogenetics.com

Henkilötietoja käsitellään ainoastaan seuraaviin tarkoituksiin: (1) pyydytystä palveluista johtuvien velvoitteiden täyttäminen (oikeutettu peruste, määritelty yleisen tietosuoja-asetuksen artiklassa 6 (1) (b) ja 9 (2) (h)); (2) tarjottujen palvelujen laadun tarkistaminen ja varmistaminen (sisäiset tarkastukset, laadunvalvonta, laboratoriovalidointitutkimukset, jotka perustuvat yleisen

tietosuoja-asetuksen artiklaan 6(1)(f); (3) opetus-/koulutustarkoituksiin, aina edellyttäen, että tiedot anonymisoidaan ennen käyttöä, jotta kyseistä potilasta ei voida tunnistaa; (4) tutkimustarkoituksiin, tieteellisiin julkaisuihin ja esittelyihin, aina edellyttäen, että tiedot anonymisoidaan etukäteen, jotta varmistetaan, ettei henkilöitä voida tunnistaa; tutkimuksessa noudatetaan yleistä tietosuoja-asetusta ja kansallisia tietosuojalakeja; (5) henkilökohtaisten vastausten antaminen potilaiden tiedusteluihin tai ehdotuksiin ja sen varmistaminen, että testi on suoritettu oikein, sekä mahdollisten huolenaiheiden käsittely (oikeutettu peruste yleisen tietosuoja-asetuksen artiklan 6 (1) (b) mukaisesti; ja (6) potilaiden jatkokseurantaan palautteen saamiseksi tarjotuista palvelusta (yleisen tietosuoja-asetuksen 6 (1) (f) mukainen oikeusperuste). Tietoja säilytetään vähintään viisi vuotta, ellei paikallisessa lainsäädännössä toisin säädetä. Jos uskotte, että tietosuoja-oikeuksianne on loukattu, teillä on oikeus tehdä valitus toimivaltaiselle tietosuojaviranomaiselle.

Edellä mainitun lisäksi Juno Genetics jakaa testitulokset vain hoitavalle lääkärillesi, ellet sinä (tai henkilö, joka on laillisesti valtuutettu toimimaan puolestasi) toisin kirjallisesti määrää tai ellei tuomioistuim toisin vaadi.

Tietojen vastaanottajat

Avusteisen lisääntymistekniikoiden tutkimuksen ja kehityksen edistämiseksi muut konserniin kuuluvat keskuskeskukset tai yksiköt voivat hyödyntää henkilötietoja ja geneettisiä tietoja, jos ne voivat käyttää testeistä saatuja tietoja kliinisissä tutkimuksissa yleisen tietosuoja-asetuksen ja kansallisten tietosuojalakejen mukaisesti. On tärkeää huomata, että kaikki tiedot, jotka voivat paljastaa henkilöllisyyden ja/tai perheen henkilöllisyyden, anonymisoidaan, käsitellään ehdottoman luottamuksellisesti ja käytetään ainoastaan konsernin tarjoamiin palveluihin liittyviin tutkimus- ja kehitystarkoituksiin. Tietojenne turvallisuuden ja luottamuksellisuuden varmistamiseksi toteutetaan tarvittavat turvatoimet.

Tutkimus- ja kehitystarkoituksiin tapahtuvan tietojen toimittamisen osalta:

- ☐ KYLLÄ, haluan, että Juno Genetics jakaa tietojani tutkimus- ja kehitystarkoituksiin
- ☐ EI, en halua, että Juno Genetics jakaa tietojani tutkimus- ja kehitystarkoituksiin

XI. LUPA KÄYTTÄÄ YLIJÄÄMÄ- TAI KÄYTÖSTÄ POISTETTUJA NÄYTTEITÄ UUSIEN TESTIEN OPTIMOINTIIN JA VALIDOINTIIN

Juno Geneticsille on tärkeää pystyä käyttämään ylijäämä- tai hylätyt näytteet uusien testien optimointiin ja validointiin sekä uusien analyysimenetelmien kehittämiseen. Näitä ovat mm. uudet teknologiat, jotka perustuvat tekoälysovellusten kehittämiseen, ja tulevaisuudessa nämä edistysaskeleet ja parannukset hyödyttävät pariskuntia, myös teitä. Tähän tarkoitukseen käytettävät ylijäämänäytteet anonymisoidaan ja käsitellään sokkona varmistaen, että mitään löydöksiä niistä ei voida raportoida teille. Tämä tapahtuisi ainoastaan Juno Geneticsin laboratorioissa.

Kliinisiä tuloksia, tietoja ja raakadataa voidaan tarkastella ja/tai analysoida uudelleen tulevia julkaisuja ja tieteellisiä esityksiä varten. Nämä tiedot anonymisoidaan aina etukäteen, jolloin varmistetaan, että henkilöllisyyden tunnistaminen ei ole mahdollista missään olosuhteissa. Kaikki käsittelyt ja prosessit toteutetaan yleisen tietosuoja-asetuksen ja kansallisten tietosuojalakejen mukaisesti.

Ymmärrän myös, että Juno Genetics voi käyttää saatuja tietoja tulosten tieteellisiin julkaisuihin ja niiden esittelyyn sen jälkeen, kun kaikki henkilötiedot on anonymisoitu.

Ymmärrän ja hyväksyn, että koska kaikki tiedot on aiemmin anonymisoitu, en voi saada käyttööni uusia tuloksia tai löydöksiä nyt tai tulevaisuudessa, enkä saa mitään taloudellista hyötyä julkaisuista ja esityksistä enkä korvausta näiden toimien tuloksena kehitetyistä tuotteista.

XII. KUN OLEMME LUKENEET JA YMMÄRTÄNEET EDELLÄ OLEVAN, OLEMME TIETOISIA:

- Meille on kerrottu, että meitä ei veloiteta suorittamaan tätä geneettistä analyysia, ja annamme vapaaehtoisesti suostumukseni sen suorittamiseen.
- Olemme tietoisia ehdotetun preimplantaatiodiagnostiikkaohjelman indikaatiosta, menettelystä, onnistumisen todennäköisyydestä, rajoituksista, riskeistä ja komplikaatioista.
- Testituloksillamme voi olla vaikutuksia muihin perheenjäseniimme. Hyväksymme, että tuloksiamme saatetaan joskus käyttää asianmukaisen sairaanhoidon tarjoamiseksi muille. Tämä voidaan tehdä keskustelemalla siitä kanssamme tai siten, että meitä ei tunnusteta tässä prosessissa henkilökohtaisesti.
- Toimenpiteet voidaan peruuttaa milloin tahansa niiden toteuttamisen aikana joko lääketieteellisistä syistä tai asianomaisen osapuolen pyynnöstä edellyttäen, että siitä ei aiheudu haittaa potilaille tai tuotetuille elinkelpoisille alkioille.
- Geenianalyysilaboratorioissa on yleinen käytäntö säilyttää vastaanotetuista näytteistä uutettua DNA:ta myös sen jälkeen, kun testi on suoritettu. Näytettämme voitaisiin käyttää "laatukontrollina" muissa testeissä, esimerkiksi perheenjäsentemme tutkimuksissa. DNA:n uuttamisen menetelmän tai tuotetun "raakadatan" luonteen vuoksi sitä ei ehkä ole mahdollista käyttää kolmansien osapuolten laboratorioissa.
- Sekä testitulokset että testiraportti ovat osa potilasasiakirjojamme.
- Olemme tietoinen siitä, että tämän laitoksen terveydenhuoltohenkilöstö on käytettävissä selvittämään tarkemmin kaikkia niitä tietoja, joita ei ole riittävästi selvitetty

Olemme ymmärtäneet meille selkeällä ja yksinkertaisella kielellä annetut selitykset. Jos testi on suoritettu hedelmöityshoidon yhteydessä, terveydenhuollon ammattihenkilö, joka on hoitanut meitä klinikalla jossa olemme potilaina, on antanut meidän tehdä kaikki kysymyksemme ja havaintomme, selvittänyt kaikki esittämämme epäilyt ja selittänyt mahdollisten testitulosten vaikutukset.

Ymmärrämme myös, että voimme milloin tahansa ja ilman selityksiä peruuttaa nyt antamamme suostumuksen. Huomioitavaa kuitenkin on, että riippuen siitä, milloin testi peruutetaan, meidän on ehkä maksettava kaikki testiin liittyvät kustannukset, jotka ovat jo aiheutuneet ennen peruuttamista. Kyseessä ovat lähinnä testiin liittyvät materiaalit ja reagenssit sekä näytteiden kuljetuskustannukset.

Siksi ilmoitamme, että olemme tyytyväisiä saamiimme tietoihin ja että ymmärrämme hoidon laajuuden ja riskit

TÄRKEÄ HUOMAUTUS: Tämä asiakirja on käänös alkuperäisestä englanninkielisestä sopimuksesta. Jos tässä esitetyissä tiedoissa on epäselvyyksiä, on käytettävä englanninkielistä

XIII. POTILAAN JA VALTUUTETUN TERVEYDENHUOLLON AMMATTIHENKILÖN TIEDOT	
POTILAS 1	POTILAS 2 (paitsi itsellinen nainen)
Nimi POTILAS 1	Nimi POTILAS 2
Henkilötunnus POTILAS 1	Henkilötunnus POTILAS 2
Osoite POTILAS 1	Osoite POTILAS 2 (☐ Sama osoite kuin POTILAS 1)
Kansallinen vakuutusnumero (NIN) POTILAS 1	Kansallinen vakuutusnumero (NIN) POTILAS 2

Valtuutus:	
Luettuamme KOKONAISUUDESSAAN tämän asiakirjan, annamme klinikan henkilökunnalle luvan toteuttaa suunnitellun alkiodiagnostiikkaohjelman alkioillemme.	
Allekirjoitus POTILAS 1	Allekirjoitus POTILAS 2

VALTUUTETUN TERVEYDENHUOLLON AMMATTIHENKILÖN nimi	Ammatillinen rekisteröintinumero	Päiväys ja allekirjoitus

Vakuutan, että:
Olen selittänyt näiden testien sisällön ja niihin liittyvät riskit sekä selvittänyt kaikki henkilön esittämät epäilyt ja kysymykset. Lisäksi sitoudun antamaan tarvittavaa geneettistä neuvontaa testitulosten perusteella.