

# Introduction

MaNaMa 07.03.23

Kathelijn Keymolen

9.15-9.45 PGT- introduction - Kathelijn Keymolen

9.45-11.00 PGT- laboratory approach - Björn Menten, Eftychia Dimitriadou, Pieter Verdyck

---

11:00-11:15 Break

---

11.15-12.45 PGT- laboratory approach - Björn Menten, Eftychia Dimitriadou, Pieter Verdyck

---

12:45-13:45 Lunch break

---

13.45-14.15 PGT- Post cycle counseling - Kathelijn Keymolen

14.15- 15.00 BeGECS - Sandra Janssens

---

15:00-15:15 Break

---

15.15-16.00 Preconception screening for everybody? - Bettina Blaumeiser

16.00-16.30 Discussion|

INZICHT EMBRYONALE SCREENING

# Kind zonder ziektes

Hoe gezond is je toekomstige baby? Heeft je kind een meer dan gemiddelde kans om later een ziekte te krijgen? Nog voor je zwanger bent, kun je het laten testen. Maar wil je dat wel weten? 'Er is geen enkel embryo waar niets fout aan is.'

Door **Ann-Sofie Dekeyser** Illustraties **Debora Lauwers**  
Zaterdag 4 maart 2023 om 3.25 uur



het, en daar hebben wensouders steeds meer controle over. Professor Kathelijne Keymolen, klinisch geneticus aan het Centrum voor Medische Genetica verbonden aan het UZ Brussel, legt uit dat er drie categorieën testen zijn. Die vóór de conceptie, die vóór de inplanting en de prenatale. 'De eerste is de dragerschapstest. Elk koppel wensouders kan zijn genen laten screenen op mucoviscidose, spinale musculaire atrofie (*denk aan baby Pia, red.*) en nog zo'n 1.200 andere ernstige recessieve aandoeningen. Als beide ouders drager zijn van dezelfde erfelijke ziekte, hebben ze één kans op vier dat hun baby de ziekte zal hebben. Als de toekomstige moeder draagster is van een geslachtsgebonden aandoening, zal een zoon 1 kans op 2 hebben.' Het is de minst ingrijpende van alle screenings: bij een verontrus-

---

**FEDERALE OVERHEIDSDIENST  
SOCIALE ZEKERHEID**

N. 2007 — 3100

[C — 2007/23090]

**6 JULI 2007. — Wet betreffende de medisch begeleide voortplanting  
en de bestemming van de overtallige embryo's en de gameten**

ALBERT II, Koning der Belgen,

Aan allen die nu zijn en hierna wezen zullen, Onze Groet.

De Kamers hebben aangenomen en Wij bekrachtigen hetgeen volgt :

**TITEL I. — Algemene bepaling**

**Artikel 1.** Deze wet regelt een aangelegenheid als bedoeld in artikel 78 van de Grondwet.

**TITEL II. — Definities**

.....

f) diagnostic génétique préimplantatoire : technique consistant, dans le cadre d'une fécondation in vitro, à analyser une ou des caractéristiques génétiques d'embryons in vitro afin de recueillir des informations qui vont être utilisées pour choisir les embryons qui seront implantés.

king heel gesien voor zijn overtuigen,

f) genetische **pre-implantatie**diagnostiek : techniek die erin bestaat om in het kader van een in vitro fertilisatie één of meerdere genetische kenmerken van de embryo's in vitro te analyseren om inlichtingen te verzamelen die worden gebruikt om uit te maken welke embryo's worden ingeplant;

## TITRE VI. — Le diagnostic génétique préimplantatoire

### CHAPITRE I<sup>er</sup>. — Information préalable

**Art. 66.** Préalablement à la convention visée à l'article 69, le centre de fécondation consulté doit fournir à l'auteur ou aux auteurs du projet parental une information loyale sur le diagnostic génétique préimplantatoire.

### CHAPITRE II. — Conditions de licéité du diagnostic génétique préimplantatoire

**Art. 67.** Sont interdits :

1° le diagnostic génétique préimplantatoire à caractère eugénique, tel que défini par l'article 5, 4°, de la loi du 11 mai 2003 relative à la recherche sur les embryons in vitro, c'est-à-dire axé sur la sélection ou l'amplification de caractéristiques génétiques non pathologiques de l'espèce humaine;

2° le diagnostic génétique préimplantatoire axé sur la sélection du sexe tel que défini par l'article 5, 5°, de la loi du 11 mai 2003 relative à la recherche sur les embryons in vitro, c'est-à-dire axé sur la sélection du sexe, à l'exception de la sélection qui permet d'écarter les embryons atteints de maladies liées au sexe.

**Art. 68.** Par dérogation à l'article 67, le diagnostic génétique préimplantatoire est exceptionnellement autorisé dans l'intérêt thérapeutique d'un enfant déjà né du ou des auteurs du projet parental.

Il appartient au centre de fécondation consulté d'estimer que, dans l'hypothèse évoquée à l'alinéa 1<sup>er</sup> du présent article, le projet parental n'a pas pour seul objectif la réalisation de cet intérêt thérapeutique.

Cette estimation doit être confirmée par le centre de génétique humaine consulté, dont l'avis sera joint au dossier.

## TITEL VI. — Genetische pre-implantatiediagnostiek

### HOOFDSTUK I. — Voorafgaande informatie

**Art. 66.** Vóór de overeenkomst bedoeld in artikel 69 wordt gesloten, verstrekt het geraadpleegde fertiliteitscentrum de wensouder(s) eerlijke informatie over de genetische pre-implantatiediagnostiek.

### HOOFDSTUK II. — Voorwaarden waaronder genetische pre-implantatiediagnostiek geoorloofd is

**Art. 67.** Verboden zijn :

1° Genetische pre-implantatiediagnostiek met het oog op eugenetische selectie, zoals gedefinieerd in artikel 5, 4°, van de wet van 11 mei 2003 betreffende het onderzoek op embryo's in vitro, dat wil zeggen gericht op de selectie of de verbetering van niet-pathologische genetische kenmerken van de menselijke soort;

2° Genetische pre-implantatiediagnostiek met het oog op geslachtsselectie, zoals gedefinieerd in artikel 5, 5°, van de wet van 11 mei 2003 betreffende het onderzoek op embryo's in vitro, dat wil zeggen gericht op geslachtsselectie, met uitzondering van de selectie ter voorkoming van geslachtsgebonden ziekten.

**Art. 68.** In afwijking van artikel 67 is pre-implantatie genetische diagnostiek uitzonderlijk toegestaan in het therapeutisch belang van een reeds geboren kind van de wensouder(s).

Het geraadpleegde fertiliteitscentrum moet, in het geval bedoeld in het eerste lid van dit artikel, beoordelen of de kinderwens niet uitsluitend ten dienste staat van dat therapeutisch belang.

Deze beoordeling moet worden bevestigd door het geraadpleegde centrum voor menselijke erfelijkheid waarvan het advies bij het dossier wordt gevoegd.

CHAPITRE V. — *Collaboration entre centres de fécondation  
et centres de génétique humaine*

**Art. 71.** Le diagnostic génétique préimplantatoire ne peut être effectué que dans un centre de fécondation et dans un centre de génétique humaine qui ont établi une convention de collaboration spécifique à cet effet.

**Art. 72.** Le nombre de centres de fécondation habilité à pratiquer le diagnostic génétique préimplantatoire est fixé par le Roi par un arrêté royal délibéré en Conseil des ministres, pris après avis du Conseil national des établissements hospitaliers.

Ce nombre ne peut en aucun cas être inférieur à huit.

HOOFDSTUK V. — *Samenwerking tussen de fertiliteitscentra  
en de centra voor menselijke erfelijkheid*

**Art. 71.** De genetische **pre-implantatie**diagnostiek kan enkel worden uitgevoerd in een fertiliteitscentrum en een centrum voor menselijke erfelijkheid die daartoe een specifieke samenwerkingsovereenkomst hebben gesloten.

**Art. 72.** Het aantal fertiliteitscentra dat genetische pre-implantatiediagnostiek mag uitvoeren, wordt door de Koning vastgesteld in een koninklijk besluit, vastgesteld na overleg in de Minister-raad en nadat het advies van de Nationale Raad voor Ziekenhuisvoorzieningen is ingewonnen.

Dat aantal mag in geen geval minder zijn dan acht.



# Preimplantation genetic test ( pgt )

Aim :

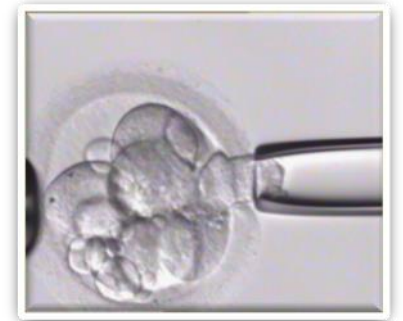
- make a genetic diagnosis before implantation of the embryo

Means:

- analysis of polar body, blastomeres, trophectoderm cells...

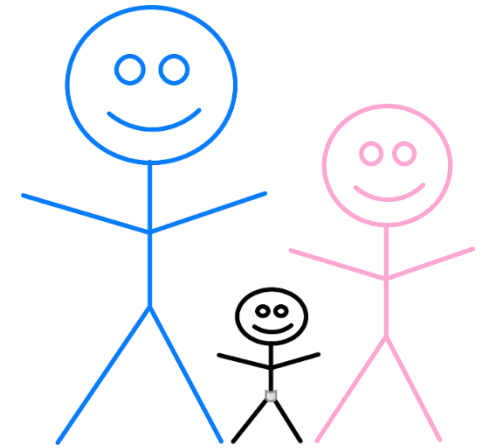
Outcome:

- transfer of an embryo not affected (or not at risk) by the familial genetic disorder



# Target population

- Future parents with a high genetic risk
- Alternative for prenatal diagnosis
- ! PGT-A
- ! PGT-P



# To pgt or not to pgt? Take into account...

- the view of the couple seeking treatment
- their reproductive experience
- the degree of suffering associated with the condition
- the availability of effective therapy, now and in the future
- the speed of degeneration in progressive disorders
- the extent of any intellectual impairment
- the extent of social/ familial support available

# Multidisciplinary team

## **CMG**

Clinical geneticists

Genetic counselors

Scientific laboratory staff

Laboratory co-workers

Psychologists

Administrative support

## **CRG**

Fertility specialists

Counselors

Embryologists

Laboratory co-workers

Psychologists

Nurses

Administrative support

# Counseling PGT

- Inform couples about procedure
- Inform couples about chances for success
- Inform couples about risk of misdiagnosis and possibility of surveillance during pregnancy

## Pre-test counseling

- Sometimes ,adaptations to the “standard” pre-test counseling are necessary due to
  - fertility status of couple
  - prognosis of the affected parent
  - effect of pregnancy on the disease (and vice versa)
  - molecular defect
  - “urgent” need to have an HLA compatible child

## Pre-test counseling

- Fertility status of couple
- Maternal age
- Sperm quality
- Low ovarian reserve (e.g. FMR1 premutation)
- Uterine anomalies

→ can alter the chances of becoming pregnant and should be discussed

→ can alter the ET policy (e.g. yes/no ET of female embryos an X-linked disorder , carrier of balanced translocation carrier embryos)

Pre-test counseling

- Prognosis of the affected parent
- Degenerative condition (e.g. Huntington's disease, Amyotrophic Lateral Sclerosis)
  - life expectancy for the affected parent
  - coping mechanisms / strategies for the non-affected parent
  - support from family , friends ,...
  - impact on future children



Pre-test counseling

- Effect of pregnancy on the disease (and vice versa)
  - Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease ( ADPKD)
    - more risk for hypertension, proteinuria, edema, urinary tract infection, renal dysfunction, preeclampsia
    - increased risk for fetal distress
  - Ehlers Danlos syndrome
    - risk depending on type of EDS
    - premature birth, lacerations , arterial dissection, uterine rupture with vascular EDS
- Careful evaluation before and during pregnancy

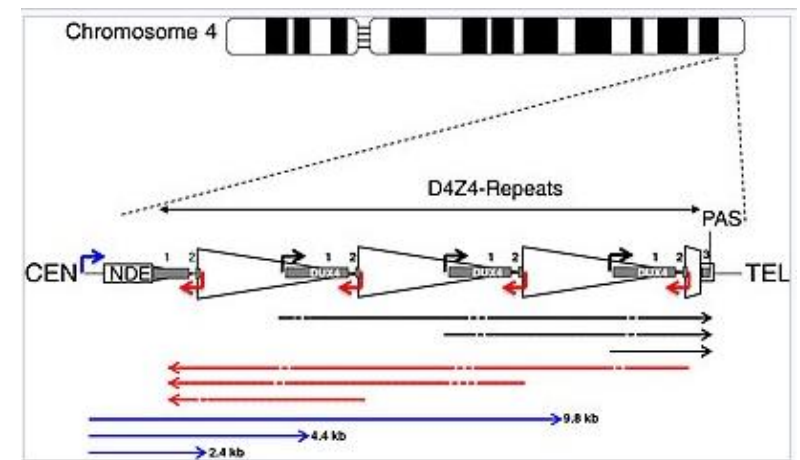
Pre-test counseling

- Molecular defect

- FSHD1 ( Facioscapulohumeral muscular dystrophy)

- asymmetrical weakness of muscles of face/ shoulder girdle, weakness of trunk / lower limbs

- contraction of D4Z4 macrosatellite repeat array on chromosome 4q



Pre-test counseling

- Molecular defect
- FSHD1 ( Facioscapulohumeral muscular dystrophy)
- due to its distal position, no ( STR markers) or fewer ( SNP's) are available distal to the D4Z4 array
  - higher risk of misdiagnosis with PGT
  - prenatal diagnosis to confirm PGT is advised.

## + HLA compatibility

- AR disease + HLA compatibility:
  - chance of  $3/16$  per embryo to be disease-free ( $3/4$ ) and compatible ( $1/4$ )
- AD disease + HLA compatibility:
  - chance of  $1/8$  per embryo to be disease-free ( $1/2$ ) and compatible ( $1/4$ )
- Acquired disease: only HLA compatibility
  - chance of  $1/4$  per embryo to be HLA identical

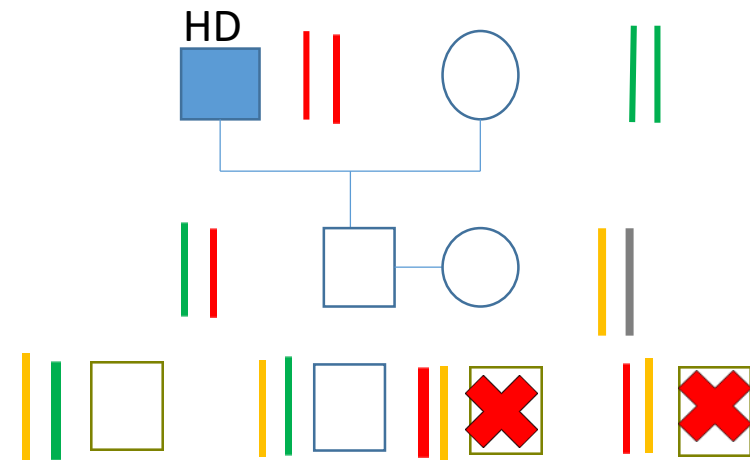
Pre-test counseling

- “Urgent” need to have an HLA compatible child
- Couple has 2 children affected with sickle cell anemia.
- PGT for a healthy child, combined with HLA typing
  - which child needs BMT first?
  - prioritization of ET of embryo compatible with the “sickest” child
- Couple has a child with non-genetic condition and need for BMT
  - time to develop PGT and become pregnant??



# PGT –exclusion

- At –risk future parent eg HD
- No presymptomatic diagnosis
- Avoid familial disease in offspring
- Select embryos without allele from affected grand-parent
- Discarded embryos having risk of ½ of being affected



# PGT –exclusion

Monozygotic twins

1 does not want to be tested

1 does PGT-exclusion, without success → considers to be tested ( 1 chance in 2 no PGT needed)

WHAT  
NOW 

# PGT risk reduction ??

- Susceptibility loci ?
- VUS but with compatible phenotype?