

Erfðarannsóknir á fósturstigi

Fósturerfðaskimun (NIPT) og fósturgreining

Fósturskimun er ávallt valkvæð. Þegar þú átt von á barni er mikilvægt fá upplýsingar sem auðvelda þér að taka upplýsta ákvörðun sem er í samræmi við þínar þarfir og væntingar.

Þessu fræðsluefni er ætlað að vera viðbót við aðrar upplýsingar sem heilbrigðisstarfsfólk veitir um fósturskimanir. Í efninu er að finna lýsingar á tilteknum rannsóknum og aðferðum við fósturskimun sem geta auðveldað þér að taka ákvörðun. Mismunandi rannsóknir eru útskýrðar ásamt þeim niðurstöðum sem kunna að koma út úr slíkum rannsóknum.

Ljós móðir eða læknir upplýsir þig um hvaða rannsóknir og greiningaraðferðir eiga helst við fyrir þig og þínar aðstæður, en það ert þó alltaf þú sem ákveður hvort þú vilt gangast undir slíkar rannsóknir.



Rannsóknir - sýnatökur með eða án inngrips

Fósturerfðaskimun (non-invasive prenatal testing, NIPT)

Rannsóknin er dæmi um sýnatöku án inngrips. Það þýðir að ekki er þörf á ástungu í kviðvegg, fylgju eða leg og því er rannsóknin hættulaus fyrir bæði móður og fóstur. Rannsóknin er gerð með því að taka blóðsýni hjá móður og greina litlar agnir úr erfðaeefni (DNA) fósturs, sem er til staðar í blóði móður. Rannsóknin er skimun sem þýðir að niðurstaða gefur eingöngu mat á hvort auknar líkur séu á ákveðnum litningafrávikum eða ekki. Niðurstöðu þarf að staðfesta með öðrum aðferðum.

Sýnataka úr fylgjuvef og sýnataka úr legvatni (fósturgreining)

Sýnatakan er dæmi um sýnatöku með inngripi. Sýnið er tekið með því að stinga grannri nál gegnum kviðvegg móður og taka lítið vefjasýni úr fylgju eða örlítið af legvatni. Hætta á fósturmissi í kjölfar slíkrar sýnatöku er um 0,2 til 0,5 prósent. Val á aðferð byggir alltaf á því hvaða spurningum greiningunni er ætlað að svara. Algengustu rannsóknir sem gerðar eru á fóstursýnum eru litningarannsókn og örflögugreining. Einnig er hægt að framkvæma sértækari erfðarannsóknir.

Aðferðir við erfðarannsóknir

Aldrei er hægt að greina öll erfðafræðileg frávik hjá fósturi við fósturgreiningu.

Tafla 1. Aðferðir við rannsóknir á erfðafni fósturs og erfðafrávik sem kunna að greinast.

Rannsókn						
Erfðafrávik sem kunna að koma fram:	NIPT	QF-PCR	Litninga-rannsókn	Örflögu-greining	FISH	Sértæk erfðarannsókn
Breyting á fjölda litninga 13, 18 og 21 og X- og Y-litninga	Já	Já	Já	Já	Já	Á ekki við
Breytingar á fjölda allra litninga	Nei	Nei	Já	Já	Nei	Á ekki við
Heilkenni smárra úrfellinga/tvöföldunar	Nei	Nei	Nei	Já	Nei	Já
Jöfn yfirfærsla	Nei	Nei	Já	Nei	Nei	Nei
Meinvaldandi breytingar á stökum bösum	Nei	Nei	Nei	Nei	Nei	Já
Tilfallandi niðurstöður*	Já	Nei	Já	Já	Nei	Já
Niðurstöður með óljósa klíniska þýðingu**	nei	Nei	Já	Já	Nei	já

* Breytingar sem eru ótengdar því sem verið er að skima fyrir.

** Breytingar með óþekkta klíniska þýðingu eða sem ekki er hægt að meta.

FISH = Staðbundin þáttapörum með flúrljómun (fluorescent in situ hybridization)

NIPT = Fósturerfðaskimun (non-invasive prenatal testing)

QF-PCR = Magnbundin keðjumögnun með flúrljómun (quantitative fluorescent polymerase chain reaction)

Fósturerfðaskimun (NIPT)

NIPT (fósturerfðaskimun) er aðferð til að greina erfðafni (DNA) fósturs með því að taka blóðsýni úr móður. Á meðgöngu losar fylgjan litla hluta af DNA fóstursins út í blóðrás móður. Erfðafni fósturs samsvarar aðeins litlum hluta erfðafnis í sýninu, afgangurinn er erfðafni móður. Þessi skimun sem er nú orðinn valkvæður hluti af reglubundinni meðgönguvernd, felst í að meta fjölda litninga 13, 18 og 21. Í sumum tilvikum eru kynlitningarnir X og Y einnig metnir.

Fósturerfðaskimun er eingöngu skimun en ekki greining á því hvort litningafrávik sé til staðar eða ekki. Hins vegar gefur niðurstaðan oftast mjög skýrar vísbendingar.

Ekki eru gerðar frekari greiningar í kjölfar fósturerfðaskimunar nema tilefni sé til. Fósturerfðaskimun veitir ekki upplýsingar um mögulegar aðrar meinvaldandi breytingar á erfðafni. Ef grunur vaknar um litningafrávik við fósturerfðaskimun er mælt með að taka sýni úr fylgjuvef eða legvatni, eða gera rannsókn á sýni úr naflastreng við fæðingu barns til að staðfesta greiningu.

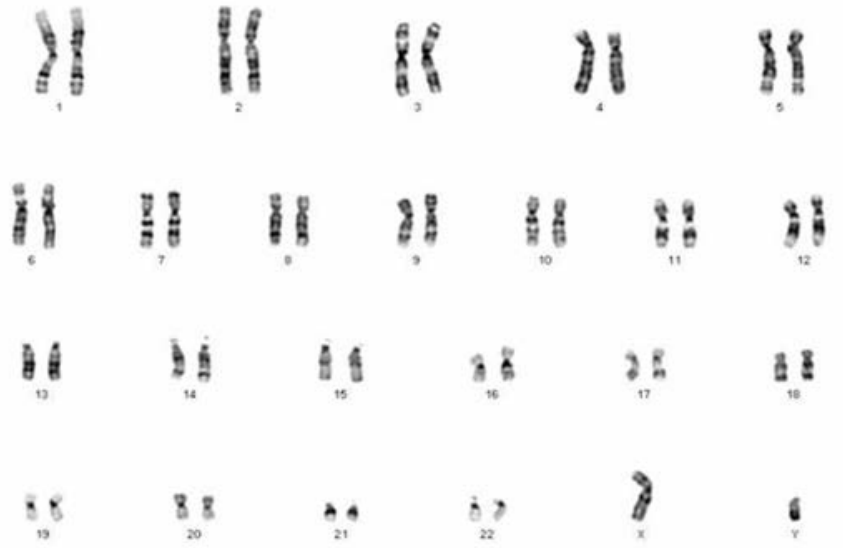
Erfðafnisgreining með sýnatöku úr fylgjuvef eða legvatni

QF-PCR

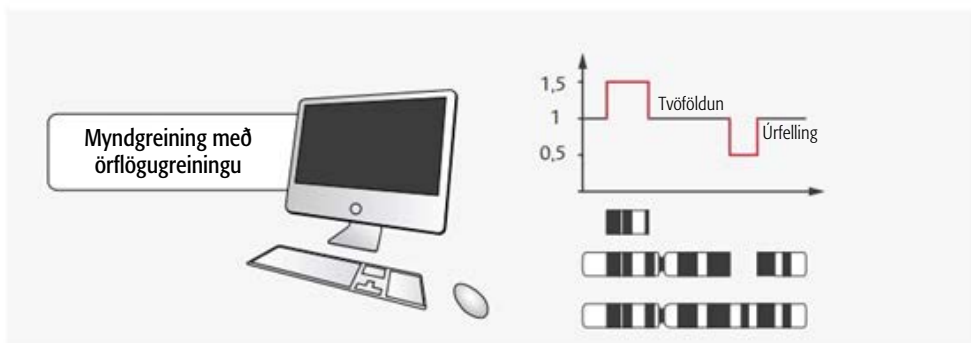
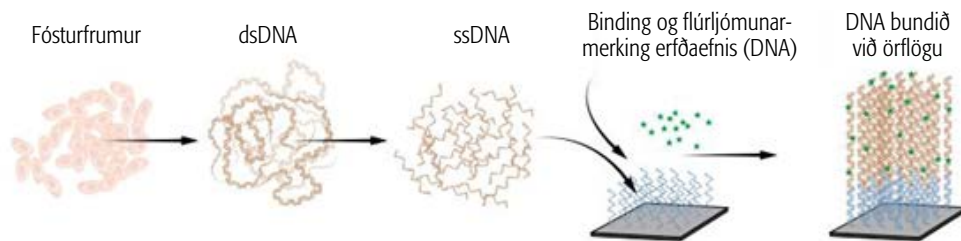
QF-PCR-greining er aðferð til að rannsaka litninga fósturs. Greiningin er gerð á frumum úr fósturinu sem eru ýmist fengnar úr fylgjuvef eða legvatni. QF-PCR er notað til að greina breytingar á fjölda litninga 13, 18 og 21. Ástæðan fyrir því að þessir litningar eru skoðaðir sérstaklega er sú að þetta eru algengustu breytingar á fjölda litninga sem geta komið upp (þrístæða 13 (Patau-heilkenni), þrístæða 18 (Edwards-heilkenni) og þrístæða 21 (Downs-heilkenni)). Stundum er QF-PCR notað til að greina kynlitningafrávik, til dæmis einstæðu X, þegar annan af tveimur X-litningum vantar hjá stúlkum (Turners-heilkenni) og XXY, sem orsakast af auka X-litningi hjá drengjum (Klinefelters-heilkenni). Þegar QF-PCR-aðferðin er notuð er verið að rannsaka hvern litninganna 13, 18 og 21 fyrir sig. Skoðuð eru 5 til 6 mismunandi erfðamörk, sem jafngildir agnarsmáum „stikkprufum“ úr litningnum í heild. Ef ástæða þykir til að gera greiningu á kynlitningunum X og Y er sú rannsókn gerð á sama hátt. Rannsóknin sýnir ekki breytingar á tilteknum hlutum litninga (smáar úrfellingar/tvöfaldanir), og heldur ekki smærri breytingar.

Litningarannsókn

Við almenna litningarannsókn eru frumur úr fylgjuvef eða legvatni ræktaðar þar til þær byrja að skipta sér og hægt er að skoða litninga þeirra. Litningarnir eru litaðir til að þeir verði sýnilegir í smásjá. Litningarnir koma í pörum og eru flokkaðir eftir stærð og greindir eftir fjölda þeirra og byggingu (sjá mynd af litningagerð hér að neðan). Með þessari greiningu er hægt að sjá frávik í fjölda allra litninga, og jafnvel stærri breytingar á uppbyggingu litninga. Þessi greiningaraðferð greinir ekki smærri breytingar á byggingu litninga eða smærri breytingar í genum.



Mynd 1. Karllitningagerð sem sýnir eðlilegan fjölda litninga.



Mynd 2. Mismunandi stig greiningar með örflögugreiningu.

dsDNA = Tvíþátta DNA; ssDNA = Einþátta DNA

Örflögugreining

Við örflögugreiningu er notuð svo kölluð örflaga til að fanga byggingu litninga með mikilli upplausn. Þannig er hægt að greina smærri breytingar en hægt er að greina með hefðbundinni litningarannsókn. Við þessa greiningu er notað lítið magn af erfðaeftni sem er fengið úr fósturfrumum úr fylgjuvef eða legvatni. Örflögugreining getur sýnt fram á frávik í fjölda allra litninga. Einnig er hægt að greina stærri eða minni úrfellingar eða tvöfaldanir litningahluta.

Fyrir kemur að tilteknir litningahlutar vixlist, en slíkar breytingar sjást ekki með örflögugreiningu. Greiningin sýnir heldur ekki fram á smærri breytingar á erfðaeftni, svo sem smærri breytingar í genum.

FISH greining

FISH-greining er gerð á frumum sem eru ýmist fengnar úr fylgju eða legvatni. Þá eru litningarnir rannsakaðir í frumunni sjálfri, með því að merkja ákveðin svæði á litningi eða litningum með svo kölluðum þreifara. Þreifarinn gefur frá sér lítað ljós, það er merki, sem hægt er að greina með berum augum í smásjá. Fjöldi merkjanna samsvarar fjölda þeirra sértæku litninga eða litningahluta sem ætlunin er að skoða. Með því að nota mismunandi litaða nema er hægt að skoða mismunandi gerðir litninga samtímis. Ef hver litningur og fruma gefa frá sér tvö merki telst greiningin eðlileg. Þetta á þó ekki við um karlkyns fóstur, þar sem X-litningur og Y-litningur gefa frá sér sitt hvort merkið. Ef einhver litninganna gefur aðeins frá sér eitt merki (einstæða) eða þrjú merki (þrístæða) er hægt að staðfesta greiningu. FISH-greiningaraðferðin er notuð til að svara fyrirfram ákveðnum spurningum um ákveðna sjúkdóma eða frávik sem orsakast af litningabreytingum.

Raðgreining (NGS)

Raðgreining (next-generation sequencing, NGS) er tækni sem gerir erfðafraeðingi kleift að framkvæma ítarlega greiningu á stórum hluta erfðaeftnisins. Við slíka greiningu er hvert basapar lesið, ýmist í hluta erfðaeftnisins (til dæmis í hópi gena sem tengjast ákveðnum sjúkdómi) eða öllu erfðaeftninu (heilraðgreining). Með þessari aðferð er hægt að greina meinvaldandi breytingar sem geta valdið erfðasjúkdómum. Raðgreining skilar miklu magni gagna sem erfðafraeðingur les úr. Greiningin varpar ljósi á tugþúsundir mismunandi breytinga, og langflestar þeirra eru meinlausar eða eðlilegar breytingar. Eðlilegar breytingar hindra ekki eðlilega virkni gena. Þegar eðlilegar breytingar hafa verið flokkaðar frá þarf erfðafraeðingur að rannsaka sérstaklega þær breytingar sem gætu hugsanlega valdið heilkenni eða sjúkdómi.

Ef þú hefur frekari spurningar varðandi þá rannsókn sem gerð var skaltu leita þangað sem ómskoðunin var framkvæmd, eða til þeirrar heilbrigðisstofnunar þar sem þú ert í meðgönguvernd.

Sértækar erfðarannsóknir

Ef grunur er um að tiltekinn sjúkdómur eða heilkenni kunni að vera til staðar er oft möguleiki á að framkvæma sértækari erfðarannsóknir. Slíkur grunur getur komið upp í kjölfar ómskoðunar, eða vegna þess að vitað er að arfgengur sjúkdómur eða heilkenni sé í fjölskyldu. Í sértækri erfðarannsókn er aðeins leitað í hópi gena eða hluta litnings með þekktar meinvaldandi breytingar hjá einstaklingum með viðkomandi sjúkdóm eða heilkenni.

Slímseigjusjúkdómur (e. Cystic fibrosis) er dæmi um sjúkdóm sem hægt er að greina með sértækri erfðarannsókn. Greiningaraðferðirnar fyrir sérstæka erfðarannsókn eru mismunandi, allt eftir því hvaða gerð erfðabreytinga/r er um að ræða.

Ef þekkt arfgengt heilkenni eða arfgengur sjúkdómur er til staðar í fjölskyldu þinni eða maka þíns eða þið eruð arfberar fyrir heilkenni eða sjúkdóm er ykkur velkomið að hafa samband við erfða- og sameindalæknisfræðideild Landspítala. Hægt er að senda beiðni í gegnum Landspítala-appið.

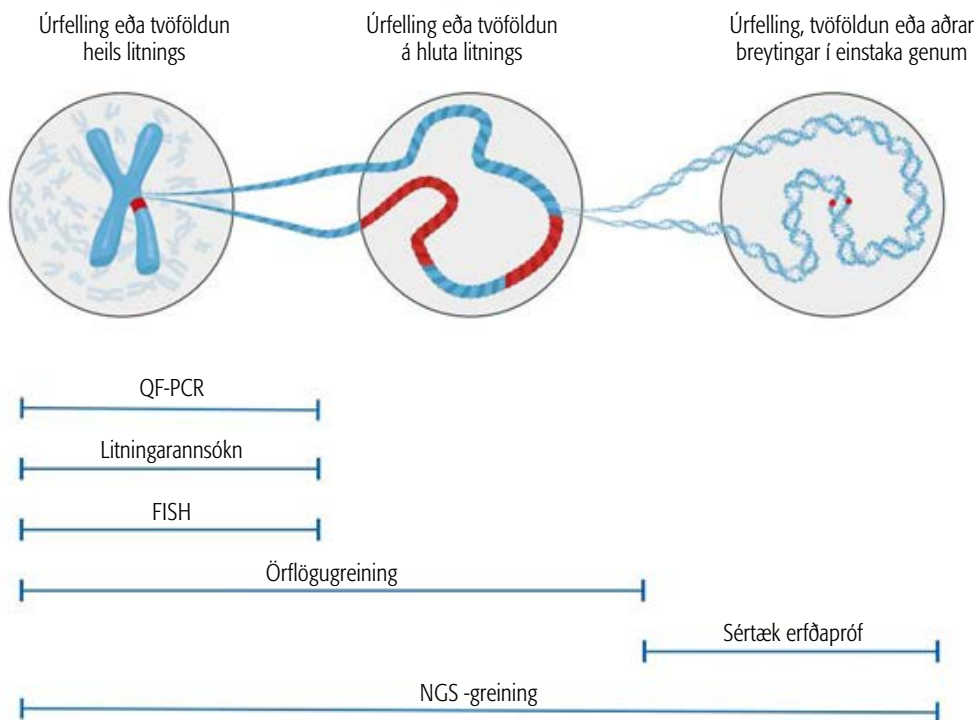
Eftir að beiðni hefur verið metin innan deildar er oftast boðið viðtal þar sem meðal annars verður farið yfir möguleika á fósturgreiningum fyrir viðkomandi sjúkdóm eða heilkenni og takmarkanir slíkra rannsókna.

Gen og litningar

Frumur manna innihalda yfirleitt 46 litninga í 23 pörum. Tvö eintök eru af hverjum litningi, annað eintakið kemur frá móður og hitt frá föður. Litningarnir innihalda erfðaeftni (DNA). Erfðaeftnið er eins konar uppskrift sem inniheldur leiðbeiningar um það hvernig líkaminn á að starfa. Erfðaeftnið stjórnar einnig þeim eiginleikum sem eru arfgengir, svo sem augnlit, hárlit og blóðflokkur.

Gen eru sértækur hluti af erfðaeftninu og stýra því hvernig tiltekin efni (prótein) eru mynduð í líkamanum. Stundum verða breytingar í einu eða fleiri genum eða litningum sem koma í veg fyrir að þau virki eðlilega. Slíkar breytingar geta orsakað ýmsa mismunandi arfgenga sjúkdóma eða heilkenni. Hér yfir neðan er yfirlitsmynd.

Umfang breytinga sem hægt er að greina með hverri aðferð



Mynd 3. Yfirlit yfir aðferðir við greiningu breytinga á erfðaeftni.

Breytingar geta verið mismunandi:

- Breytingar á fjölda litninga, til dæmis Downs-heilkenni þar sem litningur 21 er í þremur eintökum, svokölluð þristæða 21.
- Breytingar á hlutum litninga, til dæmis heilkenni tvöföldunar vegna smærri tvöfaldana eða úrfellinga, svo sem Williams-heilkenni (úrfelling á hluta af litningi 7) og 22q11.2-úrfellingarheilkenni (úrfelling á hluta af litningi 22).
- Meinvaldandi breytingar á basaröð sem valda svokölluðum eingena sjúkdómum, til dæmis slímseigjusjúkdómur.

Skammstafanir

FISH = Staðbundin þáttapörun með flúrljómum (fluorescent in situ hybridization)

MPS = Massive parallel sequencing

NGS = Next-generation sequencing

NIPT = Fósturerfðaskimun (non-invasive prenatal testing)

QF-PCR = Magnbundin keðjumögnun með flúrljómum (quantitative fluorescent polymerase chain reaction)

Tafla 2. Samantekt á algengustu aðferðum við erfðagreiningar sem notaðar eru við fósturgreiningar.

	NIPT	QF-PCR	Litningagreining	Örflögugreining	FISH
Hvernig er rannsóknin gerð?	Blóðsýni	Sýnataka úr fylgjuvef eða legvatni	Sýnataka úr fylgjuvef eða legvatni	Sýnataka úr fylgjuvef eða legvatni	Sýnataka úr fylgjuvef eða legvatni
Hvaða frumur eru greindar/ hvað er greint?	Erfðaefni fósturs í blóðrás móður	Frumur úr fylgju eða legvatni	Frumur úr fylgju eða legvatni	Frumur úr fylgju eða legvatni	Frumur úr fylgju eða legvatni
Kostir	Skimun. Rannsókninni fylgir engin hættu á fósturmissi. Jákvæða niðurstöðu þarf að staðfesta með annarri aðferð.	Greiningarpróf. Ekki þarf að staðfesta niðurstöður með annarri greiningaraðferð. Stuttur svartími. Ekki þarf að nota frumur sem skipta sér og því þarf enga ræktun, sem gerir svartímann mun styttri en við litningagreiningu.	Greiningarpróf. Ekki þarf að staðfesta niðurstöður með annarri greiningaraðferð. Greinir frávik á litningafjölda í öllum litningum, stærri breytingar á uppbyggingu litninga og jafnar yfirfærslur/ umhverfur.	Greiningarpróf. Ekki þarf að staðfesta niðurstöður með annarri greiningaraðferð. Greinir tvöföldun/ úrfellingu í öllum litningum, og minni háttar úrfellingar eða tvöfaldanir litningahluta. Ekki þarf að nota frumur sem skipta sér og því þarf enga ræktun.	Greiningarpróf. Ekki þarf að staðfesta niðurstöður með annarri greiningaraðferð. Stuttur svartími.
Ókostir	Greinir aðeins litninga 13, 18, 21 (X og Y). Rannsóknin gefur ákveðnar vísbendingar um líkur en staðfestir ekki greiningu. Ef miklar líkur teljast vera á litningafrávikum þarf að beita rannsóknaraðferð með inngripi til að fá staðfesta greiningu.	Greinir aðeins frávik í fjölda litninga 13, 18, 21, X og Y. Rannsókn með inngripi, sem hefur í för með sér vægt auknar líkur á fósturmissi.	Langur svartími. Við rannsóknina þarf að nota frumur sem skipta sér og því þarf að rækta frumurnar (í allt að 2-3 vikur). Rannsókn með inngripi, sem hefur í för með sér vægt auknar líkur á fósturmissi.	Þar sem þessi aðferð notar mikla upplausn geta niðurstöður í einhverjum tilvikum verið óljósar, þ.e. sýnt breytingar með óþekktu þýðingu. Breytingin getur þá annaðhvort verið eðlileg breyting eða meinvaldandi breyting. Rannsókn með inngripi, sem hefur í för með sér vægt auknar líkur á fósturmissi.	Greinir aðeins fjöldafrávik í þeim litningi eða litningum sem ákveðið hefur verið að skoða. Rannsókn með inngripi, sem hefur í för með sér vægt auknar líkur á fósturmissi.
Svartími	Um 10 dagar	Um 3–5 dagar	Um 2–3 vikur	Um 2 vikur	Um 3–5 dagar

FISH = Staðbundin þáttapörun með flúrljómum (fluorescent in situ hybridization)

NIPT = Fósturerfðaskimun (non-invasive prenatal testing)

QF-PCR = Magnbundin keðjumögnun með flúrljómum (quantitative fluorescent polymerase chain reaction)

Efnið er þýtt og staðfært með leyfi Snif sem er sænskt upplýsinganet fyrir fósturgreiningar (Svenskt nätverk för information kring fosterdiagnostik, SNIF).

Myndhöfundur:

- Mattias Karlén, blaðsíður 3 og 5.

Ljósmyndir:

- Mynd á forsíðu: pixabay.com
- Mynd 1 á blaðsíðu 3: Maria Soller



Þetta fræðsluefni er gert fyrir sjúklinga Landspítala og aðstandendur þeirra og er byggt á bestu þekkingu við útgáfu þess. Tilgangur fræðsluefnisins er að styðja við faglega ráðgjöf heilbrigðisstarfsfólks Landspítala sem veitir nánari upplýsingar eftir þörfum. Efninu er ekki ætlað að koma í stað einstaklingsbundinna leiðbeininga heilbrigðisstarfsfólks.