

Utvidgad anlagsbärartestning kan bredda fosterdiagnostiken

RECESSIVA SJUKDOMSANLAG KAN KARTLÄGGAS HOS FRISKA PERSONER INFÖR PLANERAD GRAVIDITET

Efter det att en genetisk förändring av kromosomer eller gener konstaterats hos en individ har familjemedlemmar erbjudits anlagsbärarutredning enligt kaskadprincipen, dvs man söker sig utåt i släkten från ursprungsinviden till dess man inte längre finner någon anlagsbärare. Detta har gällt om man funnit såväl en balanserad kromosomavvikelse som ett monogent sjukdomstillstånd med olika nedärvningsmönster.

Under de senaste åren har användningen av massiv parallell DNA-sekvensering, även kallad nya generationens sekvensering (NGS), blivit allt billigare och enklare. I många fall där man har en person med en komplex misstänkt genetisk sjukdomsbild har man ändrat sin utredningsgång från att analysera gener en och en, efter hur sannolikt de är orsakande faktor, till att i stället med massiv parallell DNA-sekvensering analysera många gener samtidigt i sk genpaneler eller genlistor.

Man får då ofta i princip samtliga gener av intresse till samma kostnad som för sekvensering av en gen. Såväl kommer-



Ulf Kristoffersson,
docent,

överläkare, avdelningen för klinisk genetik, institutionen för laboriemedicin, Lunds universitet; Centrum för sällsynta diagnoser, klinisk genetik och patologi; Labmedicin, Medicinsk service, Region Skåne
● ulf.kristoffersson@med.lu.se

siella laboratorier som sjukhus- och forskningslaboratorier erbjuder dessa undersökningar.

Detta låter enkelt, men det kompliceras av att vi fortfarande har mycket dålig kunskap om normalvariationen i genomet. Man finner ofta oklara varianter, där vi i dagsläget inte kan uttala oss om patogenitet med de analysmetoder för arvsmassan som står till förfogande.

Tolkningen av dessa data måste därför göras med stor försiktighet och bör enbart göras i samråd med sjukhusgenetiker och specialister i klinisk genetik och med möjlighet att erbjuda

genetisk vägledning till individen och dess familj.

Testmöjligheterna presenterades 2012

Inom hälso- och sjukvården var massiv parallell DNA-sekvensering fram till 2012 nästan helt inriktad på att förbättra diagnostiken för individer med misstänkt genetisk sjukdom. Då publicerades den första artikeln om utvidgat anlagsbärartest (expanded carrier screening) [1]. Testet innebär att personer utan någon känd ärftlig sjukdom i familjen undersöks för att se om de är bärare av någon känd recessiv sjukdomsorsakande mutation. Med massiv parallell DNA-sekvensering kan man undersöka hundratals gener och tusentals mutationer samtidigt. De som har genomgått en sådan utredning får då veta om de bär på någon förändring.

Bärarskapet har betydelse endast i reproduktivt syfte, dvs att kartlägga om en individ har ökad risk att få ett barn med en allvarlig ärftlig sjukdom. Den partner individen vill ha barn med kan utredas för förekomst av en mutation i samma gen. Om en sådan föreligger har paret en risk på ett på fyra att få ett barn med detta tillstånd. Det finns då möjlighet att erbjuda foster- eller embryodiagnostik.

Fördelen är att paret inte behöver få ett barn med en recessiv sjukdom innan man vet om att de har ökad risk, vilket minskar lidande för familjen. Det ger också direkt

möjligheter till kaskadscreening av första gradssläktingar.

Bättre än riktade screeningprogram

Författarna till den första artikeln om utvidgat anlagsbärartest (forskare på ett kommersiellt diagnostikföretag i USA) hade gjort studien på aggregerade data omfattande 23 453 personer, och över 400 gener hade studerats. De fann att ca 15 procent av de undersökta var bärare av en patogen mutation och 5 procent bar på två eller flera mutationer [1].

Forskare från samma företag visade i en senare studie på ett material insamlat efter 2012 omfattande 346 790 individer som deltagit i olika riktade screeningprogram i USA (latinamerikansk, judisk, afroameri-

»Bärarskapet har betydelse endast i reproduktivt syfte, dvs att kartlägga om en individ har ökad risk att få ett barn med en allvarlig ärftlig sjukdom.«

kansk och nordvästeuropeisk population) att antalet upptäckta fall av recessiva sjukdomstillstånd var betydligt större med utvidgat anlagsbärartest än med de riktade screeningprogrammen [2].

År 2017 presenterades ytterligare en studie från forskare vid samma företag där de beskrev hur det är möjligt att bygga upp en genpanel för screening i enlighet med existerande professionella riktlinjer. Om en sådan panel utnyttjades för fosterdiagnostik av de i panelen ingående generna skulle 1 sjukt foster upptäckas på ungefär 1/500 graviditeter [3].

Ökande intresse för metoden

Författarna till artikeln från 2012 [1] var först med att diskutera utvidgat anlagsbärartest i en oselektad population. En

HUVUDBUDSKAP

- Utvecklingen inom gentekniken har gjort det möjligt att inom sjukvårdens ram undersöka många gener samtidigt genom helgenom-/helexomanalyser. Detta har hittills främst utnyttjats för diagnostik av personer; framför allt barn, med misstänkt ärftliga syndrom.
- Under de senaste tre åren har tekniken utnyttjats för att bygga upp plattformar att användas för kartläggning av recessiva sjukdomsanlag hos friska individer inför reproduktion (utvidgad anlagsbärartestning).
- Metoden ger föräldrapar en möjlighet till fosterdiagnostik redan innan de fått ett barn med svåra funktionshinder.
- Det är viktigt att ett sådant test introduceras i den svenska hälso- och sjukvården på ett samordnat och etiskt godtagbart sätt.



Foto: Shutterstock/IBL

Med utvidgat anlagsbärartest är det möjligt att inför en planerad graviditet undersöka om en individ är bärare av någon känd recessiv sjukdomsorsakande mutation. Testet, som ännu inte är tillgängligt i den svenska sjukvården, innebär både möjligheter och risker. Ett införande i svensk vård måste ske med omdöme och försiktighet.

PubMed-sökning i juli 2017 med söktermen »expanded carrier screening» gav 44 relevanta artiklar och kommentarer författade av huvudsakligen obstetrik, kliniska genetiker, molekylärbiologer och etiker. Av dessa hade 13 publicerats under 2017 fram till den 7 juli och 17 under 2016, vilket visar på att ämnet har väckt ett ökande intresse.

I ett senare arbete om utvidgat anlagsbärartest vid gametdonation visades att en klinisk utredning av 1 301 individer för 200 autosomalt eller X-bundet recessiva gener fann mutationer hos 733 av deltagarna (56,3 procent). Undersökningen utmynnade i att 3 procent av matchade par hade en risk för att få ett barn med en recessiv ärftlig sjukdom [4]. Man valde då en annan matchning av donator och mottagare. Med denna genpanel kunde man undvika ett homozygot sjukt foster på ungefär 1/4 400 graviditeter.

I de paneler som använts har ett begränsat antal gener undersökts, vilket förklarar att man inte funnit förändringar hos alla. Om man undersöker med helgenomsekvensering skulle man finna att alla undersökta är bärare av en handfull skadliga recessiva gener. Till detta kommer att ett 50-tal nya mutationer tillkommer i varje generation, vanligtvis utan större konsekvenser för välbefinnandet.

Måste regleras och vara etiskt godtagbart

Arbetet från 2012 [1] har startat en diskussion bland obstetrik och kliniska genetiker om hur man ska utnyttja dessa möjligheter på ett etiskt godtagbart sätt. Både American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) och American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) i

USA samt European Society of Human Genetics (ESHG) i Europa har diskuterat de nya möjligheter och risker som är förknippade med utvidgat anlagsbärartest och publicerat kommentarer, uttalanden och överbäganden [5-8].

Metoden i sig är robust och välbeprövad i laboratoriet, men tolkningen av data och hur den förmedlas till de testade är mindre beprövad i screeningsituationen. Sådana frågor, liksom intresse hos allmänheten för testet, måste också kartläggas.

I Sverige gjordes 2014-2015 en kvalitativ intervjustudie med nio obstetrik, gynekologer, barnläkare och kliniska genetiker samt en genetisk vägledare och en barnmorska för att belysa deras syn på utvidgat anlagsbärartest [9]. De intervjuade hade många frågetecken till introduktionen av testet i Sverige, och de pekade på vikten av att det sker på ett reglerat och etiskt godtagbart sätt.

En studie från Nederländerna utförd tidigare under 2014 gav liknande resultat; studiedeltagarna lyfte fram i princip samma frågor, och särskilt betonades frågan om vem som skulle få tillgång till testning [10].

Har redan fått genomslag i USA

I en workshop i anslutning till ESHG:s möte 2015 diskuterades ämnet av en internationell grupp forskare och kliniskt verksam läkare och genetiska vägledare. Detta utmynnade i några överbäganden som myndigheter borde göra inför introduktionen av testet [11].

En liknande undersökning som utfördes i Nederländerna poängterade behoven av organisatoriska strukturer inom hälso- och sjukvården för att kunna hantera testningen. Detta inkluderade nationella riktlinjer, finansiering och kartläggning av behovet av genetisk vägledning [12].

För att lyckas med en implementering måste man försäkra sig om att införande av utvidgat anlagsbärartest följs av ökad kunskap i befolkningen och att man lyfter fram personliga vinster av att göra ett test utan att ge avkall på neutraliteten i informationen [13].

I en översiktsartikel uppskattades att utvidgat anlagsbärartest genomfördes vid över 200 000 av totalt 4 miljoner graviditeter i USA under 2015 som ett led i graviditetsplanering. Även om det bara är 5 procent av den gravida populationen pekar det på att utvidgat anlagsbärartest redan fått ett genomslag [14]. Kostnaden för ett test har uppskattats till ca 600 amerikanska dollar, men den kommer med stor sannolikhet att minska.

Finns ännu inte i Sverige

Utvidgat anlagsbärartest finns inte tillgängligt inom den svenska sjukvården än.

Sannolikt beror det på att inga hälsoekonomiska beräkningar för svenska förhållanden har gjorts och att metoden är tämligen okänd både inom professionen och bland allmänheten.

Vi får dock förvänta oss att det snart dyker upp personer som på egen bekostnad har gjort testet utomlands och som vill ha hjälp med den fortsatta utredningen innan de planerar för en graviditet med sin partner.

Vården måste vara förberedd

Utvidgat anlagsbärartest är ett nytt fält för genetisk testning. Liksom vid tidigare tillfällen då vi fått möjligheter till att göra olika presymtomatiska genetiska test, från fosterdiagnostik till kaskadtestning i familjer, är det viktigt att ett införande sker med omdöme och försiktighet. Inte minst val av vilka gener och mutationer som ska ingå i testet är en grannliga uppgift, där det bör finnas en nationell konsensus.

Utvidgat anlagsbärartest kommer att finna sin plats inom hälso- och sjukvården, privat eller genom finansiering via landstingen. Det är viktigt att vården är förberedd på att ta emot patienter som genomfört testet vid kliniker utomlands, eller beställt ett test via internet, för att inte stå handfallen inför de frågor om fortsatt klinisk handläggning av familjen som då uppkommer. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2018;115:EWUR

REFERENSER

1. Lazarin GA, Haque IS, Nazareth S, et al. An empirical estimate of carrier frequencies for 400+ causal Mendelian variants: results from an ethnically diverse clinical sample of 23,453 individuals. *Genet Med*. 2013;15(3):178-86. Epub 13 sep 2012. doi: 10.1038/gim.2012.114.
2. Haque IS, Lazarin GA, Kang HP, et al. Modeled fetal risk of genetic diseases identified by expanded carrier screening. *JAMA*. 2016;316(7):734-42.
3. Beauchamp KA, Muzzey D, Wong KK, et al. Systematic design and comparison of expanded carrier screening panels. *Genet Med*. Epub 22 jun 2017. doi: 10.1038/gim.2017.69.
4. Abulí A, Boada M, Rodríguez-Santiago B, et al. NGS-based assay for the identification of individuals carrying recessive genetic mutations in reproductive medicine. *Hum Mutat*. 2016;37(6):516-23.
5. Grody WW, Thompson BH, Gregg AR, et al. ACMG position statement on prenatal/preconception expanded carrier screening. *Genet Med*. 2013;15(6):482-3.
6. Edwards JG, Feldman G, Goldberg J, et al. Expanded carrier screening in reproductive medicine-points to consider: a joint statement of the American College of Medical Genetics and Genomics, American College of Obstetricians and Gynecologists, National Society of Genetic Counselors, Perinatal Quality Foundation, and Society for Maternal-Fetal Medicine. *Obstet Gynecol*. 2015;125(3):653-62.
7. Henneman L, Borry P, Chokoshvili D, et al. Responsible implementation of expanded carrier screening. *Eur J Hum Genet*. 2016;24(6):e1-12.
8. Committee Opinion No. 690 Summary: Carrier screening in the age of genomic medicine. *Obstet Gynecol*. 2017;129(3):595-6.
9. Matar A, Kihlbom U, Höglund AT. Swedish health-care providers' perceptions of preconception expanded carrier screening (ECS) - a qualitative study. *J Community Genet*. 2016;7(3):203-14.
10. Janssens S, Chokoshvili D, Vears D, et al. Attitudes of European geneticists regarding expanded carrier screening. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2017;46(1):63-71.
11. Molster CM, Lister K, Metternick-Jones S, et al. Outcomes of an international workshop on preconception expanded carrier screening: some considerations for governments. *Front Public Health*. 2017;5:25.
12. Holtkamp KC, Vos EM, Rigter T, et al. Stakeholder perspectives on the implementation of genetic carrier screening in a changing landscape. *BMC Health Serv Res*. 2017;17(1):146.
13. Holtkamp KCA, Mathijssen IB, Lakeman P, et al. Factors for successful implementation of population-based expanded carrier screening: learning from existing initiatives. *Eur J Public Health*. 2017;27(2):372-7.
14. Lazarin GA, Haque IS. Expanded carrier screening: a review of early implementation and literature. *Semin Perinatol*. 2016;40(1):29-34.

SUMMARY

A new genetic test – expanded carrier screening

Due to recent advances in molecular genetic testing, massive parallel sequencing has become possible at an affordable cost for health care. Thus, it is now possible to test healthy young persons for carriership of mutations in many genes for severe recessive genetic conditions – extended genetic carrier testing. The introduction of this test in Swedish health care must be accompanied by ethical considerations, education of stakeholders, health care staff and the public.