

Vad avses med fostrets exomundersökning?

Människans arvs massa består av DNA som innehåller bygginstruktionerna för alla olika proteiner i vår kropp i områden som kallas för gener. Även om generna bara täcker en liten del av allt DNA, är deras betydelse stor i uppkomsten av sjukdomar. I dag uppgår antalet kända gener till cirka 20 000, men man känner inte alls till alla geners uppgift ännu. Exomundersökning (WES, Whole Exome Sequencing) är en genetisk undersökning som omfattar nästan alla kända sjukdomsgener och deras närområden, som utgör cirka 2 % av den mänskliga arvs massan, det vill säga genomet. Under graviditeten används prenatal exomsekvenseringsundersökning (fostrets exomundersökning) i synnerhet för att kunna utreda de anatomiska/strukturella avvikelser hos fostret som konstaterats vid ultraljudsundersökning.

Särdrag hos fostrets exomundersökning

Varje människa är individuell och unik och det finns också otaliga små variationer mellan olika personer i fråga om arvs massan. Största delen av dessa genförändringar, alltså varianter, är ofarliga till sin natur och endast en bråkdel orsakar någon känd sjukdom eller sjukdomsmottaglighet. Tolkningen av varianter i arvs massan görs i ljuset av de nuvarande kunskaperna inom medicinen. Att tolka olika varianter kan ibland vara utmanande: merparten av varianterna är helt ofarliga, det vill säga benigna (utan anknytning till någon sjukdom), en del är av okänd betydelse (VUS, Variant of Uncertain Significance) och en del är mycket sannolikt eller säkert sjukdomsframkallande, det vill säga patogena varianter. Klassificeringen av varianter kan ändras med tiden allteftersom mer informationen samlas in. I fostrets exomundersökning rapporteras om sådana varianter som sannolikt eller säkert klassificeras som sjukdomsframkallande, det vill säga patogener och som är lämpliga för att kunna förklara fynd som konstaterats hos fostret eller som orsakar en svår/medelsvår pediatrik sjukdom. Varianter av okänd betydelse (VUS, Variant of Uncertain Significance) yttras i regel inte. Ett undantag utgörs av en situation där varianten av okänd betydelse, VUS, passar bra för den symtombild som konstaterats hos fostret och utifrån den multiprofessionella arbetsgruppens bedömning anses det lämpligt att yttra varianten VUS.

I fostrets exomundersökning undersöks många olika sjukdomsgener, så risken ökar att man hittar någon sådan variant som inte har något samband med fostrets anatomiska/strukturella avvikelser. För sådana fynd används termen annat fynd (bifynd). I fostrets exomundersökning kan man ibland konstatera varianter som orsakar en svår sjukdom som börjar i barndomen, men som inte förklarar fynd som konstaterats hos fostret under graviditeten, till exempel sjukdomen AGU, aspartylglukosamuri, som orsakar psykisk (intellektuell) funktionsnedsättning eller en svår ämnesomsättnings sjukdom, vars behandling bör påbörjas omedelbart efter barnets födelse. I undersökningen kan man också ibland konstatera att föräldrarna bär på en ärftlig svår sjukdom i barndomen som har en betydande risk att återfalla i familjens eventuella framtida graviditeter, till exempel att båda föräldrarna bär på sjukdomen AGU, aspartylglukosamuri, vilket kan påverka familjeplaneringen i framtiden.

Resultaten av fostrets exomundersökning utan identifieringsuppgifter kan läggas in i Clinvar-

variantdatabasen och eventuellt presenteras i vetenskapliga publikationer och/eller kongresser. Clinvar-variantdatabasen utnyttjas internationellt och med hjälp av den kan vi också bättre analysera och rapportera om avvikande fynd i vårt eget laboratorium. Vetenskapliga publikationer och kongresser utan mer detaljerade identifieringsuppgifter främjar den medicinska kompetensen och hjälper de sakkunniga att upptäcka och identifiera sällsynta sjukdomar bättre. Personidentifieringsuppgifterna och den identifierbara beskrivningen av patienten publiceras aldrig.

#### Triundersökningar

Man försöker alltid utföra fostrets exomundersökning som en så kallad trio- eller duoundersökning, det vill säga att samtidigt med fostrets prov undersöks också prov från båda föräldrarna eller från den ena föräldern som jämförelseprov. Med hjälp av trio-exomundersökningen kan man till exempel genast konstatera en nedärvningsmodell (-sätt) för varianter som orsakar en recessivt nedärvd sjukdom eller om fostret har konstaterats ha en variant som kallas de novo, det vill säga om det gäller en ny variant i fråga om fostret, då den inte ärvt från någondera föräldern. De novo-varianten är med större sannolikhet av betydelse för fostrets sjukdom. Föräldrarnas undersökning förbättrar avsevärt möjligheterna att hitta den genetiska orsaken till de anatomiska/strukturella avvikelserna hos fostret.

#### Samtycke

Före undersökningen ska man gå igenom med den behandlande läkaren inte bara huvudpunkterna i undersökningen utan också möjligheterna till och betydelsen av andra fynd (svåra sjukdomar som börjar i barndomen). I trio- och duo-undersökningarna kontrolleras föräldrarnas patientjournaluppgifter som finns i patientdatasystemet för remiss och tolkning av varianter.

#### Prover

Fostrets exomundersökning görs på ett prov från fostervattnet eller moderkakan och föräldrarnas undersökningar på blodprov (duo- eller trio-exomundersökning). Man strävar efter att alltid ge svar på fostrets exomundersökningar inom två veckor. Av laborietekniska skäl kan svarstiden i undantagsfall vara längre än två veckor. I undantagsfall som beror på laborietekniska skäl i mycket brådskande situationer kan utlåtandet om exomundersökningen komma först efter 24 graviditetsveckor som ställts upp av Valvira (Tillstånds- och tillsynsverket för social- och hälsovården), varvid beslut om att fortsätta graviditeten ska fattas utifrån de anatomiska/strukturella avvikelser som bedömts i bilddiagnostiska undersökningar. DNA-proverna förvaras i laboriet för eventuella senare undersökningar. Efter att undersökningen slutförts kan den som undersöks skriftligen begära att hans eller hennes eget DNA-prov ska förstöras.

#### Bedömning av resultatet

Den läkare som beställt undersökningen gör den slutliga bedömningen av sambandet mellan genundersökningsresultatet och de fynd som konstaterats hos fostret. Fostrets exomundersökning kompletterar fostrets strukturella ultraljudsundersökning och det normala resultatet utesluter inte att fostret har en ärftlig sjukdom.