




Osvrt na primjenu neinvazivnog prenatalnog testiranja slobodno cirkulirajuće DNK fetusa iz krvi majke

Current view of the application of non-invasive prenatal testing of cell-free circulating fetal DNA from maternal blood

Ana Tadić¹, Anita Barišić¹, Jadranka Vraneković¹ 

¹Zavod za medicinsku biologiju i genetiku, Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci

Poštovani gospodine uredniče,

Numeričke i strukturne promjene kromosoma uzrok su mnogobrojnih razvojnih poremećaja ploda koji se nastoje otkriti što ranije u trudnoći, tijekom prvog ili drugog tromjesečja, različitim invazivnim i neinvazivnim metodama. Invazivne metode su dijagnostičke, ali nose određeni rizik za spontani pobačaj. Iz tog razloga provode se samo kod visokorizičnih trudnoća, odnosno kod trudnica s opravdanom indikacijom. Neinvazivne metode ili testovi probira namijenjeni su probiru onih trudnica koje imaju povećani rizik za najčešće aneuploidije kromosoma 21, 18, 13 te spolnih kromosoma X i Y. Ukoliko je utvrđeni rizik visok, trudnica se dodatno upućuje na invazivnu prenatalnu dijagnostiku, odnosno biopsiju korionskih resica ili amniocentezu, ovisno o tjednu trudnoće.¹

Otkriće slobodno cirkulirajućih fragmenata fetalne DNK (engl. *cell-free fetal DNA* – cffDNA), 1997. godine u krvotoku trudnice omogućilo je razvoj novih neinvazivnih prenatalnih testova probira. Denis Lo i suradnici svojim su istraživanjem, koje se temeljilo na korištenju lančane reakcije polimerazom (engl. *polymerase chain reaction*, PCR), utvrdili muški spol ploda umnožavanjem biljega na Y kromosomu.² Metoda je daljnjim istraživanjima unaprijeđena, čime se povećala osjetljivost detekcije slobodno cirkulirajuće fetalne DNK za najčešće aneuploidije. Neinvazivno prenatalno testiranje (engl. *non invasive prenatal testing*, NIPT) slobodno cirkulirajuće DNK fetusa iz krvi majke analizira slobodno cirkulirajuću DNK koja se oslobađa iz posteljice. Zbog uvriježenog nazivlja u literaturi, koristi se termin „DNK fetusa“, ali je zbog ispravne interpretacije rezultata vrlo važno imati na umu da se zapravo radi o DNK koja se oslobađa iz posteljice.² Prvi suvremeni neinvazivni prenatalni test koji analizira cffDNA, u svrhu probira najčešćih aneuploidija, predstavljen je 2011. godine od strane komercijalnih laboratorija. Danas je za analizu slobodne fetalne DNK moguće primijeniti nekoliko metoda: masivno paralelno sekvenciranje genoma nasumičnim pristupom, ciljano sekvenciranje genoma te sekvenciranje jedno-

nukleotidnog polimorfizma (engl. *single nucleotide polymorphism*, SNP).³

Prema važećim smjernicama *The American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG), NIPT se preporučuje svim trudnicama bez obzira na dob i ostale čimbenike rizika za aneuploidije ploda.⁴ Klinička primjena NIPT-a danas je u porastu zbog nekoliko razloga: NIPT je test neškodljiv za majku i plod, visoke osjetljivosti i specifičnosti za najčešće kromosomske aneuploidije, uz mogućnost izvođenja već u prvom tromjesečju trudnoće. Nadalje, odličan je probir za trisomiju kromosoma 21, a vrlo dobar za trisomije kromosoma 13 i 18. Njegova stopa detekcije za aneuploidije autosoma iznosi više od 90%, što se u kombinaciji s drugim metodama probira poput ultrazvuka može još dodatno povećati. Kao probir za aneuploidije spolnih kromosoma ima lošiju stopu detekcije. Smatra se da raznolikost aberacija koje zahvaćaju spolne kromosome te složenost kliničkih manifestacija spolnih kromosoma utječu na pojavljivanje lažno pozitivnih rezultata. Struka je podijeljena i u pogledu korištenja NIPT-a u procjeni rizika za mikrodelecije, budući da ne postoje podatci o stopi detekcije niti pouzdanosti NIPT-a za tu indikaciju. Dok jedni smatraju da se NIPT ne bi trebao nuditi kao metoda probira za mikrodelecije, drugi preporučuju NIPT uz obvezno prethodno detaljno savjetovanje roditelja.⁵

NIPT testovi koji se nalaze na tržištu Republike Hrvatske nisu u nacionalnoj strategiji prenatalne skrbi kromosomopatija, već se nude uz osobno plaćanje s različitim rasponom cijena kao i odabirom panela za probir. Analiza cffDNA i obrada podataka za sve vrste NIPT testova provodi se u matičnoj instituciji koja ima odobren patent za analizu. Zemlje poput Švedske, Finske i Norveške omogućile su financiranje za trudnice s visokim rizikom za aneuploidije na temelju rezultata

Adresa za dopisivanje:

Izv. prof. dr. sc. Jadranka Vraneković, mag. educ. biol. chem.,
<https://orcid.org/0000-0001-6365-5686>
Zavod za medicinsku biologiju i genetiku, Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci,
Braće Branchetta 20, 51000 Rijeka, e-pošta: jadranka.vranekovic@uniri.hr

kombiniranog testa. Danska je uvela NIPT za sve trudnice kao prvi test probira.⁶ Opravdanost uključivanja NIPT-a u javno financiranje temelji se na autonomiji i interesu socijalne pravde. Vjeruje se da će se razvitkom tehnologije troškovi izvođenja NIPT-a smanjiti te će se na taj način povećati dostupnost i primjena samog testa, a potencijalno i (su)financiranje od strane državnih tijela.^{5,6}

Osim razvoju tehnologije, veliku pozornost treba posvetiti i edukaciji pružatelja usluge NIPT-a, ali i edukaciji pacijenata. Potrebno je da osoblje koje pruža uslugu bude educirano kako bi na što jednostavniji i roditeljima shvatljiviji način objasnilo prednosti i nedostatke same metode, ali i rezultate testiranja. S druge strane, pacijenti moraju razumjeti da NIPT nije dijagnostička metoda te da je svaki rizik utvrđen NIPT-om potrebno potvrditi invazivnom metodom prenatalne dijagnostike. Isto tako, s obzirom da se radi o testu probira, mogući su i lažno pozitivni te lažno negativni rezultati koji se mogu javiti zbog placentalnog mozaicizma, smrti jednog od blizanaca, aneuploidije spolnih kromosoma majke te drugih stanja.^{3,4}

Smatra se da će se u budućnosti tehnologija NIPT-a moći primijeniti u svrhu sekvenciranja cijelog genoma fetusa, što će otkriti niz kompleksnih informacija vezanih za fetus, poput statusa nositelja, prisutnosti gena za razvoj određenih bolesti, bolesti koje započinju tek u starijoj dobi, ali i nekliničkih osobina kao što su boja očiju, boja kose, atletske sposobnosti itd.⁷ U tom slučaju otvaraju se brojna etičko-moralna pitanja: je li to oduzimanje autonomije samom djetetu i prava na otvorenu budućnost? Hoće li posjedovanje tolikih informacija dovesti do negativnih učinaka tijekom odgojanja djeteta? Može li razvoj NIPT-a dovesti do povećane stope namjernih pobačaja zbog manjka „dobrih“

osobina ili pak do promjene društvene percepcije „zdravog“ i „normalnog“? Navedena etičko-moralna pitanja upućuju na složenost i opsežnost tematike te apostrofiraju da moral nikada nije bio tako važan u medicini, biologiji i u društvu kao danas te jednostavno mora postati interes svih članova društvene zajednice.

LITERATURA

1. *European Platform on Rare Disease Registration, Prenatal Screening and Diagnosis*. Dostupno na: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prenatal-screening-and-diagnosis/guide_en. Pristupljeno: 26. 7. 2022.
2. *Dennis Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CWG i sur.* Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet*. 1997;350(9076):485–7.
3. *Bedei I, Wolter A, Weber A, Signore F, Axt-Fliedner R.* Chances and challenges of new genetic screening technologies (NIPT) in prenatal medicine from a clinical perspective: A narrative review. *Genes (Basel)*. 2021;12(4):501. doi.org/10.3390/genes12040501.
4. *Current ACOG Guidance, NIPT Summary of Recommendations*. Dostupno na: <https://www.acog.org/advocacy/policy-priorities/non-invasive-prenatal-testing>. Pristupljeno: 26. 7. 2022.
5. *Christiaens L, Chitty LS, Langlois S.* Current controversies in prenatal diagnosis: Expanded NIPT that includes conditions other than trisomies 13, 18, and 21 should be offered. *Prenat Diagn*. 2021;41(10):1316–23. doi: 10.1002/pd.5943.
6. *Gadsbøll K, Petersen OB, Gatinois V, Strange H, Jacobsson B, Wapner R i sur.* Current use of noninvasive prenatal testing in Europe, Australia and the USA: A graphical presentation. *Acta Obstetr Gynecol Scand*. 2020;99(6):722–30.
7. *Haidar H, Iskander R.* Non-invasive Prenatal Testing for Fetal Whole Genome Sequencing: An Interpretive Critical Review of the Ethical, Legal, Social, and Policy Implications. *Can J Bioeth*. 2022;5(1):1–15. <https://doi.org/10.7202/1087199ar>.

