

ELVA FÖRSÖK I GÖTEBORG TVÅ GRAVIDITETER PÅGÅR

Genetisk diagnostik på pre-embryon, s k preimplantatorisk genetisk diagnostik (PGD), innebär en ny möjlighet för par som bär på anlag för vissa svåra sjukdomar och som därför hittills avstått från att skaffa egna barn. Utomlands har omkring 100 barn fötts efter sådan diagnostik, och nu har försök i Göteborg lett till två pågående graviditeter. Ytterligare 20 par kommer att behandlas under 1997.

Par som bär på anlag för en genetiskt betingad sjukdom löper relativt stor risk att föda barn som drabbas av sjukdomen. I vissa fall räcker det att den ena föräldern är anlagsbärare, i andra fall krävs att båda föräldrarna har anlaget för att sjukdomen skall komma till uttryck i nästa generation.

I de fall då mutationen som ger upphov till sjukdomen är känd eller då genetiska markörer som är kopplade till sjukdomen är kartlagda, har man möjlighet att utföra prenatal diagnostik. Därefter får föräldrarna välja om de vill göra abort eller inte.

Den idag tillgängliga prenataldiagnostiken är således i huvudsak abort-

inriktad, vilket utgör ett etiskt och moraliskt problem för många par. Detta leder till att en hel del par avstår från att skaffa biologiskt egna barn av rädsla för att få ett allvarligt sjukt barn. Även bland dem som accepterar prenataldiagnostik finns det par som efter ett eller ett par misslyckade försök inte vågar göra några nya, eftersom aborterna upplevs som alltför traumatiska.

Minskad risk för sen abort

Den snabba utvecklingen av tekniken för in vitro-fertilisering (IVF) samt DNA-tekniken har lett till att vi nu kan utföra genetisk diagnostik på preembryon, s k preimplantatorisk genetisk diagnostik (PGD). Detta minskar avsevärt sannolikheten för att få ett sjukt foster och abort behöver inte tillgripas vid en senare tidpunkt i graviditeten.

PGD är alltså en ny möjlighet för de par som riskerar att få sjuka barn och som av etiska, moraliska eller känslomässiga skäl hittills har avstått från att skaffa egna barn. Metoden skall ses som ett komplement till traditionell prenataldiagnostik. Vi beräknar att behovet för närvarande ligger på ca 100 fall per år i Sverige.

Ny teknik avgörande

På IVF-sidan är det främst tekniken för intracytoplasmatiske spermieinjek-

Författare

CHARLES HANSON, fil dr

ANITA SJÖGREN, med lic

KERSTI LUNDIN, fil dr

LARS NILSSON, docent

JUSTINA STEVIC, barnmorska

PER OLOF JANSON, professor

LARS HAMBERGER, professor, avdelningen för obstetrik och gynekologi, Göteborgs universitet

JAN WAHLSTRÖM, docent, avdelningen för klinisk genetik, Göteborgs universitet

ANN-HELENE JAKOBSSON, fil dr

MATTS WIKLAND, docent
Fertilitetscentrum, Carlanderska sjukhuset, Göteborg.

tion (ICSI) och möjligheten att utföra blastomerbiopsi utan att skada preembryots fortsatta utveckling som lett till ett genombrott för PGD. Förutom att ICSI är ett effektivt sätt att fertilisera ägg, eliminerar metoden risken för att spermier som fastnar i äggets zona pellucida senare kontaminerar blastomerbiopsin, vilket kan ge upphov till falska signaler. Det är utvecklingen av polymeraskedjereaktionen (PCR) och fluo-

Tabell I. Sammanställning av försöken med preimplantatorisk genetisk diagnostik vid Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg. Anlag: patient 1 Wiskott-Aldrichs syndrom, patient 2 ornitintranskarbamylas-defekt, patient 3 myotubulär myopati, patient 4 Duchennes muskeldystrofi, patient 5 adrenoleukodystrofi. ICSI = intracytoplasmatiske spermieinjektion; FISH = fluorescens-in situ-hybridisering.

	Patient 1		2		3		4		5		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Cykel nr	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Antal fertiliserade oocyter efter ICSI	17	18	13	21	14	7	15	14	14	24	12
Antal preembryon lämpliga för biopsi (~8 celler)	13	8	8	14	4	4	10	1	6	9	6
Antal preembryon där biopsi och fixering av blastomerer lyckats	8	7	7	13	3	3	8	1	6	6	4
Antal preembryon med lyckad FISH-diagnos (X, Y)	7	7	7	11	3	3	8	1	6	6	4
Antal flickpreembryon med normal uppsättning av X-kromosomer	2	1	2	4	1	0	2	1	0	2	2
Antal preembryon till transfer	2	1	2	2	0	0	2	1	0	2	2
Graviditet	Nej	Nej	Nej	Ja	-	-	?	Nej	-	Nej	Ja

rescens-in situ-hybridiseringen (FISH) som varit avgörande för den genetiska diagnostiken av enstaka blastomerer.

Undersökning och behandling

Innan preimplantatorisk genetisk diagnostik utförs måste paret gå igenom en noggrann genetisk undersökning för att man skall kunna fastställa risken för att få ett allvarligt sjukt barn. Vi har i vår bedömning av lämpliga par valt att strikt följa rekommendationerna i regeringens proposition om fosterdiagnostik och abort [1].

När paret väl har blivit godkänt för PGD startar hormonbehandling av kvinnan. Som ett resultat av denna kommer ca 10–15 oocyter att mogna. Dessa aspireras med ledning av vaginalt ultraljud, injiceras med en spermie vardera (ICSI) och odlas vidare i tre dagar. Då består preembryonerna av 6–10 blastomerer.

En till två blastomerer biopsieras och placeras antingen i ett PCR-rör eller fixeras på ett objektglas beroende på vilken teknik man valt för diagnostiken. PCR-tekniken används oftast när en specifik mutation skall detekteras, medan FISH-tekniken är vanligast vid könsbestämning och vid risk för aneuploidier. Tills vidare bör enligt internationella rekommendationer diagnosen konfirmeras med prenataldiagnostik.

100 barn födda efter preimplantatorisk diagnostik

År 1990 kom den första rapporten om en graviditet efter preimplantatorisk genetisk diagnostik [2], och idag finns ca 100 barn födda efter PGD. Följande monogent betingade sjukdomar har diagnostiserats preimplantatoriskt med hjälp av PCR: blödarsjuka, β -thalassemi, cystisk fibros, fragilt X-syndrom, Lesch-Nyhans sjukdom, muskeldystrofi, sicklecellsanemi och Tay-Sachs sjukdom [3].

För flera X-kromosombundna sjukdomar är könsbestämning det enda alternativet. För detta är FISH mest lämpat. I USA har FISH använts även för aneuploidistudier på polkroppar från oocyter från äldre kvinnor [4]. Vi har hittills utfört könsbestämningar endast vid risk för X-kromosombundna sjukdomar [5].

Recessiva (icke dominant) X-kromosombundna sjukdomar drabbar nästan enbart pojkar, eftersom dessa endast har en X-kromosom. Flickor kan vara anlagsbärare utan att utveckla sjukdomen, eftersom de har två X-kromosomer; den ena innehåller den sjukdomsframkallande genen och den andra motsvarande friska gen (dominant).

Med hjälp av PGD kan man separera XY-embryon från XX-embryon så att en anlagsbärande moder endast föder

flickor. Härvid undviks alltså att X-kromosombundna recessivt nedärvda sjukdomar kommer till kliniskt uttryck. Nära 300 X-kromosombundna recessiva sjukdomar finns i dag beskrivna, vilket motsvarar 6–7 procent av alla kända monogena defekter.

Elva försök, två graviditeter

Vi har hittills behandlat fem par där kvinnorna varit anlagsbärare för någon av följande letala, obotliga sjukdomar: Duchennes muskeldystrofi, Wiskott-Aldrichs syndrom, ornitintranskarybamylos-defekt, adrenoleukodystrofi och myotubulär myopati.

Av de elva försök vi utfört har nio lett till återförandet av ett till två preembryon av kvinnligt kön (Tabell I). Försöken har resulterat i två pågående graviditeter. I den första graviditeten har könet konfirmerats med hjälp av amniocentes och kromosomodling.

Ytterligare 20 patientpar kommer att behandlas under 1997. I några fall, där kvinnan är gravt Rh-immuniserad, kommer preembryonernas Rh-status att bestämmas med hjälp av PCR.

Referenser

1. Regeringens proposition 1994/95:142. Fosterdiagnostik och abort.
2. Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, Winston RML. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature* 1990; 344: 768-70.
3. Harper JC. Preimplantation diagnosis of inherited disease by embryo biopsy: An update of the world figures. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13: 1-6.
4. Verlinsky J, Cieslak J, Freidline M, Ivakhnenko V, Wolf G, Kovalinskaya L et al. Polar body diagnosis of common aneuploidies. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13: 157-62.
5. Hanson C, Hamberger L. Clinical aspects on the use of preimplantation genetic diagnosis in couples at risk. *Acta Obstet Gynecol Scand*. Under publ.

KORTKLIPP



Fler aborter i Norge efter »p-pillerlarm»

Massmediernas belysning av möjliga biverkningar av tredje generationens p-piller under hösten 1995 ledde i Norge till att försäljningen av p-piller minskade med 10 procent första halvåret 1996. Samtidigt ökade antalet aborter med 7 procent, enligt en studie vid några norska sjukhus vilka 1995 utförde 60 procent av alla aborter i landet.

Om tendensen höll i sig hela året innebär det att antalet aborter totalt ökade med 1 000. Tidigare under 1990-talet har man noterat en minskning med 2 procent per år.

Tidsskr Nor Laegeforen 1996; 116: 3486-8.

Alkohol ökar östradiolhalten vid behandling med östrogen

Alkoholkonsumtion leder till en kraftig ökning i halten av cirkulerande östradiol hos postmenopausala kvinnor vilka behandlas med östradiol och progestin men inte hos obehandlade kvinnor.

Östradiolhalten hos de behandlade kvinnorna är korrelerad med alkoholhalten i blod, när toppen ungefär en timme efter alkoholintaget och är förhöjd ytterligare fyra timmar.

Dessa fynd gjordes i en randomiserad, dubbelblind och placebo-kontrollerad studie av tolv behandlade och lika många obehandlade kvinnor över 45 år. Mekanismen bakom fynden är inte klarlagd, men det är tänkbart att alkohol ökar östrogenabsorptionen från tarmen eller att metabolismen förändras.

JAMA 1996; 276: 1747-51.

Ökad risk för suicid efter missfall och abort

En finländsk registerstudie av 73 kvinnor som begick självmord i samband med graviditet tyder på att missfall och i ännu högre grad framkallad abort kan öka risken för suicid. Den årliga incidensen av självmord per 100 000 kvinnor i de aktuella åldersgrupperna var 11,3, en incidens som ökade till 18,1 vid missfall och till 34,7 vid framkallad abort. Motsvarande tal i samband med födsel var 5,9.

Forskarna bakom studien påpekar att den ökade risken kan bero på att det finns gemensamma riskfaktorer bakom självmord och abort, eller på abortens effekter på den psykiska hälsan.

BMJ 1996; 313: 1431-4.