

3

Diagnostiek, screening en voorzorg

Paren die een hoog risico hebben op een kind met een ernstige erfelijke aandoening en een gezond (biologisch eigen) kind willen krijgen, hebben de keuze tussen prenatale diagnostiek of pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD). Bij prenatale diagnostiek wordt er genetisch onderzoek gedaan van de ongeborene in een al bestaande zwangerschap. Als de prenatale test uitwijst dat het kind de erfelijke aandoening heeft die in de familie voorkomt, kunnen de aanstaande ouders er voor kiezen om de zwangerschap te beëindigen. Dit wordt meestal ervaren als een grote psychische belasting. Een alternatief is PGD.

Pre-implantatie genetische diagnostiek

■ PROFESSOR CHRISTINE DE DIE-SMULDERS

BIJ PGD wordt een embryo dat is ontstaan middels IVF in het laboratorium onderzocht voordat het in de baarmoeder wordt geplaatst. Alleen de embryo's die vrij zijn van de betreffende erfelijke aandoening die in de familie voorkomt worden geselecteerd en geplaatst. Als de vrouw zwanger wordt, weten de aanstaande ouders vanaf het begin al dat het kind de erfelijke aandoening die in de familie speelt, niet heeft. In Nederland is PGD mogelijk sinds 1995. De eerste PGD-baby werd geboren in 1997. Er worden nu jaarlijks ruim 600 IVF-behan-

delingen met PGD in Nederland uitgevoerd.

PGD is voor vrijwel alle erfelijke aandoeningen mogelijk, mits het onderliggende genetische defect bekend is en mits er sprake is van een ernstige aandoening. PGD is niet mogelijk voor zogenoemde multifactoriële erfelijke aandoeningen die veroorzaakt worden door een samenspel van erfelijke aanleg en factoren van buitenaf. Voorbeelden zijn hart- en vaatziekten en diabetes. Het is technisch niet mogelijk en ook niet wenselijk om eigenschappen zoals haarkleur, oogkleur en intelligentie met PGD te onderzoeken. Een veel gehoord argument tegen PGD is dat er 'designer baby's' worden gecreëerd. Dit is heden ten dagen zeker niet het geval. PGD wordt alleen toegepast om ernstige erfelijke ziekten bij het nageslacht te voorkomen.

In de jaren negentig van de vorige eeuw bepaalde de Nederlandse overheid dat PGD beperkt moest blijven tot 'zeer ernstige aandoeningen met hoog risico van optreden en eventueel overlijden op de kinderleeftijd'. Er kwam echter steeds meer vraag naar PGD voor later in het leven optredende aandoeningen, zoals de ziekte van Huntington, een ernstige neurologische aandoening, of erfelijke borst- en eierstokkanker (zie tabel op p. 45). In 2008 was er een heftige politieke en ethische discussie over de toelaatbaarheid van PGD voor erfelijke borst- en eierstokkanker. Hoewel de christelijke partijen er grote moeite mee hadden, werd de indicatie 'erfelijke kanker' toch acceptabel geacht. De discussie resulteerde in de vastlegging van de kaders voor PGD in de 'Regeling PGD' uit 2009. Hierin werd onder meer vastgelegd dat nieuwe indicatiecategorieën voor PGD ter toetsing moeten worden voorgelegd aan de door het ministerie van VWS ingestelde Landelijke Indicatiecommissie PGD.

Uit een achtcellig embryo kan één cel worden weggenomen voor genetische diagnostiek.



Methoden en technieken

Bij PGD wordt, om DNA voor de genetische analyse te verkrijgen, één cel afgenomen van een drie dagen oud embryo dat dan uit acht cellen bestaat, of vijf tot zes cellen van een embryo dat vijf of zes dagen oud is. Dit heet de biopsie. Deze cel(len) bevat(ten) slecht één of enkele kopieën van het erfelijk materiaal, overeenkomend met enkele picogrammen (10^{-12} g.) DNA. Deze zeer geringe hoeveelheid te onderzoeken genetisch materiaal DNA stelt bijzonder hoge eisen aan het laboratorium. Daarbij komt dat de diagnostiek binnen enkele uren of dagen moet zijn afgerond, om het gezonde embryo snel na de bevruchting in de baarmoeder te kunnen plaatsen.

Voor de bepaling van erfelijke aandoeningen wordt PCR (polymerasekettingreactie) gebruikt. Met deze techniek kan zelfs een minimale hoeveelheid DNA vermenigvuldigd worden tot een te onderzoeken hoeveelheid. Bij PGD voor structurele afwijkingen van de chromosomen, zoals zogenoemde translocaties, wordt een andere techniek gebruikt. Bij die techniek (de arraymethode) worden niet alleen de chromosomen zichtbaar die in de translocatie betrokken zijn, maar alle chromosomen. Zo kan dus ook een trisomie 21 (leidend tot het downsyndroom) worden vastgesteld.

Organisatie en resultaten van PGD in Nederland

De besluitvorming van paren die IVF met PGD vragen, om wel of niet door te gaan met de behandeling is wezenlijk anders dan voor paren die IVF ondergaan in verband met onvruchtbaarheid. Deze laatste hebben vaak geen alternatief om eigen nageslacht te krijgen, terwijl paren die PGD overwegen meestal ook kunnen kiezen voor prenatale diagnostiek. Elk paar dat PGD vraagt, zal moeten afwegen of de kans op succes opweegt tegen de belasting van de IVF behandeling. Een multidisciplinaire benadering, waarbij naast de gynaecoloog ook een klinisch geneticus betrokken is, is dan ook een vereiste.

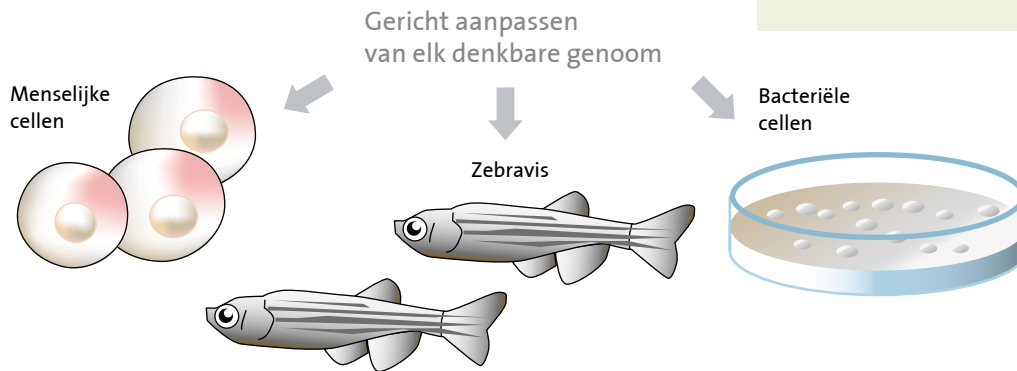
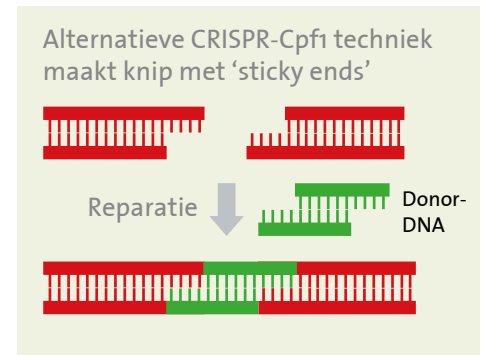
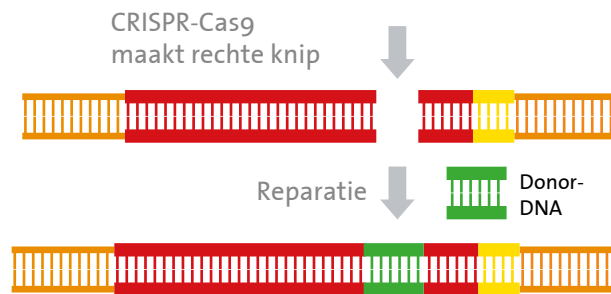
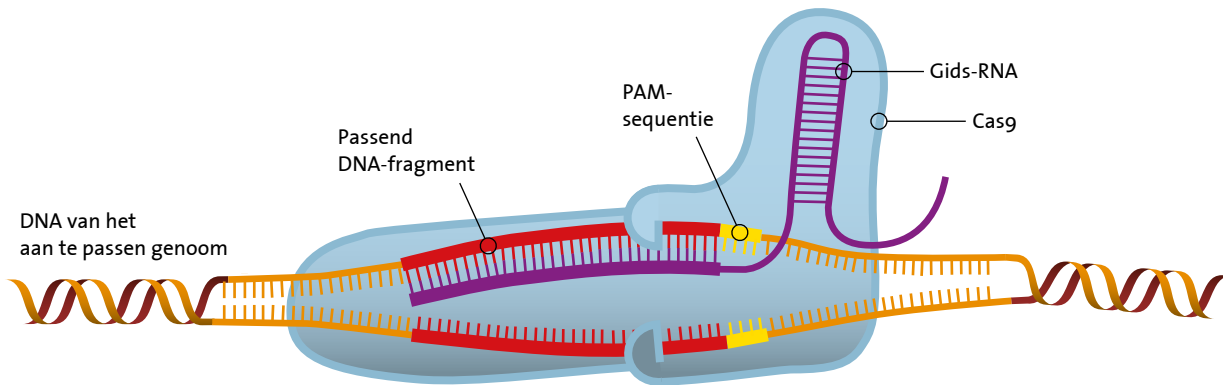
Tabel:
Top 10 aandoeningen
waarvoor PGD wordt
toegepast

Aandoening	Manier van overerven	Korte beschrijving ziektebeeld
Translocaties	chromosomaal	Afwijkende structuur chromosomen met verhoogd risico op miskramen, onvruchtbaarheid of kind met aangeboren afwijkingen
Erfelijke borst- en eierstokkanker	dominant	Vrouwen hebben een risico van 50 tot 80% op borstkanker op relatief jonge leeftijd en een verhoogd risico op ovariumkanker
Ziekte van Huntington	dominant	Op volwassen leeftijd ontstaan neurologische en psychiatrische problemen, zoals onwillekeurige bewegingen, gedragsveranderingen, geheugenverlies. De ziekte leidt binnen 15 jaar tot de dood.
Myotone dystrofie	dominant	Erfelijke spierziekte met toenemende spierzwakte, myotonie (spierkramp) en aantasting van diverse organen (hart, ogen)
Polyposis coli	dominant	Erfelijke vorm van darmkanker met honderden tot duizenden poliepen in de dikke darm
Cystische fibrose	recessief	Taaï- slijm ziekte. Vanaf jonge leeftijd long- en darmproblemen. Meestal overlijden rond de 40 jaar ondanks sterk verbeterde behandelingsmogelijkheden
Spinale spieratrofie	recessief	Ernstige spieraandoeningen waaraan kinderen jong overlijden door ademhalingsproblemen of bij overleven ernstige spierzwakte hebben en rolstoel gebonden zijn
Fragiele X syndroom	X gebonden	Verstandelijke handicap en gedragsproblemen, die bij jongens meer tot uiting komen dan bij meisjes
Duchenne spierdystrofie	X gebonden	Ernstige progressieve spieraandoening bij jongens, die rolstoel gebonden worden voor het 20ste jaar, ademhalings- en hartproblemen ontwikkelen en een duidelijk verkorte levensduur hebben
Hemofilie	X gebonden	Bloederziekte, die bij jongens tot uiting komt. Als deze niet behandeld wordt ontstaan levensbedreigende bloedingen. Behandeling is sterk verbeterd de laatste jaren.

Om PGD toe te passen voor een individueel paar, is meestal een voorbereidingstijd nodig van enkele maanden. In die periode moet een test-op-maat worden gemaakt waarmee de betreffende genetische aandoening bij het embryo vastgesteld kan worden. Daarnaast moet onderzocht worden of het paar in aanmerking kan komen voor een IVF behandeling. Net als bij de reguliere IVF worden in beginsel drie behandelingen toegestaan en vergoed.

Paren die in aanmerking willen komen voor PGD kunnen voor informatie of voor de IVF-behandeling die hoort bij PGD, terecht in de universitair

medische centra van Maastricht, Utrecht, Groningen of Amsterdam (AMC). Deze centra zijn verenigd in PGD Nederland (www.pgd-nederland.nl). Anno 2017 is het Maastricht UMC+ het enige centrum in Nederland dat van de overheid een vergunning heeft gekregen voor PGD. Het genetisch onderzoek wordt dus in alle gevallen in het laboratorium in Maastricht uitgevoerd. De cel(len) die afgenomen worden van het embryo worden naar Maastricht gebracht. Deze constructie van 'transport PGD' maakt het mogelijk dat patiënten de IVF-behandeling die nodig is voor PGD dicht bij huis ondergaan, terwijl de expertise die nodig is



De CRISPR-cas9 techniek maakt het mogelijk om DNA van cellen of organismen zeer gericht te veranderen. Dankzij 'gids-RNA' kan het Cas9 enzymstelsel zeer specifiek binden aan dubbelstrengs DNA en de bewuste sequentie doorknippen. Op die plek kan vervolgens donor-DNA worden ingebracht.

Bij CRISPR-cas9 is de knip recht; bij de alternatieve CRISPR-Cpf1 techniek worden zogenoemde 'sticky ends' gevormd, wat het inbouwen van donor-DNA vergemakkelijkt. PAM staat voor 'protospacer adjacent motif', een stukje van 2 tot 6 baseparen, dat onmiddellijk na de doelwitvolgorde zit en dat noodzakelijk is voor binding.

PGD in Nederland

Er zijn in Nederland tot en met 2016 meer dan 3.000 PGD-behandelingen uitgevoerd bij bijna 1.500 paren. Deze behandelingen hebben geresulteerd in de geboorte van ruim 500 kinderen. Dit is een zwangerschapspercentage

van bijna 25% per behandeling. Dit ligt in de lijn van de succeskans van reguliere IVF. Van de paren die kiezen voor PGD, zal na afronding van de behandelreeks ongeveer de helft zwanger zijn.

voor deze complexe genetische diagnostiek geconcentreerd blijft op één plaats.

De betrouwbaarheid van het PGD-onderzoek is hoog: rond de 98%. Dat wil zeggen dat de kans op een misdiagnose, met als gevolg dat er toch een kind wordt geboren met de erfelijke aandoening, klein is. Toch is die mogelijkheid niet helemaal uit te sluiten. Daarnaast wordt vaak gevraagd of de IVF-behandeling en de biopsie van de cel (of cellen) van het prille embryo een verhoogd risico geven op aangeboren afwijkingen bij het toekomstig kind, of een negatief effect op de toekomstige ontwikkeling. Uit onderzoek van vijfjarige kinderen die zijn geboren na PGD in Nederland zijn geen negatieve gevolgen gebleken in vergelijking met andere kinderen die na IVF werden geboren, of met kinderen die spontaan waren verwekt. Het aantal kinderen is echter nog klein en over de lange termijn gevolgen van IVF met PGD is nog vrijwel niets bekend.

Selecteren of repareren

De media berichten geregeld over het veranderen van het DNA van menselijke embryo's. De Britse *Human Fertilisation & Embryology Authority*, de HFEA, die embryo-onderzoek in Groot-Brittannië reguleert, heeft recent toestemming gegeven voor wetenschappelijk onderzoek met de CRISPR-cas9 methode. CRISPR-cas9 is een relatief simpele, door Chinese onderzoekers in 2013 gepubliceerde methode om veranderingen in het DNA aan te

brenge. De op deze manier veranderde embryo's mogen nog niet in de baarmoeder worden geplaatst. Het is ook nog lang niet zover dat we daadwerkelijk erfelijke aandoeningen in embryo's kunnen repareren. Eerst is nog veel onderzoek naar de toepassing en de veiligheid nodig. De CRISPR-cas9 methode zal op de korte termijn echter wel uiterst waardevolle informatie opleveren over basale processen die een rol spelen bij de normale en afwijkende ontwikkeling van embryo's, het uitblijven van een zwangerschap, het ontstaan van miskramen of de geboorte van kinderen met aangeboren of erfelijke aandoeningen. Het zal duidelijk worden of het überhaupt mogelijk is genen van menselijke embryo's blijvend te veranderen en of er behoefte aan is. Voorlopig zullen we alleen selecteren in plaats van repareren.

Aanbevelingen

PGD is een relatief nieuwe techniek die een uitkomst kan zijn voor paren met een hoog risico op een kind met een ernstige erfelijke aandoening. Gezien het feit dat PGD altijd gecombineerd wordt met IVF, is het gebruik beperkt en zullen paren met een normale vruchtbaarheid de succeskans afwegen tegen een spontane zwangerschap met prenatale diagnostiek en de bijbehorende kans op zwangerschapsafbreking. Zorgvuldige voorlichting is essentieel om paren te begeleiden in hun keuze. Of er op termijn ook ruimte komt voor het repareren van genen in embryo's met een erfelijke aandoening valt te bezien.

Over de langetermijngevolgen van deze PGD-behandelingen is vrijwel niets bekend