

Ứng dụng của cffDNA trong sàng lọc trước sinh không xâm lấn

Vũ Thị Nhung* Đào Mai Anh**

Sự tồn tại của cffDNA trong máu thai phụ

Ta đã biết, cfDNA (cell-free DNA) có mặt trong huyết tương nguồn gốc từ quá trình tự chết (apoptosis) hoặc hoại tử của tế bào và có kích thước khoảng từ 180 - 200bp. Đối với phụ nữ mang thai, ngoài cfDNA của chính bản thân người mẹ thì trong huyết tương còn có một lượng cfDNA có nguồn gốc từ thai nhi, hay còn gọi là cffDNA (cell free fetal DNA). Nhiều nghiên cứu cho rằng cffDNA có nguồn gốc từ quá trình tự chết của các tế bào nhau thai xảy ra trong cơ thể người mẹ. So với cfDNA của mẹ, cffDNA có kích thước nhỏ hơn và thường có nồng độ khoảng 3% - 13% trên tổng số cfDNA có mặt trong huyết tương của người mẹ và có thể được phát hiện từ tuần thứ 7 của thai kỳ.^{3,5}

Năm 1997, bắt đầu từ báo cáo của Dennis Lo và đồng nghiệp đối với sự có mặt của cffDNA có nguồn gốc từ nhiễm sắc thể (NST) Y của thai nhi có giới tính nam trong huyết tương của sản phụ, hàng loạt các báo cáo và nghiên cứu khác về cffDNA đã được thực hiện và công bố, cũng như chỉ ra rằng cffDNA có thể được sử dụng như một công cụ tiềm năng cho quá trình sàng lọc và chẩn đoán các bất thường di truyền của thai nhi ngay trong thời kỳ mang thai. Ngoài ra, cffDNA có đặc tính sẽ biến mất trong máu người mẹ chỉ trong vòng khoảng vài giờ sau khi sinh, vì vậy, sử dụng cffDNA cho sàng lọc trước sinh là phù hợp, hoàn toàn không có nguy cơ sai lệch kết quả do sự ảnh hưởng của các lần mang thai trước. Bắt đầu từ xét

*BV Hùng Vương, Email: bsvtnhung@yahoo.com.vn
ĐD: 0903383005

** Email: maianh@gentis.com.vn ĐD: 0974 526 025

thử nghiệm đầu tiên được thực hiện vào năm 2011 tại Mỹ sử dụng cffDNA để phát hiện hội chứng Down, cffDNA cho đến nay vẫn đang được tiếp tục nghiên cứu nhằm mở rộng thêm các ứng dụng của nó trong lĩnh vực sàng lọc bất thường di truyền cho thai nhi ngay trong thời kỳ mang thai.⁷

Ứng dụng cffDNA trong sàng lọc trước sinh không xâm lấn

Theo thống kê, trên thế giới cứ 150 trẻ sinh ra lại có 1 trẻ mang bất thường về NST², và tỷ lệ này đối với phụ nữ mang thai còn lớn hơn nhiều do thai nhi mang bất thường di truyền thường có khả năng cao bị sảy hoặc lưu thai ngay trong thời kỳ mang thai. Trong đó, tỷ lệ trẻ mắc hội chứng Down (thể tam bội NST 21) là phổ biến nhất, với tỷ lệ là cứ 800 trẻ sinh ra lại có 1 trẻ mắc hội chứng Down, trong đó tỷ lệ trẻ sinh ra mang hội chứng Patau (thể tam bội NST 13) là 1/10000 và hội chứng Edwards (thể tam bội NST18) là 1/6000.² Đối với NST giới tính, hội chứng liên quan đến bất thường số lượng NST giới tính phổ biến nhất là hội chứng Klinefelter (47, XXY), với tỷ lệ cứ 500 nam giới lại có 1 nam giới mắc hội chứng này.

Đối với thể đơn bội, thể đơn bội NST giới tính X(45, X), nguyên nhân gây nên hội chứng Turner là trường hợp duy nhất có khả năng sống và được sinh ra. Theo các nghiên cứu, nguy cơ thai nhi mang bất thường di truyền thường tăng theo tuổi mang thai của người mẹ, nhưng vẫn có thể xảy ra ở bất kỳ độ tuổi nào không phụ thuộc vào địa lý hay dân tộc.¹

Siêu âm và sàng lọc huyết thanh là hai phương pháp sàng lọc trước sinh phổ biến nhất hiện nay, có khả năng phát hiện một số nguy cơ thai nhi mang bất thường về di truyền nhất định. Tuy nhiên, hai phương

pháp này lại có khả năng cho kết quả dương tính giả khá cao (khoảng 5%).⁸ Theo sau các kết quả dương tính từ các xét nghiệm này, thai phụ cần thực hiện các xét nghiệm chẩn đoán khác có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn nhằm xác nhận lại kết quả về bất thường của thai nhi trước khi đưa ra các quyết định tiếp theo. Các xét nghiệm chẩn đoán thường chỉ định sử dụng là: sinh thiết gai nhau (chorionic villus sampling – CVS), chọc ối (amniocentesis – AC) hoặc thu mẫu máu dây rốn (percutaneous umbilical blood sampling – PUBS), tuy nhiên các phương pháp này thường tồn tại một số nguy cơ liên quan đến thai nhi, như sảy thai, thai lưu hoặc nhiễm trùng do quá trình thực hiện. Đối với sinh thiết gai nhau, tổng tỷ lệ sảy thai, thai lưu đối với đơn thai sau sinh thiết gai nhau là 2%, đối với thai đôi là 3.84%. Trong khi đó, đối với chọc ối, nguy cơ đối với thai đơn là 1.9% và đối với thai đôi là 3.07%. Đối với thu máu dây rốn, phương pháp này thường chỉ được sử dụng cho đơn thai và nguy cơ ảnh hưởng đến thai nhi của phương pháp này là 2%, nhưng phương pháp này có nguy cơ cao đối với nhiễm trùng và chảy máu lâu dài, dẫn đến các nguy cơ sức khỏe khác đối với sản phụ và thai nhi.⁴

Từ các nhược điểm của các phương pháp chẩn đoán trước sinh, sàng lọc trước sinh không xâm lấn (non-invasive prenatal testing – NIPT) được sử dụng như một lựa chọn an toàn đối với sức khỏe của cả thai phụ và thai nhi. Xét nghiệm này sử dụng cffDNA nên mẫu xét nghiệm sử dụng là mẫu máu từ thai phụ, loại bỏ nguy cơ ảnh hưởng đến sức khỏe thai nhi so với các xét nghiệm chẩn đoán thông thường. Hiện nay đối với sử dụng cffDNA cho sàng lọc bất thường ở thai nhi có nhiều phương pháp tiếp cận khác nhau, nhưng chủ yếu các phương pháp này đều sử dụng công nghệ giải trình tự thế hệ mới (next generation sequencing – NGS) và các thuật toán phân tích sinh học phân tử nâng cao được xây dựng tùy theo phương pháp tiếp cận được

sử dụng.⁷ Các xét nghiệm được đưa vào dịch vụ hiện nay thường có đặc điểm chung là có độ nhạy và độ đặc hiệu rất cao đối với các thể lệch bội NST 18 và 21 (>99.5%). Độ nhạy đối với lệch bội NST 13 và bất thường số lượng NST giới tính thấp hơn (90%) nhưng độ đặc hiệu vẫn được duy trì ở mức cao đối với mỗi hội chứng (> 99%). Cho tới nay, ứng dụng của cffDNA ngày càng được mở rộng, sử dụng cho sàng lọc cả các đột biến mất đoạn lớn và có thể thực hiện ngay từ tuần thứ 10 của thai kỳ, và vẫn đang được nghiên cứu để mở rộng thêm các ứng dụng khác trong việc chẩn đoán các bất thường về di truyền khác, như chuyển đoạn không cân bằng hoặc các rối loạn đơn gen.^{3,6}

Tuy nhiên, xét nghiệm này cũng có một số nhược điểm nhất định. Xét nghiệm này sử dụng cffDNA làm công cụ tiếp cận, nên đòi hỏi nồng độ cffDNA trong máu mẹ cần phải đạt đến một mức độ nhất định để xét nghiệm có thể được thực hiện. Đối với hầu hết tất cả các phương pháp sử dụng cho NIPT đang được sử dụng hiện nay, ngưỡng nồng độ cffDNA cần thiết cho xét nghiệm là $\geq 4\%$ trên tổng số cfDNA có mặt trong huyết tương người mẹ. Ngoài ra, đây cũng chỉ là xét nghiệm sàng lọc, nên nó có mang một tỷ lệ âm tính giả và dương tính giả nhất định, tuy vậy, tỷ lệ này nhỏ hơn nhiều lần so với siêu âm và sàng lọc huyết thanh. Vì thế, đối với các trường hợp kết quả thai nhi dương tính đối với các bất thường di truyền được sàng lọc, thai phụ vẫn cần xác nhận lại kết quả bằng các xét nghiệm chẩn đoán.³

Các trường hợp cần thực hiện xét nghiệm NIPT

Trước khi quyết định thực hiện xét nghiệm NIPT, thai phụ cần phải được tư vấn và thảo luận với bác sĩ chuyên môn về trường hợp của bản thân cũng như các nguy cơ có thể có đối với thai nhi. Những trường hợp nên thực hiện xét nghiệm này bao gồm:

- Thai phụ lớn tuổi (> 35 tuổi). Theo các nghiên cứu, thai phụ càng lớn tuổi thì nguy

cơ thai nhi mang các bất thường về di truyền càng cao.

- Phụ nữ có kết quả dương tính đối với các bất thường về di truyền qua các xét nghiệm siêu âm hoặc sàng lọc huyết thanh, xét nghiệm này sẽ được xem như một xét nghiệm xác nhận kết quả đối với các xét nghiệm trước đó. Điều này sẽ giúp giảm khả năng cần phải trải qua các xét nghiệm chẩn đoán khác, từ đó giảm các nguy cơ đối với thai nhi.

- Phụ nữ từng có tiền sử sảy thai, thai lưu nhiều lần trước đó hoặc đã sinh con mang các bất thường di truyền.

Tóm lại, NIPT cũng chỉ là một xét nghiệm sàng lọc. Vì vậy, trong trường hợp kết quả dương tính, thai phụ vẫn cần thực hiện các xét nghiệm chẩn đoán để xác nhận kết quả một lần nữa trước khi đưa ra bất kỳ quyết định nào.⁸

Tài liệu tham khảo

1. Gary J.W. Liao, Ann M. Gronowski, Zhen Zhao, 2013, Non-invasive prenatal testing using cell-free fetal DNA in maternal circulation, Elsevier.
2. Goldstein M.L., Morewitz S., 2011, Chronic Disorders in Children and Adolescents, Springer,
3. Ioanna K., Panagiota T., Konstantinos M. and Christos K., 2015, Non-invasive prenatal testing (NIPT): limitations on the way to become diagnosis, *Diagnosis* 3, 141-158
4. Kypros H. Nicolaides, Argyro Syngelaki, Maria del Mar Gil, María Soledad Quezada, Yana Zinevich, 2013, Prenatal Detection of Fetal Triploidy from Cell-Free DNA Testing in Maternal Blood, *Fetal Diagnosis and Therapy*.
5. The American college of Obstetricians and Gynecologist and Society for maternal –fetal Medicine, 2015, Committee Opinion 640.
6. The American college of Obstetricians and Gynecologist and Society for maternal – fetal Medicine, 2016, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists , Practice Bulletin 163.
7. Peter Bean, 2014, Non-Invasive Prenatal Testing Using Cell Free DNA in Maternal Plasma: Recent Developments and Future Prospects, *J. Clin. Med* 3, 537-565.
8. Wilson R. D. , Alain G., François A., Carla C., June C., 2015, Prenatal Diagnosis Procedures and Techniques to Obtain a Diagnostic Fetal Specimen or Tissue: Maternal and Fetal Risks and Benefits, SOGC Clinical Practice Guideline 236.