



Understanding Chromosome & Gene Disorders

DNA-sekvensering: Helexom-och helgenomsekvensering

rarechromo.org

Vad är kromosomer och DNA?

Kromosomer är de strukturer som innehåller den genetiska informationen (DNA) som talar om för kroppen hur vi ska utvecklas och fungera.

Kromosomerna finns i de flesta av kroppens celler. Varje kromosom finns i par, en från vardera föräldern, numrerade 1 till 22, i princip från den största till den minsta. Utöver dessa 22 par, som kallas autosoma kromosomer, har varje person ett ytterligare kromosompar, så kallade könskromosomer. Flickor har två X-kromosomer (XX), medan pojkar har en X- och Y-kromosom (XY). Varje kromosom har en kort (p) arm och en lång (q) arm. Den fullständiga uppsättningen genetisk information, förpackad i kromosomerna, kallas ett genom.

DNA är en kod skriven med bara fyra "bokstäver" (så kallade nukleotider), A, C, G och T. Det finns cirka sex miljarder bokstäver i varje mänskligt genom. Betydelsen av denna kod ligger i sekvensen för (ordningen av) A, C, G och T på samma sätt som betydelsen av ett ord ligger i sekvensen av bokstäverna i alfabetet.

Varje kromosom innehåller hundratals gener som kan betraktas som enskilda instruktionsböcker (eller recept) och som innehåller all genetisk information som säger till kroppen hur den ska utvecklas, växa och fungera. En gen är ett DNA-område som ger instruktionerna för att skapa ("koda för") ett protein. Proteiner har många viktiga roller i kroppen. De gör det mesta av arbetet i våra celler och de krävs för struktur, funktion och reglering av kroppens vävnader och organ. Det mänskliga genomet innehåller totalt cirka 20 000 gener.

Att undersöka kromosomer (kromosomanalys)

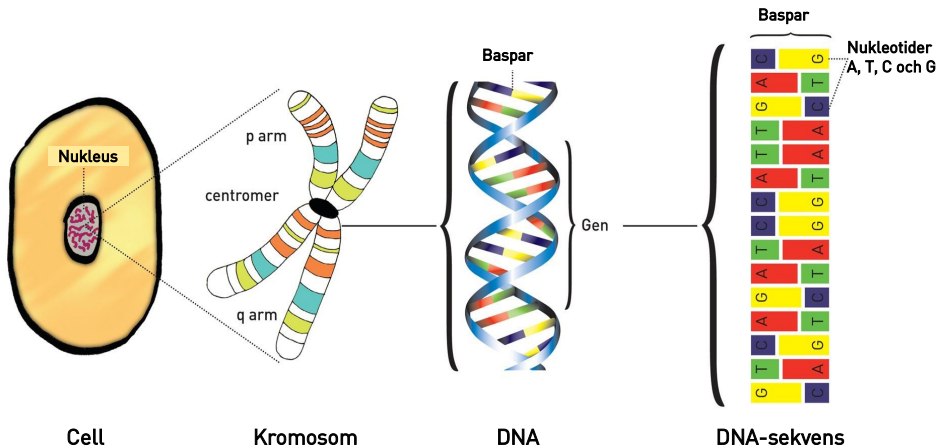
Kromosomer kan inte ses med blotta ögat, men om man färgar in dem på ett specifikt sätt och dessutom förstörar upp dem hundratals gånger i ett mikroskop, så kan man se att var och en av kromosomerna har ett distinkt mönster av ljusa och mörka band. Genom att undersöka ditt/ditt barns kromosomer på detta sätt, ofta kallad karyotypering, är det möjligt, om förändringen är tillräckligt stor, att se om det finns någon obalans i mängden av material från någon kromosom. Denna obalans kan ha uppkommit pga att det blivit någon förlust eller tillkomst av kromosommaterial, eller att strukturen av kromosomer har förändrats (rearrangerats) på något sätt. Eftersom mängden material som tillkommit (duplicerats) eller förlorats (deleterats) kan vara för litet för att se på en vanlig kromosomanalys, kan du vid en tidigare genetisk undersökning ha fått informationen att resultatet från kromosomanalysen var normal.



Kromosomparen 1–22, X och Y (man)

Ett mer detaljerat test som finns tillgängligt för att undersöka kromosomer kallas mikroarray (se vår broschyr om mikroarray). Mikroarray möjliggör upptäckter av obalanser av mängden av genetiskt material som är mindre än de som kan upptäckas i ett mikroskop. Dessa mindre förändringar kallas mikrodeletioner och mikroduplikationer (se våra broschyrer om deletioner och mikrodeletioner samt duplikationer och mikroduplikationer).

Ett annat framsteg inom teknologin för att upptäcka mindre förändringar är DNA-sekvensering. Sekvensering kan upptäcka förändringar som kan motsvara så små förändringar som en enda nukleotid (ett stavfel).



Vad är sekvensering?

Sekvensering innebär att du läser den exakta ordningen, sekvensen, på bokstäverna - A, C, G och T - längs en specifik del av DNAt. Detta är det mest detaljerade genetiska testet som finns idag. Det gör att vi kan läsa av en persons genom från början till slut, eller hoppa in och ut på olika ställen i genomet och på så sätt välja att läsa utvalda områden. DNA-sekvensen jämförs sedan med kontroll-DNA som representerar det som är vanligt i befolkningen. Betydelsen av ett eventuellt fynd tolkas sedan av specialister inom genetik. Sekvensering kan upptäcka såväl enstaka stavfel, som extra eller saknade "ord". Denna teknik innebär att förändringar i DNAt som kan ha orsakat individens hälso- eller utvecklingsproblem upptäcks. Men att tolka sekvensdata är komplext och det kommer att ta ett antal år innan vi har kunskapen att tolka all data från sekvensering.

Vilka är de olika alternativen för sekvensering?

Det finns flera möjliga sätt att genomföra en sekvensering för att nå en diagnos:

■ Helgenomsekvensering

Detta är när en persons hela genom sekvenseras. Endast två-tre procent av människans genom kodar för (är instruktion för) proteiner. Gener består delvis av kodande DNA (känt som exoner) och delvis av icke-kodande DNA (introner). Allt kodande DNA tillsammans, dvs alla exoner, kallas exomet. Den icke-kodande delen av DNAt består av samma fyra bokstäver som kodande DNA, men har inte samma funktion, dvs är inte en instruktion för proteiner. Vi har idag inte kunskapen om vad allt detta icke-kodande DNA har för funktion. Vi vet dock att en del av det icke-kodande DNAt kontrollerar när gener ska slås på eller stängas av, medan andra delar är viktiga för kromosomstrukturen.

■ Exomsekvensering

Det är känt att många av de genetiska förändringar som leder till hälso- eller utvecklingsproblem finns i den kodande delen av generna (exomet). Därför är i dagsläget sekvensering av endast exomet (exomsekvensering), istället för sekvensering av hela genomet, ett mindre komplext och därför ett mer effektivt sätt att sekvensera en individs DNA för att upptäcka de flesta av de genetiska orsakerna till olika tillstånd, sjukdomar, funktionsnedsättningar eller utvecklingsförändringar.

■ Sekvensering av utvalda gener (paneler)

Det är också möjligt att välja att sekvensera vissa utvalda gener, såsom alla de gener som är kända för att vara involverade i t.ex. muskelsjukdomar eller ärftliga cancersyndrom, en så kallad genpanel. Detta kan ge ett snabbare svar då analysen blir mindre komplex än en exomsekvensering, men det kan samtidigt begränsa möjligheten att ställa en diagnos.

■ Riktad gensekvensering

Detta är det traditionella tillvägagångssättet där vårdgivaren väljer vilken av de cirka 20 000 gener man ska sekvensera. Detta är möjligt för vissa tillstånd med typisk sjukdomsbild, till exempel cystisk fibros, men inte för majoriteten av tillstånd, där liknande klinisk bild kan orsakas av förändringar i olika gener. I dessa fall kan det vara svårt att välja vilken gen som ska sekvenseras.

Vilka prover behövs för sekvensering?

Sekvensering kan utföras på alla typer av vävnadsprov från en vuxen person eller ett barn, till exempel blod eller saliv.

När kan sekvensering vara aktuellt?

Olika former av sekvensering av flera gener i samma analys är idag de mest heltäckande formerna av diagnostik för att hitta genetiska orsaker till hälso- och utvecklingsproblem. Därför är det idag det som ofta erbjuds, trots att det kan ta längre tid än en mer riktad analys.

Hur får vi resultaten?

Resultaten kommer sannolikt att ges till dig av din genetiker som kommer att informera dig om ditt/ditt barns resultat. Du kommer eventuellt att få ett uppföljningsbrev som sammanfattar samtalet. Alternativt kan du få ett preliminärt resultat från den läkare som beställt analysen och som sedan remitterar dig till en klinisk genetisk mottagning för genetisk vägledning och eventuell familjeutredning.

Hur lång tid tar det att få resultaten?

Eftersom helgenom- eller helexomsekvensering är en komplex analys och också en teknologi under utveckling, så kan det ta lång tid att få resultat från analysen, många gånger flera månader eller mer.

Tolkning av resultaten

Sekvensering är ett sätt att hitta förändringar i en persons DNA inklusive små saknade (deletioner) eller tillkomna (duplikationer) delar av kromosomerna och/eller generna, eller förändringar i en enda nukleotid (bokstav) i en gen. Många av dessa förändringar är mycket vanliga i befolkningen och verkar ha liten eller ingen påverkan på en individs hälsa. Andra förändringar har en väl känd koppling till hälsoproblem. Vissa fynd från sekvensering är emellertid sällsynta och har kanske aldrig identifierats förut. I många fall är det ännu inte känt om en viss DNA-förändring kommer att orsaka ett hälsoproblem eller inte. Ibland kan föräldrars eller andra släktingars DNA-sekvens hjälpa till att klargöra denna typ av osäkra eller oklara fynd. Om friska föräldrar eller andra släktingar har samma sekvensförändring är det mindre sannolikt att den orsakar tillståndet hos den individ som utreds.

Min genetiker säger att jag eller mitt barn har en förändring i en specifik gen. Hur får jag reda på vad den här genen gör?

Kunskapen kring kopplingen mellan geners funktion och kliniska symptom hos en individ är idag begränsad och känd för endast en liten andel av våra gener. Men i de fall där en koppling mellan en genförändring och ett visst kliniskt drag är känt, kan det vara värdefullt för vård och omhändertagande av en individ, att veta vilken gen som påverkas. Genetisk vägledning kan då ge svar på en del av dina frågor.

Vilka är fördelarna med helgenom- och helexomsekvensering ?

Helgenom eller helexomsekvensering är de mest omfattande analyserna av kromosomer och DNA som är tillgängliga idag. Därför får många fler individer sannolikt en diagnos med en helgenom- eller helexomsekvensering än med andra genetiska test. En sekvensering kan med en enda analys hitta orsaken till hälso- eller utvecklingsproblemet. På det sättet kan eventuella onödiga tester och analyser undvikas då sekvenseringen kan upptäcka förändringar i DNA även i de fall där symptomen inte pekar mot en mer exakt diagnos och där det därför är svårt att välja ut specifika gener att testa.

En diagnos kan hjälpa dig och din läkare att vara uppmärksamma på vanliga hälsoproblem som kan uppstå hos individer med ditt eller ditt barns DNA-förändring och kan också hjälpa till att ge viss vägledning vad du kan förvänta dig när du eller ditt barn blir äldre. Om genen/generna tidigare har associerats med vissa egenskaper eller hälsoproblem, kan det hjälpa till i val av vård och behandling av dig eller ditt barn.

Dessutom, när en specifik DNA-förändring upptäckts, kan föräldrarna och andra familjemedlemmar i vissa fall testas för att se om de är bärare av dessa förändringar i sitt DNA och därmed ha en ökad sannolikhet för sjukdom eller för att få barn med samma DNA-förändring.

Vilka är begränsningarna med helgenom- och helexomsekvensering?

Till skillnad från sekvensering av en enstaka eller några få gener så är det mycket komplicerat att tolka resultatet från helgenom- eller helexomsekvensering. Varje person har en unik DNA-sekvens och det finns många små genetiska skillnader i DNAt mellan oss alla, några vanliga och andra sällsynta. Detta gör att det är väldigt utmanande att hitta just de genetiska skillnaderna som orsakar ett specifikt hälso- eller utvecklingsproblem. Dessa DNA-förändringar kallas kopienummervarianter (CNV) eller enkla

nukleotidvarianter (SNV/SNPs). CNVs och SNV/SNPs är vanliga i den allmänna befolkningen och är ofta helt ofarliga (benigna). Ibland kan dock en CNV eller SNV påverka hälsan eller utvecklingen och därmed vara sjukdomsframkallande (patogena). Resultatet från en sekvensering kan dock påvisa en DNA-förändring vars betydelse ännu inte är känd. Dessa oklara fynd kan göra tolkningen av testresultaten svår.

Kan jag göra fosterdiagnostik med helexom/helgenomsekvensering?

Eftersom sekvensering är en så ny teknologi under utveckling används den ännu inte rutinemässigt inom fosterdiagnostik och ytterligare forskning och kunskap behövs. I vissa specifika fall kan exomsekvensering erbjudas under graviditeten för att förklara ett avvikande ultraljudsfynd. Men om en genetisk variant som identifierats genom sekvensering och bekräftats vara orsaken till ett allvarligt tillstånd hos en annan individ i familjen, kan fosterdiagnostik i vissa fall vara en möjlighet, då med en riktad analys för den specifika genförändringen i familjen. För att kunna påvisa en sådan variant i en graviditet krävs ett invasivt prov (dvs fostervattens- eller moderkaksprov).

Kan fyndet av en genförändring ändra uppföljning och behandling?

I vissa fall kan fyndet av en DNA-förändring genom sekvensering ge möjlighet till en mer individanpassad behandling, men oftast leder den inte omedelbart till en förbättrad behandling. Fyndet kan också vara värdefullt för att kunna förutse vissa framtida hälsoproblem som man bör vara uppmärksam på och därför följa upp med vissa specifika undersökningsmetoder.

Vilken ytterligare information kan komma fram om mig vid en sekvensering?

Ett mänskligt genom innehåller många förändringar, av vilka några är relevanta för nuvarande eller framtida sjukdomar och andra personliga egenskaper. Ett sekvenseringsresultat kan ibland påvisa genetiska fynd som inte är relaterade till den ursprungliga orsaken till en genomsekvensering. Dessa fynd kallas ofta "sekundära" eller "oväntade" fynd och kan i vissa fall ha konsekvenser för ditt/ditt barns eller andra familjemedlemmars framtida hälsa. Dessa resultat delges endast efter noggranna överväganden om deras betydelse för den enskilda eller dennes familj.

Vad händer om sekvenseringen inte ger en diagnos?

Din genetiker eller behandlande läkare kan diskutera utfallet av att man inte hittat en förändring som kan förklara hälsoproblemet, och kan ge vägledning kring huruvida andra utredningar kan vara aktuella. Att man inte hittat en förändring utesluter inte att det finns en bakomliggande genetisk orsak. Det pågår för närvarande en hel del forskning för att förstå mer om vårt genom, så det är möjligt att en diagnos kan identifieras i framtiden.

Hur efterfrågar jag sekvensering för mig eller mitt barn?

Du kan ta upp diskussionen med den behandlande läkaren som gör en bedömning och som, om det är relevant, kan skicka remiss och/eller blodprov för vidare utredning.

Anteckningar

Stöd och information



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Rare Chromosome Disorder Support Group

The Stables, Station Rd West, Oxted, Surrey. RH8 9EE. UK

Tel: +44(0)1883 723356

info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Gå med i Unique och få tillgång till länkar, information och stöd för familjer.

Unique är en välgörenhetsorganisation utan statlig finansiering, som existerar helt på donationer och bidrag. Du kan göra en donation via vår webbplats på www.rarechromo.org/donate Hjälpt oss att hjälpa dig!!

Centrum för sällsynta diagnoser (karolinska.se)

<https://www.karolinska.se/for-vardgivare/> 

karolinska-universitetslaboratoriet/

centrum-for-sallsynta-diagnoser/

KAROLINSKA
UNIVERSITETSSJUKHUSET

Denna broschyr ersätter inte personlig medicinsk konsultation och vägledning. Familjer bör konsultera en medicinskt kvalificerad kliniker i alla frågor som rör genetisk diagnos, handläggning och hälsa. Vissa patienter och föräldrar väljer att gå med i en intresseförening eller patientorganisation för att få stöd och för att träffa andra som står inför liknande utmaningar.

Unique är tillgängligt även för medlemskap för personer utanför Storbritannien. Publiceringen av denna guide möjliggjordes genom generöst stöd från The Worshipful Company of Grocers. Den sammanställdes av Unique och granskades av Dr Caroline Wright, DDD-projektledare, Wellcome Trust Institute, Cambridge, Storbritannien och Dr Helen Firth, Consultant Clinical Geneticist, Cambridge, Storbritannien.

Detta informationsmaterial är översatt och anpassat till svenska genom ett samarbete mellan Centrum för sällsynta diagnoser, CSD, vid Karolinska universitetssjukhuset (www.karolinska.se/sallsyntadiagnoser) och Unique (www.rarechromo.org) i Storbritannien. Den svenska översättningen anpassad till svensk kontext är gjord av Maria Johansson Soller, överläkare och Charlotta Ingvaldstad Malmgren, genetisk vägledare, Centrum för sällsynta diagnoser, Klinisk genetik, Karolinska (2024).

2013 Version 1. (SW). 2021 Version 2 (AP)

Copyright © Unique 2024