

Genetiska testresultat

En klinisk genetiker eller genetisk vägledare kan förklara vilken del (eller delar/gener) av genetiskt material som har förlorats. Informationen innefattar lokaliseringen och storleken på den del av det DNA som saknas, samt betydelsen av alla gener som ingår i förändringen (om det är känt), och huruvida samma eller liknande förändring har beskrivits tidigare hos någon annan individ.

Kromosomdeletioner kan identifieras med ett genetiskt test som kallas mikroarray-analys (t.ex. array-CGH). Resultaten av detta test kommer sannolikt att se ut ungefär som följande exempel:

arr[hg19] 16p11.2 [29653028-30190538]x1 dn

arr Analysen använde mikroarray-teknik

hg19 Detta är den referenssekvens av DNA som basparnumren hänvisar till, och, som i detta fall bygger på mänskligt genom 19

16p11.2 Analysen påvisade en DNA-förändring på p arm av kromosom 16 i band 11.2

[29653028-30190538] DNA-förändringen identifieras med sina basparnummer (punkterna där kromosomförändring har skett). I det här exemplet ligger DNA-förändringen mellan baspar (bp) 29653028 och 30190538. Denna region täcker 537 510 baspar (0,5 Mb) base pairs (bp) 29653028 and 30190538.

x1 Det finns en kopia av den angivna DNA-regionen. Eftersom det borde finnas två kopior av kromosom 16, indikerar detta att DNA-förändringen är en deletion. dn deletionen inträffade *de novo* (som en "ny händelse"/ nymutation). Föräldrarnas kromosomer har kontrollerats och ingen deletion har påvisats i denna region av kromosom 16 hos dem

Om en deletion hos en person identifieras som *de novo* (d.v.s. har uppkommit hos den aktuella personen), är det mycket låg sannolikhet att ett syskon till denna person kommer att få samma avvikelse (låg återupprepningsrisk). Om ett testresultat följs av "mat" har deletionen ärvts från modern (maternellt); om det följs av "pat" har deletionen ärvts från fadern (paternellt).

Genetiska testresultat kan ibland inkludera en lista av gener som vi känner till kan orsaka symptom om de inte fungerar som förväntat. Om inte brottspunkten för deletionen ligger i själva genen så kan gener inom deletionen ändå fungera som de ska, men funktionen kan ha en minskad aktivitet pga minskat antal kopior av genen. Detta kan i sig också orsaka symptom. I vissa fall kan en kopia av genen dock ha stängts av, så kallad imprinting. Dessa gener kan vara känsligare för variation i antal kopior (dvs de är dos-känsliga).

Varför hände detta och kan det hända igen?

Delar av kromosomer kan deleteras under bildandet av ägg eller spermier eller under den komplicerade replikeringsprocess som krävs för att skapa nya celler när vi växer och utvecklas. Ibland förekommer liknande deletioner hos icke-besläktade personer på grund av repeterande DNA. Det är viktigt att veta att ingenting kunde ha gjorts för att förhindra deletionen. Det var en naturlig händelse som inga livsstils-, kost- eller miljöfaktorer är kända för att orsaka. Det är ingenting som någon gjorde innan, under eller efter graviditeten som har orsakat deletionen.

Förlust av kromosommateriale kan ärvas från en opåverkad eller påverkad förälder, eller hända som en ny händelse (*de novo*).

Om ett barn har ärvt deletionen från en av sina föräldrar är sannolikheten för föräldrarna att få ett till barn med samma deletion cirka 50%. Om deletionen är *de novo* uppskattas sannolikheten att få fler barn med samma deletion till mindre än 1%.

Din närmaste klinisk genetiska mottagning kan erbjuda genetisk vägledning till berörda familjemedlemmar, inklusive individer som själva har deletionen eller mikrodeletionen, avseende sannolikheten att få ett barn med samma förändring.

Information Nätverk Stöd



Rare Chromosome Disorder Support Group,
The Stables, Station Road West,
Oxted, Surrey. RH8 9EE. UK.
Tel +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org
www.rarechromo.org

Gå med i Unique för familjelänkar, information och support (på engelska). Unique är en välgörenhetsorganisation utan statlig finansiering, som helt består av donationer och bidrag. Om du kan, gör en donation via vår webbplats på www.rarechromo.org/donate hjälp oss att hjälpa dig!

Centrum för sällsynta diagnoser (karolinska.se)



<https://www.karolinska.se/for-varldgivare/>
karolinska-universitetslaboratoriet/centrum-for-sallsynta-diagnoser/

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.

Denna broschyr sammanställdes av Unique (AP) och granskades av Dr. Gregory Costain, avdelningen för klinisk och metabolisk genetik, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada.

Den svenska översättningen anpassad till svensk kontext är gjord av Maria Johansson Soller, Överläkare och Charlotta Ingvoldstad Malmgren, Genetisk vägledare, Centrum för sällsynta diagnoser, Klinisk genetik, Karolinska. (2023)

Version 1 [AP] 2020

Copyright © Unique 2023

Supportgrupp för sällsynta kromosomstörningar Välgörenhetsnummer 1110661
Registrerat i England och Wales Företagsnummer 5460413



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Deletioner och mikrodeletioner

rarechromo.org

Vad är deletioner och mikrodeletioner?

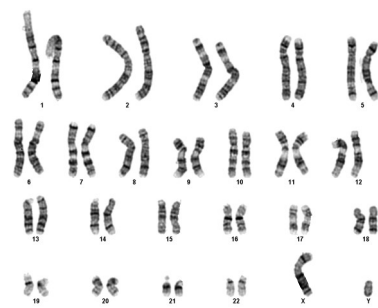
En deletion innebär en förlust av en bit genetiskt material på en kromosom. Deletioner kan variera i storlek och de som är för små för att ses i ett ljusmikroskop kallas mikrodeletioner.

Vad är kromosomer?

Våra kroppar består av många olika typer av celler, varav de flesta innehåller kromosomer. Varje kromosom finns i ett par; vanligtvis har man ärvt varsin kromosom i varje par från vardera föräldern. De flesta celler har 23 par kromosomer (totalt 46). Ägg och spermier har emellertid en enda kopia av varje kromosom; när en spermie befruktar ett ägg vid befruktningen återställs antalet kromosomer till 46.

Vi har vanligtvis 22 kromosompar som kallas **autosomer**, nummerade 1-22 i princip baserat på minskande storlek, och **två könskromosomer** som bestämmer egenskaperna kopplade till biologiskt kön. Män har vanligtvis en X- och en Y-kromosom (XY), och kvinnor har vanligtvis två X-kromosomer (XX).

Kromosomer kan inte ses med blotta ögat, men om celler behandlas på ett specifikt sätt kan kromosomerna färgas in och på så sätt ses i ett mikroskop. Den här bilden visar kromosomerna som finns i en typisk manlig (XY) cell. Kromosompar 1-22, X och Y (man).



Kromosompar 1-22, X och Y (man)

Hur kommer en deletion att påverka mig eller mitt barn?

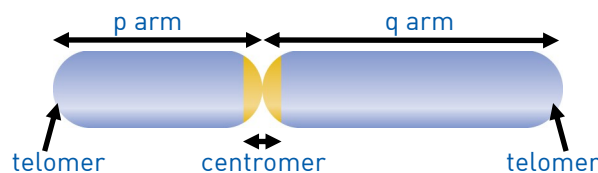
Effekterna av kromosomala deletioner varierar mycket mellan individer och beror på vilken kromosom som förändrats och vilket genetiskt material (vilka gener) som saknas. Deletioner kan påverka den intellektuella förmågan och/eller orsaka fysiska och funktionella förändringar i våra kroppar. Deletioner som bedöms orsaka symptom kallas **patogena** eller sjukdomsframkallande, de som inte bedöms ha någon påverkan kallas **benigna** eller godartade. Det finns också många deletioner vars betydelse är **oklar** och som kan omvärderas som godartade eller sjukdomsorsakande när vi har lärt oss mer.

Deletionens plats i genom

Kromosomala deletioner beskrivs ofta utifrån deras plats på en specifik kromosom; vilken "arm" av kromosomen den är placerad på och vilket "band" de är lokaliserade i.

Vad är en kromosomarm?

Varje kromosom består av två "armar" som är förenade vid en sammandragen del av kromosomen som kallas **centromeren**. Den kortare armen kallas 'p'-arm, och den längre armen kallas 'q'-arm.

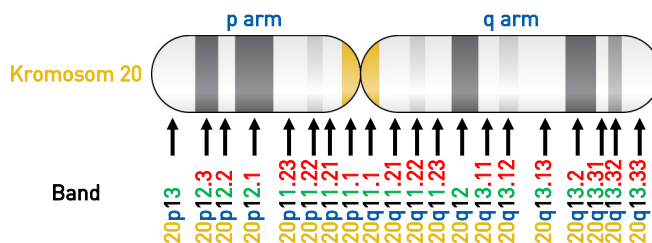


Änden på kromosomarmarna kallas **telomerer**. Om en del av en kromosom förlorats i den yttre änden av en kromosom kallas det en **terminal deletion**. Om en kromosomdel förloras inom en av armarna, kallas det en **interstitiell deletion**; de som är närmare centromeren kallas **proximala deletioner**, de som är närmare spetsen kallas **distala deletioner**.

Vad är ett kromosomband?

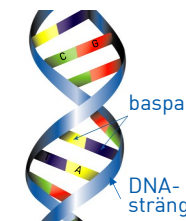
Var och en av våra kromosomer kan identifieras som en serie **band** visualiserade med specifika infärgningstekniker som görs på laboratoriet. Banden på varje kromosomarm är nummerade med början vid centromeren (som har tilldelats numret 10) och slutar vid telomeren.

Deletioner beskrivs av deras "bandplats" på en kromosomarm. Beskrivningen börjar med **kromosomens nummer**, t.ex. kromosom 20 (som visas på bilden nedan), följt av benämningen på den arm som är aktuell, **p** eller **q**. **Regionens nummer** t.ex. 1 noteras sedan följt av **bandnumret**, t.ex. 3, därefter alla mindre **delband** såsom .2 eller en ännu mindre delning av ett delband, t.ex. .33.



Vad saknas vid en deletion?

Kromosomer är tillverkade av väldigt långa bitar av tätt packat **DNA** (deoxiribonukleinsyra). DNA är uppbyggt som en dubbelsträngad struktur (kallas en **dubbelspiral**, och visas på bilden nedan).



En DNA-sträng är uppbyggd av byggstenar som kallas **nukleotider**, var och en består av en av fyra **baser**: **G** (guanin), **A** (adenin), **T** (tymin) eller **C** (cytosin).

Två strängar av DNA-spiral snurras runt varandra och hålls samman av bindningar mellan basparen **A** och **T** eller **G** och **C**.

DNA kan betraktas som en sekvens av bokstäver (baser) men till skillnad från ett alfabet används endast 4 bokstäver (**G, A, T, C**). Inom dessa långa sekvenser finns det regioner som kodar för våra gener, som är "instruktionerna" som våra kroppar använder för att fungera, växa och utvecklas. Vi har över 20 000 gener av vilka var och en har en specifik roll i olika delar av kroppen och i olika utvecklingsstadier.

På grund av utvecklingen inom genteknologin kan dessa deletioner av DNA identifieras, inklusive deras storlek, placering och viktigast av allt geninnehåll. När vi försöker bedöma vilka möjliga effekter en deletion kan ha, undersöker vi vilka gener (eller sekvenser av DNA som kontrollerar aktiviteten hos gener) som påverkas.

Deletionens storlek

Storleken på en deletionen mäts i **baser** eller **baspar (bp)**. Det första basparet för varje kromosom är vid spetsen (telomeren) på p-armen, och den sista är vid spetsen av q-armen. Eftersom DNA-sekvenser är så långa, mäts de ofta i megabaser (Mb: 1 Mb = 1 miljon bp) eller kilobaser (kb; 1 kb = 1000 bp). Deletioner mindre än ca 5 Mb (det är 5 000 000 bp) kallas ibland mikroduplikationer.

Deletioner kan variera i storlek från ett baspar (känd som en **sekvensvariant**) till en hel kromosom (känd som **polysomi**). De flesta deletioner som för närvarande identifieras med standardtekniker är mellan några hundra kb och några Mb. Sådana deletioner är vanligtvis kända som **kopienummervarianter (CNV)** eftersom det vanliga kopienumret för den saknade DNA-biten har minskat med en. För autosomala kromosomer (1-22) betyder detta att det förväntade kopieantalet två (en från varje kromosompar), har reducerats till en på grund av deletionen.