

Genetiska testresultat

En klinisk genetiker eller genetisk vägledare kan förklara vilken del (eller delar) av genetiskt material som har duplicerats. Informationen innefattar lokaliseringen och storleken på den del av DNAt som har duplicerats, 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.

Kromosomduplikationer 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]x3 dn

arr Analysen använde mikroarray-teknik

hg19 Detta är den referenssekvens av DNA som basparnumren hänvisar till, och som i detta fall, bygger på det mänskliga referensgenomet; nuvarande version Hg19

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

[29653028-30190538] DNA-förändringen identifieras med sina basparnummer (punkterna där kromosomförändringen har skett). I det här exemplet ligger DNA-förändringen mellan baspar (**bp**) 29653028 och 30190538.

Denna region innehåller 537 510 baspar (0,5 Mb)

x3 Det finns tre exemplar av den angivna DNA-regionen. Eftersom det borde finnas två kopior av kromosom 16, indikerar detta att DNA-förändringen är en duplikation

dn Kopieringen inträffade *de novo* (som en "ny händelse/nymutation"). Föräldrarnas kromosomer har analyserats och ingen duplikation har påvisats i denna region av kromosom 16 hos dem.

Om en duplikation 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 duplikationen ärvts från modern (maternellt); om det följs av "pat" har duplikationen 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 duplikationen ligger i själva genen så kan gener inom duplikationen ändå fungera som de ska, men funktionen kan ha en ökad aktivitet pga ökad 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?

Duplikationer kan ärvas från en förälder utan eller med symptom, eller ske som en ny händelse (*de novo*).

Delar av kromosomer kan dupliceras 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 duplikationer hos icke-besläktade personer på grund av repeterande DNA. Det är viktigt att veta att ingenting kunde ha gjorts för att förhindra duplikationen. 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 duplikationen.

Om ett barn har ärvt duplikationen från någon av sina föräldrar är sannolikheten för föräldrarna att få ett till barn med samma duplikation cirka 50%. Om duplikationen är *de novo* uppskattas sannolikheten att få fler barn med samma duplikation till mindre än 1%. Din närmaste kliniska genetiska mottagning kan erbjuda genetisk vägledning till berörda familjemedlemmar, inklusive individer som själva har duplikationen eller mikroduplikationen, 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-vardgivare/>
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 Vägörenhetsnummer 1110661
Registrerat i England och Wales Företagsnummer 5460413



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Duplikationer och mikroduplikationer

rarechromo.org

Vad är duplikationer och mikroduplikationer?

En duplikation är en dubbling av en bit genetiskt material på en kromosom. Duplikationer kan variera i storlek och de duplikationer som är för små för att ses i ett ljusmikroskop kallas mikroduplikationer.

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 förälder. De flesta celler har 23 par kromosomer (totalt 46). Ägg och spermier har emellertid en enda kopia av varje kromosompar; 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 duplikation att påverka mig eller mitt barn?

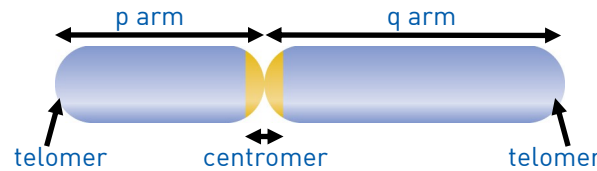
Effekterna av kromosomala duplikationer varierar mycket mellan individer och beror på vilken kromosom som förändrats och vilket extra genetiskt material/vilka gener som tillkommit. Duplikationer kan påverka den intellektuella förmågan och/eller orsaka fysiska och funktionella förändringar i våra kroppar.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

Duplikationens plats i genomet

Kromosomala duplikationer 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.

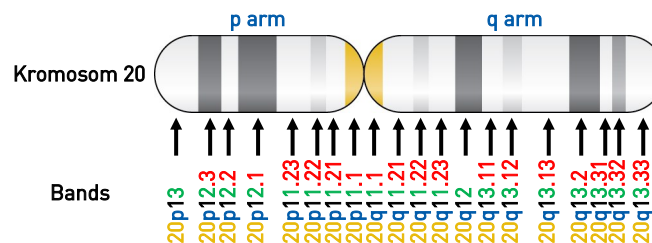


Änden på kromosomarmarna kallas **telomerer**. Om en del av en kromosom dupliceras i den yttre änden av en kromosom kallas det en terminal duplikation. Om en kromosomdel dupliceras inom en av armarna, kallas det en **interstitiell** duplikation; de som är närmare centromeren kallas **proximala** duplikationer,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

Vad är ett kromosomband?

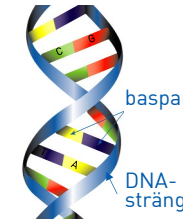
Var och en av våra kromosomer kan identifieras som en serie **band** visualiserade med specifika infärgningstekniker som görs på laboratoriet. Banden på varje kromosomarm numrerade med början vid centromeren (som har tilldelats numret 10) och slutar vid telomeren.

Duplikationer beskrivs av deras "bandplats" på en kromosomarm. Beskrivningar 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 innehåller en duplikation?

Kromosomer är uppbyggda 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 bara 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 duplikationer av DNA nu identifieras, inklusive deras storlek, lokalisering och viktigast av allt deras geninnehåll. När vi försöker bedöma vilka möjliga effekter en duplikation kan ha, undersöker vi vilka gener (eller sekvenser av DNA som kontrollerar aktiviteten hos gener) som påverkas.

Duplikationens storlek

Storleken på en duplikation 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). Duplikationer mindre än ca 5 Mb (5 000 000 bp) kallas ibland mikroduplikationer.

Duplikationer kan variera i storlek från ett baspar (känd som en **sekvensvariant**) till en hel kromosom (känd som **polysomi**). De flesta duplikationer som för närvarande identifieras med standardtekniker är mellan några hundra kb och några Mb. Sådana duplikationer är vanligtvis kända som **kopiennummervarianter (CNV)** eftersom det vanliga kopienumret för den duplicerade DNA-biten har ökat. Duplikationer kan inkludera en eller flera ytterligare kopior av en specifik DNA-sekvens.