

Hur kunde detta hända?

UPD kan uppstå på ett antal olika sätt. Den kan uppstå på grund av en slumpmässig händelse under bildandet av ägg- och spermieceller eller efter befruktningen (när ett ägg har befruktats av en spermie).

Bildning av ägg och spermier

Ägg och spermier bildas vanligtvis med en enda kopia av varje kromosom. Ibland bildas ett ägg eller en spermie som saknar en kromosom eller har en extra kopia av en kromosom (eller en del av en kromosom). Den extra kromosomkopian kan vara identisk med en befintlig kromosom eller skilja sig en smula från de befintliga, eftersom vi ärver något olika kromosomer från varje förälder. När kromosompar möts i samband med att ägg och spermier sammansmälter utbyter de genetiskt material, vilket innebär att de inte är exakta kopior av far- eller morföräldrarnas kromosomer, utan en kombination av båda.

Befruktning

UPD kan uppstå på flera olika sätt.

Trisomy rescue: Ibland händer det att ett ägg eller en spermie med en extra kopia av en kromosom smälter samman med ett ägg eller en spermie med en enda kopia av den kromosomen. Då kommer det att finnas tre kopior av den kromosomen. Om en kromosom därefter går förlorad återställs det förväntade antalet kromosomer. UPD uppstår om båda de återstående kromosomerna kommer från samma förälder.

Monosomy rescue: Ibland händer det att ett ägg eller en spermie där en kromosom saknas smälter samman med ett ägg eller en spermie med en enda kopia av den kromosomen. Om den enda kopian av kromosomen dupliceras bildas ett par identiska kromosomer som kommer från samma förälder.

Komplementering: Ibland händer det att ett ägg eller en spermie med två kopior av en kromosom smälter samman med ett ägg eller en spermie som saknar just den kromosomen. I ett sådant läge kommer båda kromosomerna från en och samma förälder, men de är inte nödvändigtvis identiska.

Om UPD uppstår lite senare i fosterutvecklingen, t.ex. om en kromosom från den ena föräldern dupliceras av misstag och den matchande kromosomen från den andra föräldern går förlorad under Trisomy rescue, kan det leda till UPD-**mosaicism**. Det betyder att inte alla celler i kroppen har UPD.

Test avseende UPD

UPD kan inte identifieras genom granskning av kromosomer i mikroskop eftersom antalet kromosomer och deras utseende inte påverkats. Ett molekylärt test används för att fastställa ärfthhetsmönstret för varje kromosom (eller del av en kromosom), t.ex. **mikrosatellitanalys** eller genotypning av enbaspolymorfier, (**SNP, Single Nucleotide Polymorphism**). Dessa tekniker bygger på det faktum att varje kromosom hos varje individ innehåller små variationer i DNA-sekvensen. En uppsättning markörer för varje kromosom analyseras. Förekomst av samma markörer i hela kromosompar tyder på UPD med identiska kromosomer. Om olika variationer identifieras utmed varje kromosomlängd i ett par tyder det på att en kromosom har ärvts från varje förälder. Samma tester används för att identifiera UPD med icke-identiska kromosomer och partiell UPD, där en del av en kromosom har UPD. En annan teknik där man undersöker aktiviteten hos en kromosom (**metyleringstest**) kan också användas.

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 Snälla 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 Tessa Homfray, Consultant Medical Genetics, St George's University, London, Royal Brompton Hospital, Harris Birthright Unit, Kings College Hospital, UK.

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 2020

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



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Uniparentel disomi (UPD)

rarechromo.org

Vad är kromosomer?

Våra kroppar består av olika typer av celler, varav de flesta innehåller våra kromosomer. Kromosomer består av DNA och innehåller gener. De förekommer normalt parvis, där en kromosom i respektive kromosompar vanligtvis ärvs från vardera förälder. Våra celler har vanligtvis 23 par kromosomer (totalt 46 stycken), utom ägg- och spermiecellerna som endast har en kopia av varje kromosom. Vid befruktningen (när ett ägg befruktas av en spermie) återställs kromosomantalet till 46.

Vi har normalt 22 kromosomer (kallade autosomer), numrerade 1 till 22 ungefär i fallande storleksordning samt två könskromosomer, X och Y, som bestämmer egenskaperna kopplade till det biologiska könet. Män har vanligtvis en X-kromosom och en Y-kromosom (XY), medan kvinnor vanligtvis har två X-kromosomer (XX).

Kromosomer kan inte urskiljas med blotta ögat, men om cellerna prepareras på ett visst sätt kan kromosomerna färgas och studeras i mikroskop. Den här bilden visar de kromosomer som finns i en typisk manlig cell.



Kromosomparen 1–22, X och Y (man)

Vad är uniparental disomi (UPD)?

UPD är en sällsynt kromosomal händelse som inträffar när båda kopiorna av en viss kromosom (eller del av den kromosomen, så kallad partiell UPD) ärvs från endast en förälder och ingen kopia ärvs från den andra föräldern.

När båda kromosomerna (eller en del av en kromosom) i ett par har ärvts från mamma kallas det för maternell UPD (eller mUPD/UPDmat). När båda kopiorna har ärvts från pappa kallas det för paternell UPD (eller pUPD/UPDpat).

Hur påverkar UPD mig eller mitt barn?

Konsekvenserna av UPD varierar avsevärt, från ingen uppenbar påverkan på hälsa och utveckling till stor påverkan. UPD kan i vissa fall även orsaka spontana missfall. Symtomen beror på vilken kromosom (eller del av kromosom) som är involverad vid UPD, särskilt om **präglade** gener eller **recessiva genvarianter** är involverade.

■ UPD och präglade gener

Båda kromosomerna i ett par innehåller samma gener (utom i könskromosomerna). För de flesta gener är båda kopiorna aktiva (påslagna). I dessa fall verkar det inte ha någon betydelse om båda kopiorna av en gen ärvs från samma förälder. Vissa gener är dock präglade, vilket innebär att det bara är en enda kopia av genen som är aktiv (påslagen) och att aktiviteten beror på vilken förälder genen/kromosomen har ärvts från.

Prägling är en normal process som leder till att vissa gener "stängs av" på kromosomer som ärvts från pappan (paternell prägling) medan andra stängs av på kromosomer som ärvts från mamman (maternell prägling). Om UPD omfattar en kromosom (eller del av en kromosom) som innehåller präglade gener kommer symtomen att bero på vilken av föräldrarna kromosomen kommer ifrån. Om man till exempel ärver två kopior av en kromosom från en pappa och dessa innehåller paternellt präglade gener innebär det att båda generna stängs av. När det inte finns några aktiva kopior av en viktig gen kan hälsa och utveckling påverkas. Om båda kopiorna av en kromosom (eller del av en kromosom) av paternellt präglade gener ärvs från mamman, så kommer båda kopiorna att vara aktiva, och det kan också ge symptom eftersom rätt nivå av genaktivitet är viktig för hälsa och utveckling.

■ UPD och recessiva genvarianter

UPD kan påverka hälsa och utveckling om båda kopiorna av kromosomen (eller en del av kromosomen) med UPD bär på en gen med en **patogen** (sjukdomsframkallande) **förändring** (genvariant).

Vissa patogena genvarianter ärvs dominant, vilket innebär att en enda kopia av varianten räcker för att ge symptom.

Andra genvarianter ärvs recessivt, vilket innebär att båda kopiorna av genen måste vara förändrade för att symptom ska uppstå.

Vi bär alla på recessiva genvarianter utan att veta om det, men om bara en enda kopia av genen påverkas får vi inga symptom. Dessa varianter kan också föras vidare till barn som inte heller får några symptom, såvida inte båda kopiorna av deras gener är påverkade.

Recessiva genetiska sjukdomar uppträder oftast när båda föräldrarna bär på en recessiv genvariant av samma gen och för den vidare till sitt barn. Dock kan recessiva genetiska sjukdomar också uppstå när båda kopiorna av en gen med en patogen variant ärvs från samma förälder på grund av UPD, och ingen normalgenkopia ärvs. Symtomen beror på vilken eller vilka gener som berörs.

Varför hände det här?

UPD uppstår naturligt, inte på grund av föräldrarnas livsstil eller något de gjorde före, under eller efter graviditeten.

När ett barn blir till förs vanligtvis en enda kopia av varje kromosom vidare från varje förälder. Varje kromosom kopieras sedan till de nya celler som bildas allt eftersom barnet växer och utvecklas. Dessa biologiska processer är inte perfekta. Slumpmässiga, sällsynta förändringar kan inträffa som leder till en oväntad fördelning av kromosomer (eller delar av kromosomer) och därmed orsaka UPD.

UPD uppträder ibland då den ena föräldern bär på en så kallad Robertsonsk translokation (när delar av två olika kromosomer smälter samman och fungerar som en enda kromosom). Man tror också att vissa fall av UPD kan ha ett samband med mammans ålder.

Hur vanligt är UPD?

Förekomsten av UPD har nyligen uppskattats till ungefär 1 på 2 000 (Nakka 2019). Förekomsten av UPD är högre än vad som tidigare uppskattats då UPD har identifierats som ett oväntat fynd hos fler friska individer på grund av att fler människor genomgår