

# Syndromdiagnostikk og gentesting – hva kan vi finne ut av?

Gunnar Houge er president i den Europeiske humangenetikforening, professor II ved Haukeland universitetssykehus og hovedforfatter og redaktør for boken Utviklingshemming – årsaker og konsekvenser. På SOR-konferansen «Er godt nok godt nok?» delte han av sin kunnskap om genetikk knyttet til målgruppen mennesker med utviklingshemming.

–Vi er nå inne i det vi kaller for den genetiske revolusjon, sier Houge. I cirka 94–95 prosent av tilfellene har utviklingshemming en genetisk årsak, og vi har større muligheter enn noen sinne til å avdekke årsak. Og enda større muligheter ligger foran oss.

–Det betyr ikke at årsaken til utviklingshemming er arvelig, men det er som oftest genetisk. Hvis du først har fått et barn med utviklingshemming, er risikoen for å få et til barn med utviklingshemming cirka en prosent. Vanligvis gjentar det seg altså ikke. Men gjentakelsesrisikoen kan noen ganger være 25 prosent, hvis sykdommen er det vi kaller for recessiv. Og noen få ganger er risikoen 50 prosent, ved visse kromosomfeil.

Houge mener at man altfor sjelden foretar gentesting. Han har prøvd mange ganger å overbevise psykiatere om at de bør ta gentesting av nesten de fleste med alvorlig psykiatrisk sykdom, spesielt de med schizofreni – de vil finne mye, sier han.

–Det å ha en genetisk sykdom er vanlig. I den generelle befolkning har 6 prosent en genetisk sykdom. Mange av dem har ingen årsaksdiagnose, og mange vet ikke om det selv. Mange syndromer er fortsatt ikke beskrevet, fordi de er så sjeldne.

Den vanligste årsaken til utviklingshemming, misdannelser og så videre er nyoppståtte genfeil. Det skjer ting i en eggcelle, sædcelle eller tidlig i fosterlivet som er helt tilfeldig. Det har ingenting å gjøre med hva man har spist eller gjort, eller det glasset rødvin man tok. Det kan skje hvem som helst, det er rett og slett uflaks, presiserer Gunnar Houge.

Blant utviklingshemmede har cirka en femtedel kromosomfeil. De kan være synlige i mikroskop, som ved Down syndrom (ekstra kromosom nr 21), eller det kan være usynlige kromosomfeil, som betyr at de er mindre enn det man ser i et mikroskop. Det gjelder cirka to av tre tilfeller med kromosomfeil. Med metodene vi har i dag så finner vi dem likevel.

Til sammen stiller vi i dag diagnose hos 50–60 prosent av de med syndromer og utviklingshemming, altså en årsaksdiagnose. Vi kan si nøyaktig hva det er, forteller han. Da Houge begynte med genetikk for 22 år siden, var dette tallet nede i 10 prosent.

### Begreper

Arveanlegget vårt kaller vi for genomet på fagspråket. Og den delen som inneholder gener, som er en liten del, bare cirka 2 prosent, kalles for eksomet. Vi har to sett med gener, ett vi får fra far og ett vi får fra mor. Det betyr at vi har to kopier av de fleste gener. Du kan si at for de fleste gener har vi et reservehjul fra den andre forelderen. Alle dere som sitter her har en masse genfeil, sier Houge, og ser utover forsamlingen. Før han legger til at vi kan slappe av, fordi det vanligvis går bra fordi det andre genet er ok. Men det betyr at vi går og bærer på genfeil, alle sammen. Og det er først når man treffer en partner som tilfeldigvis har en feil i akkurat samme gen, at sykdom kan oppstå. Og da er den det vi kaller for recessiv. Da får et barn et sykt gen fra mor og et sykt gen fra far, og da mangler du genet helt. Og da blir du syk.



Gunnar Houge. Foto: Mikkel Eknes



Ivar Mæhle, med-redaktør og med-forfatter for boken «Utviklingshemming – årsaker og konsekvenser», foreleste også på SOR-konferansen, med tema «Oppfølging og behandling». Foto: Mikkel Eknes

Det er en liten gruppe i befolkningen som har den årsaken, men de langt fleste har nyoppståtte feil.

### Gener og kromosomer

Houge har ambisjoner om å lære oss forskjellen på en kromosomtest og en gentest.

–I en kromosomundersøkelse ser man på kromosomene og teller antallet. Er det 46, er det 47, er det 45? Det er som å telle bøker i en bokhylle. Det andre man ser på, det er om noen sider er revet ut. Det kalles for en delesjon. Da mangler man oftest ett,

vanligvis mange, gener. Det vil si, man mangler det ikke helt, for de finnes jo på andre kromosomer som man har fått fra mor eller far – for man har jo to sett med kromosomer. Men likevel så gir det en doseforskyving. Og denne doseubalansen tolereres ikke for mange viktige gener. For at fosterutviklingen skal gå helt normalt, må man ha to sett med normale gener, og det er ikke alltid man tåler å miste ett gen, sånn at man får halv dose.

En genfeil er omtrent som å tenke seg en trykkfeil i en oppskrift, en kakeoppskrift eller et eller annet. Hvor det er et eller annet i denne teksten (oppskriften) som gjør at denne kaken ikke blir bra. Sånn er det omtrent. Og de kommer i alle slags utgaver disse genfeilene. Genet er litt komplisert satt sammen av kapitler. Et kapittel kalles for et ekson. Og de er skilt av noe man kaller introner. For at et gen skal danne en meningsfull tekst, så må alle disse eksonene hektes sammen. Og det gjør at det er utrolig mange muligheter for å gjøre feil her.

Vi har 3,2 milliarder «bokstaver» av denne typen i arveanlegget vårt, og for hver tusende bokstav har vi en liten forandring som ikke er vanlig, det kalles for en polymorfisme. Det er en variasjon. Så dere som sitter her, sier Houge til de 500 konferansedeltakerne, har tusenvis av genetiske varianter som er ganske unike for dere.

Angelmans syndrom skyldes en feil på kromosom 15, for eksempel, og så har du Down syndrom, som er et ekstra kromosom 21, tre stykker av dem; eller du kan ha noe som heter Cri du chat-syndrom, som er mangel på tuppen på kromosom 5. Bare



Musikalløvene opptrådte på SOR-konferansen, med utdrag fra Løvenes Konge. Foto: Mikkel Eknes

for å ta noen eksempler. Problemet er at du har flere tusen syndromer som gir utviklingshemming – og mange er ikke funnet enda. Mange er så sjeldne at du har kanskje én til to pasienter i hele Norge med tilstanden.

### **Nyoppståtte forandringer**

–Nyoppståtte forandringer er vanlige. Hvert barn som blir født har i snitt i sine kodende gener, altså de proteinkodende genene, én til to forandringer som ikke foreldrene har. Og hvis vi ser på hele genomet, så snakker vi om 30 til 80. Så det er omtrent som om du skyter på armlengde med hagle, og disse haglkornene treffer helt tilfeldig, og hvis du er riktig uheldig så treffer du et så ømt punkt at du får en genforandring som gir et utviklingsavvik. Ren uflaks, slår Houge fast

–Dette er korrelert til alder, dessverre. Når det gjelder kromosomfeil så er det mors alder som virker inn. Risikoen for

å få et barn med Down syndrom øker betydelig etter at mor passerer 35 år. Men far, han er hovedkilden til genfeil. Og fars alder korrelerer på denne måten: økningen er cirka 1 prosent per år.

–En annen ting som kan skje er noe som kalles for mosaikisme, og det er noe som alle har. En føflekk er mosaikktilstand, for eksempel. Det betyr at det skjer en genetisk forandring i en celle tidlig i fosterlivet, og etterkommeren til den cellen har samme forandring, og da vil barnet som blir født være en blanding av celler med og uten forandring, altså en mosaikk. Det er altså en tilstand som alle har, og hvis dette er en så alvorlig tilstand at det gir et genetisk utviklingsavvik, så kan det også være mosaikktilstand. Og problemet her er at da påviser vi det vanligvis ikke i en blodprøve. Da må du ta en annen type vev for å finne årsaken. Dette gjelder spesielt vekstforstyrrelser.

### Nye syndromer hver uke

–Og det nye som kom nå, og det har kommet i løpet av cirka de siste ti årene, det er noe som kalles for NGS, «Next Generation Sequencing». Og da kan du sekvensere hele røkla i én «go». Hele eksomet eller hele genomet. Det kostet 10 milliarder første gang man gjorde det, nå er prisen 1000 dollar. Og den kostnadsreduksjonen har skjedd i løpet av de siste 15–16 år. På grunn av denne teknikken har man funnet enormt mange nye gener og nye tilstander. Nye syndromer dukker opp hver uke.

### Utredning

–Så hvordan utreder vi så en genetisk sykdom? Man kan for eksempel ringe, vi har vakttelefon, sier Houge. Man kan sende en DNA-test med en henvisning. Eller man kan snart kanskje gjøre det via det vi kaller for «e-genetikk», for vi har et prosjekt på gang i samarbeid med blant annet Norsk forbund for utviklingshemmede, stiftelsen SOR og alle genetiske avdelinger i Norge. Vi ønsker å etablere en tjeneste som rett og slett er online. Hvis det er en doktor et eller annet sted som lurer på om en person har et syndrom, da kan du ta kontakt online og få en samtale via skjerm. Der kan man blant annet dele bilder og diverse pasientopplysninger, slik at de slipper å reise.

–Vi finner de fleste genfeil, sier Houge, anslagsvis 80–90 prosent av genfeilene. Da gjør vi en såkalt trioanalyse, og det betyr at vi tar DNA fra foreldrene og barnet, og sammenligner. Og grunnen til at vi tar med foreldrene, det er at vi må finne ut hva som er nyoppstått, for det

er det som er hovedårsaken, og det finner vi ikke uten å kunne sammenligne med foreldre. Så dette er ingen gentest av foreldrene, understreker han.

–Vi finner ikke alle, for det er ikke alle genfeil vi per i dag er i stand til å se, dessverre, men de fleste. Vi kan stille en diagnose hos kanskje 60 prosent. Og det betyr ikke at de siste 40 ikke er genetiske, det betyr bare at vi ikke er i stand til å se det i dag. Men kanskje i morgen, eller om et eller noen få år frem i tid.

Teksten er gjengitt av Jarle Eknes, [je@sorpost.no](mailto:je@sorpost.no)



Les mer i boken Utviklingshemming -årsaker og konsekvenser