

Vad betyder exom?

Människans genetiska material består av DNA som innehåller bygginstruktionerna för alla olika proteiner i vår kropp. Dessa bygginstruktioner kallas gener. Även om generna bara täcker en liten del av hela DNA:t, spelar de en viktig roll i uppkomsten av sjukdomar. Idag känner man till cirka 20 000 gener, men långtifrån alla geners uppgifter är ännu kända. Hela exomet (Whole exome, WES) omfattar vanligtvis alla kända gener och deras närområden, vilka utgör cirka 2 % av hela människans genetiska material (genom). Exomsekvensering används särskilt när man misstänker en genetisk sjukdom i fall där symtombilden inte direkt pekar på någon specifik sjukdom eller när symtombilden är omfattande. Exomsekvensering rekommenderas nu som förstahandsundersökning, till exempel vid utredning av den genetiska orsaken till utvecklingsstörning. Förändringar relaterade till repetitiva sjukdomar framträder inte med den metod som används idag, och därför finns det separata undersökningar för dessa.

Vilka särdrag har exomundersökningarna?

Varje individ är unik, och det finns också otaliga små variationer i arvsmassan mellan olika personer. De flesta av dessa skillnader är ofarliga till sin art, och endast en bråkdel av dem orsakar någon känd sjukdom eller predisponerar för sjukdom. Det kan ibland vara utmanande att tolka olika genetiska skillnader eller varianter. De flesta varianter är helt harmlösa (inte associerade med någon sjukdom), betydelsen av vissa är oklar (VUS, Variant of Uncertain Significance), medan vissa förorsakar sjukdom med hög sannolikhet eller t.o.m. säkert. För att klarlägga VUS-förändringar som identifierats hos dig kan din behandlande läkare föreslå ytterligare undersökningar för dig eller, i vissa fall, för dina släktingar. VUS-förändringarna i sig ger inte orsak till någon behandling eller uppföljning.

Eftersom exomundersökningarna utreder många kända sjukdomsgener, finns det internationella riktlinjer för hantering av olika bifynd. ACMG (American College of Medical Genetics) har publicerat rekommendationer för vilka gener som bör ingå i exomundersökningarna. Patienten ska alltid ge sitt samtycke till en exomundersökning. Fel i dessa gener orsakar en varierande benägenhet att insjukna i olika sjukdomar vars risk och prognos kan påverkas genom tidig diagnos och uppföljning. Goda exempel på detta är ärftlig benägenhet för bröst- och äggstockscancer (BRCA1 och BRCA2) samt olika former av hjärtrytmstörningar. Förutom de gener som ACMG generellt rekommenderar kan bifynd i andra gener också rapporteras i genomundersökningsutlåtandena om dessa bifynd anses vara av betydelse för patientens hälsotillstånd och om resultatet kan påverka sjukdomsriskerna. Eventuella bifynd inkluderas i laboratorierapporten som ÅUCS Laboratorium står för.

Varianter av oklar betydelse (VUS) rapporteras inte som bifynd. Endast förändringar som bedöms vara skadliga eller eventuellt skadliga rapporteras.

Triostudier

Speciellt när det gäller barnpatienter kan analysen av exomundersökningar förbättras betydligt om prov från båda föräldrarna undersöks samtidigt för att jämföra exomen sinsemellan (trio exom). Detta underlättar ofta klassificeringen särskilt av de nämnda VUS-fynden. Trioexom har bevisligen förbättrat den diagnostiska träffsäkerheten jämfört med att man skulle bara undersöka patientens prov.

Samtycke

Före alla exomundersökningar begärs alltid ett separat patientsamtycke för att laboratoriet ska veta om eventuella bifynd ska rapporteras eller inte. Eftersom det är fråga om en omfattande genetisk undersökning som kan ge upphov till betydelsefulla bifynd, krävs alltid skriftligt samtycke av patienten/vårdnadshavaren innan undersökningen genomförs – detta särskilt med tanke på bifynd. Före undersökningen är det viktigt att patienten och den behandlande läkaren går tillsammans genom inte bara huvudpunkterna i undersökningen utan också möjligheten att bifynd kan dyka upp och deras betydelse.

Prover

Vanligtvis utförs genundersökningarna på DNA som isolerats från blodprov, men det är också möjligt att utföra undersökningar på andra vävnader. Exempelvis kan fostrets DNA analyseras med användning av fostervattenprov eller placentaprov. För patienter som har genomgått stamcellstransplantation rekommenderas ofta hudprov istället för blodprov. Svarstiden för genpanelundersökningarna är vanligtvis cirka 2 månader, men i brådskande fall kan resultatet fås betydligt snabbare.

Bedömning av resultatet

Den läkare som beställt en genundersökning gör den slutliga bedömningen av sambandet mellan undersökningsresultatet och patientens symtom. I vissa enskilda patientfall kan ytterligare undersökningar vara nödvändiga för att bedöma resultatets betydelse: blodprov, bilddiagnostiska undersökningar eller riktade undersökningar av släktingar.

Om betydelsen av en konstaterad genetisk förändring är oklar trots tilläggsutredningar, kan ärendet ofta återupptas senare, sedan mera information blivit tillgänglig om ifrågavarande specifika förändring. Då kan en omklassificering komma ifråga. De flesta oklara förändringarna visar sig dock till sist att vara ofarliga förändringar som kan hänföras till individuell variation.