



Gentesting

Temaark fra Bioteknologinemnda • Oppdatert september 2007 • www.bion.no

I dette temaarket ser vi på de medisinske og etiske problemstillingene vi kommer borti i forhold til gentesting. Først skal vi imidlertid se på hva en gentest er, hvordan kromosomavvik og ulike genvarianter kan føre til sykdom og hvordan vi arver sykdomsgener.

Kromosomavvik

Hele arvestoffet, genomet, til en organisme er delt opp i enheter som kalles kromosomer. Kromosomene finner vi i cellekjernen i cellene våre. Hvert kromosom består av et langt DNA-molekyl.

Hos mennesket består hele arvestoffet, det humane genom, av 46 kromosomer eller 23 kromosompar (se bildet nede til høyre). Hvert kromosom har en bestemt størrelse og inneholder bestemte gener. De 22 første kromosomparene kalles autosomer, mens det siste paret er kjønnskromosomene. Der har kvinner to X-kromosomer, mens menn har ett X-kromosom og ett Y-kromosom.

Ved å tilsette farge til cellen kan man se kromosomene i mikroskop under celledelingen. Da kan man se kromosomavvik; det vil si om det er et unormalt antall kromosomer eller unormal størrelse på kromosomene. Det siste kan skyldes at kromosombiter er blitt borte eller har koblet seg på andre kromosomer. En kjent form for kromosomavvik er den som gir Downs syndrom. Personer med Downs syndrom har en ekstra kopi av kromosom 21.

Gener

På kromosomene ligger genene våre. Et gen er en del av arvestoffet som koder for et protein. Rekkefølgen på byggesteinene i genet – basene A, C, G og T – bestemmer rekkefølgen på byggesteinene i proteinet – aminosyrene. Tre og tre baser

Hva er en gentest?

Dersom man undersøker en persons arvestoff (DNA) for å se hvilke genvarianter personen har, har man utført en gentest. Også analyse av for eksempel kromosomer, proteiner og organer kan gi informasjon om arveegenskapene til en person og kan derfor defineres som genetiske analyser.

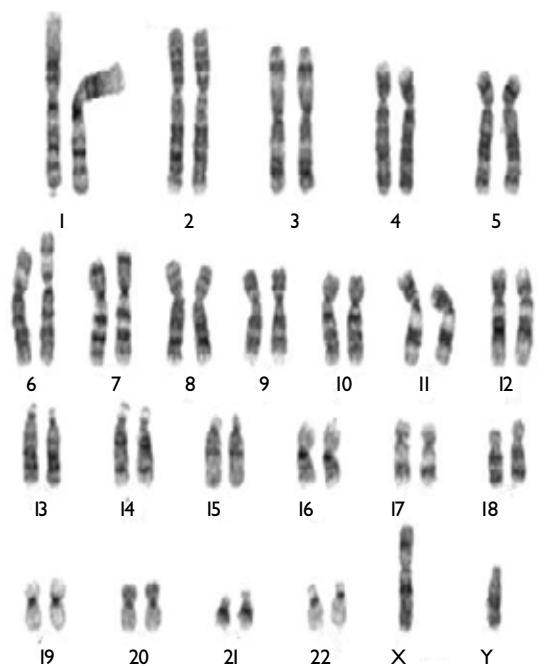
I dag har vi først og fremst gentester for sjeldne, alvorlige sykdommer der det er en klar sammenheng mellom et bestemt gen og sykdommen.

Kromosomanalyse

Man ser på antall kromosomer og størrelsen på kromosomene.

Analyse av gene

Man ser på oppbyggingen av enkeltgener.



Kromosomene til en mann.
Foto: Universitetssykehuset Nord-Norge.



koder for én og én aminosyre. Endringer i et gen kan gi endringer i funksjonen til proteinet genet koder for.

Genvarianter og sykdom

Et gen finnes normalt i flere varianter i befolkningen (se faktaboks). Noen få genvarianter gir sykdom eller økt risiko for sykdom. Vi har to kopier av hvert gen der den ene er arvet fra far og den andre fra mor. Derfor kan mange av oss ha to ulike varianter av genene.

Enkelte sykdommer, såkalte monogene sykdommer, skyldes at man har bestemte varianter av ett bestemt gen. Noen av disse sykdommene er dominante, det vil si at det er nok å arve genvarianten som gir sykdom, fra én av foreldrene. Dersom en av foreldrene har én kopi av denne genvarianten, er det 50 prosent risiko for at barnet arver denne sykdomsdisposisjonen (se figur 1 under). Huntingtons sykdom er et eksempel på en slik sykdom (les mer om den på nett).

For de fleste monogene sykdommer er det slik at man må arve genvarianten som gir sykdom, fra begge foreldrene for å bli syk. Disse sykdommene kalles recessive. Dersom begge foreldrene har

én kopi hver av genvarianten, er det 25 prosent risiko for at barnet får sykdommen (figur 1). Et eksempel på en slik sykdom er cystisk fibrose (les mer om den på nett).

I noen tilfeller er det slik at bestemte genvarianter bare øker risikoen for at man får en sykdom, men man får ikke nødvendigvis sykdommen. Et eksempel på dette er genvarianter som øker risikoen for brystkreft. De som har bestemte varianter av de såkalte "brystkreftgenene" *BRCA1* og *BRCA2* (*BRCA* kommer av det engelske ordet for brystkreft – breast cancer), har økt risiko for å få brystkreft, men det er ikke sikkert de får det.

Analyse av genvarianter

Ved en genetisk undersøkelse der man studerer spesifikke genvarianter, trenger man celler fra den som skal testes. Det får man for eksempel fra en blodprøve. Her studerer man ikke cellene i mikroskop slik som ved en kromosomanalyse. I stedet isolerer man arvestoffet, DNA, og lager mange kopier av akkurat det genet/de genene som skal undersøkes. Deretter undersøker man hvilke genvarianter den som tester seg,

Genvarianter/alleler

I arvestoffet vårt er det mennesker i mellom ca. én variasjon for hvert 1000 basepar (vi har totalt 3,2 milliarder basepar i hver kopi av DNA-et vårt). Det er faktisk større forskjeller innad i en folkegruppe enn mellom ulike folkegrupper. Selv om alle mennesker har de samme genene, har vi altså ikke helt identisk gensekvens (rekkefølgen på basene A, C, G og T i genene våre). Vi har ulike genvarianter, eller alleler. Noen genvarianter gir utslag på hvordan proteinet ser ut og fungerer, og noen gjør at genene får noe ulik aktivitet, det vil si at vi produserer ulike mengder proteiner fra genene. Dette er med på å gi oss forskjellige egenskaper.

Les mer om kromosomer og gener på temaark om arv og genetikk.

Ulike typer gentester

Testing av syke personer – diagnostiske tester

Syke personer kan genteste seg for å få undersøkt om sykdommen de har, skyldes genetiske faktorer. På denne måten kan de få en diagnose og få behandling deretter, dersom det finnes, og få vite om risikoen for å føre sykdommen videre.

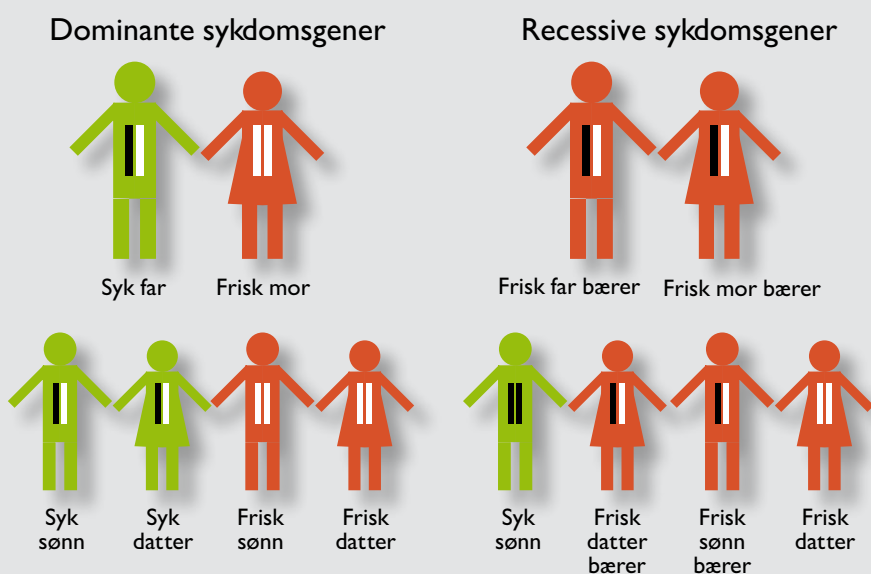
Testing av friske personer

Siden gentester gir samme svar uavhengig av når i livet man tar dem, kan også friske personer teste seg for å få informasjon om risiko for sykdom. Her har man ulike typer tester:

- *Presymptomatiske tester*: Tester som påviser om vedkommende har en bestemt genvariant som helt sikkert vil gi sykdom.

- *Prediktive tester*: Tester som viser om man har en bestemt genvariant som gjør at en sykdom med større sannsynlighet kan, men ikke nødvendigvis vil, inntreffe.

- *Bærerdiagnostiske tester*: Tester som påviser om man er bærer av arvelige sykdommer som kun viser seg i senere generasjoner. Det kan være sykdommer som kan ramme barna, dersom man får barn sammen med en annen som har arveanlegg for den samme sykdommen (recessive sykdommer), eller det kan være kjønnsbundne sykdommer, som kan ramme sønner, men ikke døtre av friske kvinnelige bærere.

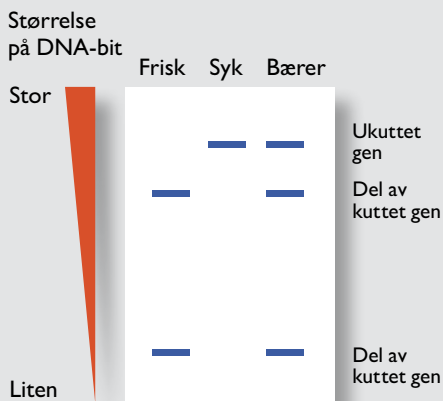


Figur 1. Syke personer er vist i grønt. Friske personer er vist i oransje. Genvariantene er vist som stolper på kroppene til personene. Hver person har to kopier av et gen, der den ene er arvet fra far og den andre fra mor. Genvariant som er koblet til sykdom, er vist i sort. Normal genvariant er vist i hvitt.

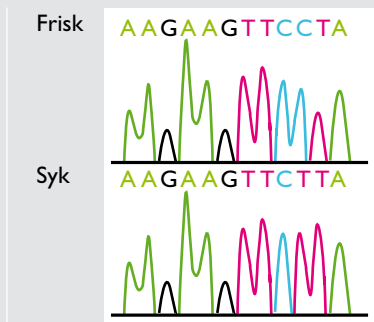
Analyse av genvarianter

Figur 2. Fra den biologiske prøven kopierer man opp det genet man skal undersøke. Deretter utfører man en analyse for å se hvilke genvarianter personen har. Under ser du eksempler på noen metoder man kan bruke.

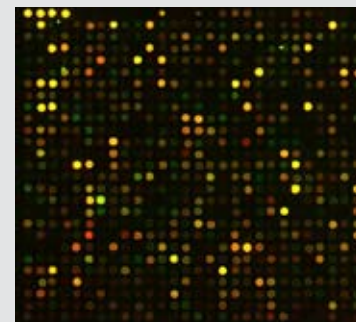
Alle metodene baserer seg på at rekkefølgen på basene i genvariantene hos syke og friske er litt forskjellig. Forskjellen kan i noen tilfeller være bare én base.



Genet blandes med et enzym som man vet bare kutter én av genvariantene. Ved hjelp av en metode som kalles gel-elektroforese separerer man deretter DNA-bitene etter størrelse. Dermed kan man se hvilken genvariant personen har. Her er vist eksempel fra testing av en recessiv sykdom. Man har brukt et enzym som kutter den friske genvarianten, men ikke den syke genvarianten. Personer som er bærere, har begge genvariantene.



Genet sekvenseres slik at man finner rekkefølgen på basene A, C, G og T i genvariantene til personen. I dette eksempelet har den som er syk, genvarianter der C-er er blitt til T-er, det vil si at det er T-er i en posisjon det normalt er C-er.



Eksempel på mer moderne teknologi. En robot kan sette millioner av små DNA-biter tett i tett på en liten glassbrikke. Pasientens DNA kuttet i biter og fester seg til respektive DNA-biter. Fargen man får frem i et punkt, avhenger av hvilken genvariant personen har av et bestemt gen. Ved hjelp av denne teknologien kan man sjekke enormt mange genvarianter på en gang. (Bilde: Norsk Mikro-matrise-konsortium, microarray.no)

har av akkurat dette genet (se figur 2).

En analyse av arvematerialet gir ikke nødvendigvis informasjon om hvor mye protein som produseres fra genet, og om proteinet virker som det skal. Analysen sier heller ikke alltid noe om hvor syk man blir dersom man skulle rammes av sykdommen.

Arv og miljø

Det er ikke slik at det for alle sykdommer er nok å ha bestemte genvarianter for å få sykdommen. Hvorvidt det å ha en bestemt genvariant fører til utvikling av sykdom eller ikke, vil i de fleste tilfeller avhenge av samspillet med personens andre gener og miljøfaktorer som vi utsettes for hele tiden, helt fra tiden i mors mage.

Alle de store folkesykdommene, som kreft, allergi, hjerte- og karsykdommer,

diabetes og demens, skyldes et komplekst samspill mellom gener og miljøfaktorer. Derfor er det vanskelig å finne genvariantene som øker risikoen for disse sykdommene. Det er også vanskelig å si hvor mye hver enkelt genvariant øker risikoen.

For kreft, for eksempel brystkreft, er det bare omtrent 10 prosent av sykdomstilfellene som i hovedsak skyldes arv. Rundt halvparten av disse skyldes varianter av genene *BRCA1* og *BRCA2*. Den andre halvparten skyldes andre arvelige faktorer. For resten av tilfellene er årsaken mer kompleks.

For å finne sykdomsgener studerer man gjerne store grupper mennesker og sammenligner genvariantene til syke og friske personer. For å si hva som skyldes genetiske faktorer og hva som skyldes miljøfaktorer, er det også nyttig å studere eneggede og toeggede tvillinger.

Kirken på Kypros krever gentesting

På Kypros er én av sju personer bærer av den alvorlige recessive blodsykdommen talassemi. Én av 158 nyfødte forventes å ha sykdommen. På 1960-tallet, da det ble utviklet en ny behandling for pasientene, steg kostnadene til det kypriotiske helsevesenet formidabelt, og man fryktet at helsevesenet ville kollapse. Det ble utviklet et program der par som hadde fått barn med sykdommen, fikk genetisk veiledning i håp om at de skulle unngå å få flere barn. Fra 1977 fikk alle tilbud om fosterdiagnostikk (undersøkelse av foster). Fra 1983 har den gresk-ortodokse kirken på Kypros krevd at alle som ønsker å gifte seg i kirken må teste om de er bærere. Kirkens mål var å unngå ekteskap mellom bærere, eller at paret unnlot å få barn. Dette og flere andre tiltak, blant annet selvolgt abort av rammede fostre, har ført til at det i dag nesten ikke fødes barn med talassemi på Kypros.

Etiske problemstillinger ved gentesting av friske personer

Mulige grunner til å genteste seg

Det er mulig å begynne forebyggende behandling av sykdommen dersom slik behandling finnes.

Det kan være lettere å planlegge livet, for eksempel kan man avgjøre om man skal ha barn eller ikke og ta avgjørelser med hensyn til jobb og utdannelse.

Man får visshet i om man har arvet en bestemt genvariant som disponerer for en bestemt sykdom. Noen vil mene at de får et bedre liv. Dette gjelder (kanskje) særlig de som får påvist at de ikke er disponert for sykdommen.

Resultatet av testen kan i noen tilfeller være viktig for andre familiemedlemmer.

Mulige grunner til å la være å teste seg

Det finnes ingen behandling eller muligheter for å forebygge sykdommen (som ved Huntingtons sykdom).

Det å vite at man er disponert for sykdom kan i seg selv være ødeleggende for den enkeltes livskvalitet.

Testen sier ikke bare noe om den som tester seg, men også at disse genvariantene finnes i familien. Testingen kan medføre at enkelte andre familiemedlemmer som ikke ønsker denne type informasjon, likevel får det. De kan dermed miste muligheten til ikke å vite om de har økt risiko for sykdom.

Det stiller en overfor valg man ikke ønsker, for eksempel fosterdiagnostikk.

Gentesting i dag og fremover

Til nå har vi stort sett hatt gentester for sjeldne, arvelige tilstander der det er en klar sammenheng mellom bestemte genvarianter og sykdom (for eksempel Huntingtons sykdom og cystisk fibrose).

Etter hvert som man finner sammenhengen mellom flere sykdommer og genvarianter, vil vi få flere gentester også for mer vanlige sykdommer. I disse tilfellene vil det være slik at bestemte genvarianter ikke med sikkerhet gir sykdom, men det kan være at de (bare) øker risikoen for sykdom. Det kan også være hundrevis av varianter av ulike gener som gir økt risiko for samme sykdom. Vi må også huske at genvarianter som er vist å øke risikoen for en sykdom, kan ha andre, gunstige effekter som man ikke har oppdaget ennå.

Gentesting av friske personer

For friske personer er det ikke alltid lett å avgjøre om man skal teste seg eller ikke (se boksene over). Dersom man kjenner til at det er arvelig sykdom i familien, kan det være en belastning ikke å vite om man selv er disponert for å få sykdommen. Men det kan også være en belastning å leve med et testresultat som viser at man vil bli syk eller har økt risiko for sykdom. Man kan også være utsatt for press fra familien som ønsker at man skal teste seg. For friske personer skal det være frivillig om man ønsker å genteste seg eller ikke, og i bare helt spesielle tilfeller kan foreldre genteste friske barn.

Genetisk veiledning

Dersom man som frisk vurderer å ta en gentest, skal man ha genetisk veiledning før man eventuelt tar testen. Det er fordi man skal kunne gjøre et valg basert på best mulig informasjon. Dersom man bestemmer seg for å ta testen fordi man ønsker den informasjonen testen gir, skal man også ha genetisk veiledning under testingen og etter at testresultatet er klart.

Under en genetisk veiledning skal helsepersonell som er spesielt kvalifisert til denne typen arbeid, hjelpe personen, og familien om nødvendig, til blant annet å forstå de medisinske fakta, hvordan sykdommen vil utvikle seg, hva som er tilgjengelige behandlingsmuligheter, og risikoen for at andre i familien skal rammes. Det er også viktig at man får hjelp til å nyttiggjøre seg den informasjonen man får.

Les mer på www.bion.no

- Norsk lov
- Mer om sykdommene som er nevnt i temaarket
- Mer om etiske dilemmaer ved gentesting av barn
- Fosterdiagnostikk
- Mutasjoner – endringer i arvestoffet
- Læringsressurser (blant annet rollespill)
- Andre temaark
- Tips til videre lesning

