

# Segmentella DNA-variationer driver genomets evolution

Ger nya infallsvinklar till förståelse av sjukdom och hälsa



**NIKLAS DAHL**, professor, överläkare, avdelningen för klinisk genetik, Akademiska sjukhuset, Uppsala; Uppsala universitet  
niklas.dahl@genpat.uu.se

Obalans i människans arvs massa i form av tex deletioner eller duplikationer av genomiska segment är sedan länge kända orsaker till medfödda sjukdomar men även till cancer. En obalans större än 5 miljoner baspar (Mb) kan identifieras med traditionell kromosomanalys. Aktuell forskning visar dock att obalansen i många fall är betydligt mindre, »submikroskopisk«.

Med ny teknologi kan vi i dag påvisa obalans av submikroskopiska gensegment vid flera olika tillstånd.

Ett av de första exemplen var Charcot-Marie-Tooths neuropati typ 1A (CMT1A), som vanligen orsakas av en duplikation av genen PMP22 på kromosom 17. En deleterad kopia av samma gen resulterar i en annan sjukdom – ärftlig tryckkänslig neuropati (hereditary neuropathy with liability to pressure palsies [HNPP]).

Andra exempel är deletion 22q11-syndromet och Williams-Buerens syndrom, båda associerade med bla kognitiv påverkan, hjärt-kärlmissbildningar och dysmorfa ansiktsdrag.

## Allt fler genomiska sjukdomar

Den växande skaran av sjukdomar som orsakas av gensegment som varierar i kopiaantal benämns »genomiska sjukdomar« [1]. Flera olika mekanismer kan ligga bakom obalansen. När till synes identiska varianter återkommer, som hos patienter med CMT1A, är de relaterade till den lokala arkitekturen i genomet.

Repeterade DNA-element som flankerar gensegment kan medverka till obalansen efter en icke-homolog rekombination mellan kromosomerna (Figur 1 A). Detta kan jämföras med patientunika (icke-återkommande) re-

arrangemang. De senare uppkommer utan tydliga predisponerande sekvens-element, tex efter en icke-homolog reparation av ett dubbelsträngsbrott på kromosomen. Olika patienter kan då visa kliniska likheter om de olika rearrangemangen överlappar och ger snarlika funktionella effekter (Figur 1 B).

Obalanserade rearrangemang uppstår både i köns celler och i somatiska celler [2]. I det senare fallet utgör de en av mekanismerna för uppkomst av cancer. Uppträder förändringarna i köns celler kan de förbli »tysta« i nästa generation, men de kan också ge upphov till en rad kliniska effekter som utvecklingsstörning, missbildningar eller spontan abort [3]. Effekten orsakas av ändrad dos från en eller flera gener, brott på en funktionell gen, en nybildad »fusionsgen« eller ändrad reglering av intilliggande gener.

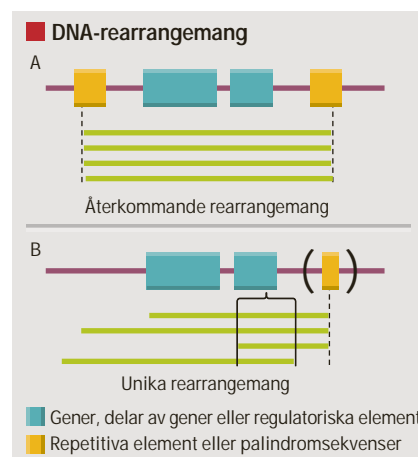
## 5 procent av DNA är kopievariationer

I dag är kopieanalys av submikroskopiska gensegment en viktig del vid vissa primärutredningar, som vid fall av oklar utvecklingsstörning [4].

Genomisk obalans i form av kopievariationer av genomiska segment är vanligare än vad som hittills antagits och omfattar ca 5 procent av människans arvs massa. De segmentella varianterna kan omfatta från 100-talet till 100 000-tals baspar och återfinns i unika kombinationer hos alla individer, oftast utan känd effekt på vår hälsa [5].

Ett klassiskt exempel är kopievariationer av gröna pigmentgener där endast en gen är aktiv trots att vi bär flertalet kopior.

Andra variationer kan ha subtila funktionella effekter inom normalfördelningen: duplikationer av CYP2D6, ett enzym i cytokrom P450-komplexet, medför snabbare metabolism av vissa läkemedel; multipla kopior av genen för amylas ger högre amylaskoncentration i



**Figur 1.** Återkommande och unika rearrangemang i arvs massan hos patienter med »genomiska sjukdomar«. A: Återkommande rearrangemang och kopievariationer i genomet orsakas ofta av flankerande repetitiva sekvenser. Dessa predisponerar för deletioner, duplikationer eller inversioner av ett mellanliggande segment via icke-homolog rekombination. B: Unika rearrangemang kan ha vilken utbredning som helst men kan dela lokalisation för ena brottpunkten på grund av den genomiska arkitekturen. Överlappande segmentella förändringar (klammer) kan ge överlappande effekt och klinisk bild.

saliv med ökad förmåga till nedbrytning av stärkelse.

## Några individer får betala högt pris

Den omfattande kopievariationen av genomiska segment har tillfört ytterligare en dimension för studier av vår arvs-

## Sammanfattat

**Strukturella variationer** i vår arvs massa är långt vanligare än vad som tidigare antagits.

**Genomisk obalans** och genkopievariationer kan orsaka olika sjukdomstillstånd, men obalansen bidrar också till olikheter inom normalpopulationen.

**Varianter** av genomiska segment är sannolikt viktiga för uppkomst av nya gener och för genomets evolution.

massa och för att identifiera sjukdomsassocierade varianter [3, 5]. Nyligen genomförda studier har visat på betydelse av genomiska kopievariationer vid schizofreni, infantil autism, psoriasis och osteoporos.

Vad är då orsaken till denna omfattande variation av gensegment som dessutom visar en högre mutationsfrekvens än förändringar i enstaka baspar? Om effekten hade varit dramatisk, skulle nya varianter snabbt sällats bort eller förblivit sällsynta.

De obalanserade förändringar som belyses av Britt-Marie Anderlid et al i en artikel i veckans nummer av Läkartid-

ningen är extrema exempel i ett ständigt pågående och storskaligt modellerande av vårt genetiska material.

Sannolikt är denna dynamiska process viktig för uppkomsten av nya gener via genduplikationer och omplacering av exoner (exon-shuffling), men också för modifiering av genuttryck.

De obalanserade genkopievariationerna är på så sätt drivande vid evolutionen av arvsmassan, för vilket några individer betalar ett högt pris.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

### REFERENSER

1. Lupski JR, Stankiewicz P. Genomic disorders: Molecular mechanisms for rearrangements and conveyed phenotypes. *PLoS Genet.* 2005;1:e49.
2. Lupski JR. Genomic rearrangements and sporadic disease. *Nat Genet.* 2007;39:S43-7.
3. Wain LV, Armour JAL, Tobin MD. Genomic copy number variation, human health, and disease. *Lancet.* 2009;374:340-50.
4. de Vries BB, Pfundt R, Leisink M, Koolen DA, Vissers LE, Janssen IM, et al. Diagnostic genome profiling in mental retardation. *Am J Hum Genet.* 2005;77:606-16.
5. Conrad DF, Pinto D, Redon R, Feuk L, Gokcumen O, Zhang Y, et al. Origins and functional impact of copy number variation in the human genome. *Nature.* Epub 7 okt 2009.