

## Genetisk variation och genetisk testning vid autismspektrumtillstånd

I den här texten vill vi berätta om hur skillnader, så kallade genetiska varianter (se faktaruta), i våra gener i högsta grad påverkar vem som får autismspektrumtillstånd (AST). Autismspektrumtillstånd är ett samlingsnamn för flera diagnoser, bland annat autism. Med hjälp av genetisk testning går det att hitta genetiska varianter som orsakar autism (se faktaruta) hos cirka en femtedel av alla barn med autism. Enligt amerikanska rekommendationer bör därför alla som får diagnosen autism informeras om möjligheten till genetisk testning (1). Trots denna rekommendation, visar flera amerikanska studier att majoriteten av familjerna inte blir erbjudna genetisk utredning efter att barnet har fått autismsdiagnos. Enligt [svenska rekommendationer](#) är det först och främst barn med autism i kombination med intellektuell funktionsnedsättning, avvikande utseende och/eller medfödda skador som uppstått under fostrets utveckling som ska erbjudas genetisk utredning. Trots det är det endast ett fåtal i Sverige som blir erbjudna genetisk testning enligt den enkätstudie vi genomfört under hösten 2020.

### Vad är autism?

För att få en diagnos inom autism behöver en person visa svårigheter inom socialt samspel och kommunikation samt visa begränsande repetitiva beteenden eller intressen. Diagnosen bygger på en klinisk bedömning som huvudsakligen baseras på objektiva utvärderingar av beteenden samt deras påverkan på funktionsförmåga i vardagen. Det finns idag inget blodprov eller annat typ av prov man kan ta för att avgöra om en individ har autism eller inte. Graden av funktionsnedsättning vid autism varierar mellan individer och kan även skilja sig över tid hos en och samma person.

Något som är vanligt vid autism är att man ofta har samsjuklighet (se faktaruta) med andra neuropsykiatriska diagnoser, som till exempel ADHD, eller med kroppsliga tillstånd som exempelvis epilepsi, problem med mage och tarm och allergi. Sammantaget har närmare 75 procent av alla barn med autism någon annan diagnos (2).

### Varför får man autism?

Forskning visar att genetiska faktorer i hög grad styr om en person kommer att utveckla autism eller inte. Heritabiliteten (se faktaruta) för autism har uppskattats ligga mellan 64 och 91 procent (3,4). När forskare studerade bakomliggande genetiska faktorer hos 149 olika tillstånd var autism det tillstånd som påverkades mest av genetiska faktorer (5).

FAKTARUTA	
<b>Vad betyder?</b>	
<b>Heritabilitet</b>	Den andel av en sjukdom eller tillstånd som förklaras av ärftliga faktorer i förhållande till omgivningsfaktorer.
<b>Omgivningsfaktorer</b>	Olika saker man utsätts för under livet från det att man ligger i magen. Till exempel att man smittats av olika virus, utsätts för luftföroreningar eller levt ett stillasittande liv.
<b>Samsjuklighet</b>	När en person uppfyller diagnostiska kriterier för flera sjukdomar eller tillstånd.
<b>DNA</b>	Vår genetiska kod.
<b>Arvsmassa</b>	Den totala mängden DNA som finns i en cell (kallas även genom).
<b>Gener</b>	Den del av arvsmassan som fungerar som mall för att tillverka proteiner. Människans arvsmassa har ca 22 000 gener.
<b>Genetiska varianter</b>	Genetiska varianter har uppkommit på grund av bitar i DNA till exempel har bytts ut eller fallit bort evolutionen. Genetisk variation är anledningen till att vi har olika ögonfärg, längd och hårfärg. Vissa genetiska varianter kan öka sannolikheten för vissa sjukdomar eller tillstånd medan andra kan skydda.
<b>Genetisk vägledning</b>	Syftet med genetisk vägledning är att man ska förstå varför testning görs, vilka fördelar men också vilka risker som finns med ett genetisk test och vad man kan hitta/inte hitta. Genetisk vägledning ska hjälpa personer att ta ett informerat beslut kring genetisk testning och ge en vad realistisk bild över man kan förvänta sig av testet.

Det finns även ett antal omgivningsfaktorer (se faktaruta) som har visat sig kopplade till en ökad sannolikhet för autism, bland annat sådana man utsätts för under fosterstadiet, vid födseln och tiden kort därefter (6–8). Till exempel så har barn till mammor som behandlats med valproinsyra under graviditeten en ökad sannolikhet för autism. Även barn som är förtidigt födda eller råkat ut för syrebrist under förlossningen har en ökad sannolikhet för autism. Andra faktorer är som ökar sannolikheten är om mamman eller pappans är äldre när de skaffar barn. Viktigt att påpeka är att vacciner inte har kopplats till en ökad sannolikhet för autism i någon studie (7).

### **Hur gör man för att hitta de genetiska faktorer som påverkar att en individ har utvecklat autism?**

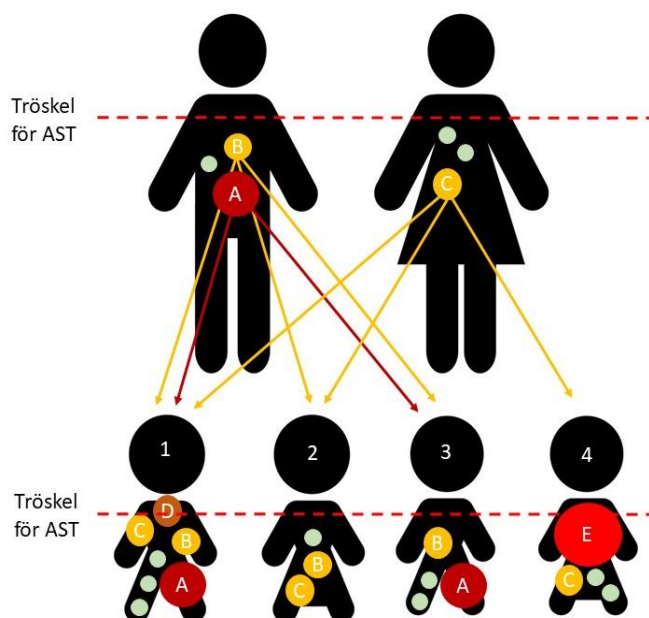
I vårt DNA (se faktaruta) finns det massor med genetiska skillnader mellan olika individer, vilka inom genetiken kallas för genetisk variation. Det finns både sällsynta och vanliga genetiska varianter, vilket har att göra med hur ofta de förekommer hos människor. Sällsynta varianter kallar man de som finns hos mindre än en procent av alla människor. Forskning har visat att både vanliga och sällsynta genetiska varianter bidrar till sannolikheten att utveckla autism. Sällsynta varianter har oftast en större individuell påverkan på sannolikheten att utveckla autism än vad de vanliga varianterna har. Det finns många olika metoder för att hitta varianterna i arvsmassan, vilka på olika sätt undersöker eller läser av arvsmassan. Med vissa metoder hittar man stora strukturella förändringar och med andra hittar man små förändringar. På grund av att autism kan orsakas av många olika typer av förändringar får man bäst resultat om man kombinerar olika metoder eller använder helgenomsekvensering. Denna metod kartlägger alla typer av varianter i arvsmassan på en och samma gång.

Genetisk variation är grunden till evolution och anledningen till att vi ser olika ut och har olika egenskaper. Men genetisk variation kan också leda till att vissa individer har en ökad sannolikhet för vissa sjukdomar eller tillstånd. Oftast finns de genetiska förändringar som bidrar till att en individ har en ökad sannolikhet för en sjukdom eller ett tillstånd i delar av arvsmassan som kallas för gener (se faktaruta). Gener fungerar som mall för att tillverka proteiner. Det är proteinerna som bygger vår upp vår kropp och som även är viktiga byggstenar i hormoner, enzymer och viktiga delar i immunförsvaret. En genetisk förändring kan orsaka att proteinet som bildas får försämrad funktion eller i vissa fall inte bildas alls. Många gener som kan orsaka autism har visat sig ha en funktion i den växande hjärnan, speciellt i bildandet av nervceller och i kommunikationen mellan nervceller.

### **Varför får inte alla i en familj autism om genetiska faktorer påverkar i så hög grad?**

Vi vet alltså genom forskning att både genetiska och omgivningsfaktorer kan påverka. Vi vet också att det krävs en viss mängd av dessa faktorer för att en person ska utveckla autism. Detta kan illustreras som hos familjen i figuren nedan, där den röda streckade linjen symboliserar var gränsen ligger för att en person ska utveckla autism. När en person väl utvecklat autism kommer hen i de flesta fall ha kvar sin diagnos livet ut.

Vad som är tydligt med familjen i figur 1 är att ett tillstånd i sig (i detta fallet autism) inte behöver ärvas från förälder till barn på det sätt som många troligtvis tänker att det borde göra för att det ska vara ärftligt. Det barnen ärver är en genetisk sårbarhet för att utveckla autism. I vissa fall kan genetisk sårbarhet komma från nya (de novo) genetiska varianter som inte finns hos föräldrar utan uppstår i deras könsceller eller under fosterstadiet (illustreras av E hos barn 4 i figur 1). Forskning har visat att vissa av dessa varianter ger en hög sannolikhet för att barnet kommer att utveckla autism och man hittar oftare dessa varianter hos barn med autism än hos syskon utan autism.



**Figur 1.** Hos familjen i figuren har båda föräldrarna genetiska faktorer (A och B hos pappan och C hos mamma) och omgivningsfaktorer (ljusgröna prickar) som bidrar till sannolikheten för att utveckla autism. De är sammanlagt dock inte tillräckligt många för att den streckade linjen (tröskel för autism) ska nås och därmed har ingen av föräldrarna utvecklat autism. Barn 1 har ärvt en genetisk variant med stor påverkan (A) och en med liten påverkan (B) från sin pappa, en genetisk variant med liten påverkan (C) från sin mamma samt fått en ny variant med liten påverkan (D). Tillsammans med ett antal omgivningsfaktorer som barnet utsatts för gör det att barn 1 når den streckade linjen och utvecklar autism. Barn 2 och 3 har även de ärvt genetiska varianter av sina föräldrar (B och C) och utsatts för omgivningsfaktorer, dock inte tillräckligt många för att de barnen ska nå den streckade linjen och utveckla autism. Barn 4 har enbart ärvt en genetisk variant med liten påverkan (C) från sin mamma samt fått en ny (de novo) variant med stor påverkan, som kan ha skett i mammans eller pappans könsceller eller under fosterstadiet (E). Tillsammans med ett antal omgivningsfaktorer som barnet utsatts för gör det att även barn 4 når den streckade linjen och utvecklar autism. Figuren är inspirerad av (9).

### Vad är en genetisk utredning?

Inom vården görs genetiska utredningar av många olika anledningar, varav autism i dagsläget utgör en mindre del. Det som oftast brukar ingå i en genetisk utredning är kartläggning familjen/släkten, genetisk vägledning (se faktaruta) och genetisk testning. Viktigt att ha med sig inför genetisk testning är att den inte kan göras ogjord och att det kan komma att innebära att en hel familj eller släkt berörs av resultatet. I det fall barnet är under 15 år är det föräldrarna som lämnar samtycke till genetisk testning.

Den typ av genetisk testning som görs vid en genetisk utredning inom vården skiljer sig från den genetiska testning som görs inom forskning. En genetisk utredning är till för individen och dennes familjemedlemmar med syfte att identifiera eller utesluta en genetisk orsak till ett tillstånd eller sjukdom. Forskning sker oftast på gruppnivå och där individuella resultat sällan informeras till studiedeltagarna annat än i undantagsfall.

### Genetisk utredning vid autism sker efter en klinisk autismdiagnos

Just på grund av att det finns en så stark genetisk komponent vid autism kan man med hjälp av ett genetiskt test hitta den eller de genetiska varianter som bidragit till att en person utvecklat autism hos ungefär en femtedel av alla barn med autism. Det finns flera olika metoder som kan användas vid genetisk testning och vilken metod som används beror på vilken typ av variant man letar efter. Om man gör ett genetiskt test enbart hos barn som har andra svårigheter eller kliniska fynd utöver autism, som till exempel intellektuell funktionsnedsättning eller avvikande utseende, hittas en förklaring hos ungefär 38 procent med dagens metoder. Om man gör ett genetiskt test endast hos barn med enbart autism och genomsnittlig till hög begåvning hittas en förklaring hos omkring 6 procent (10). Ett negativt fynd, det vill säga i de fall man inte hittar en genetisk variant, utesluter per automatik inte en bakomliggande genetisk orsak till att en person utvecklat autism. Men med de metoder som används idag inom sjukvården så har man inte möjlighet att hitta dem. Detta beror på att genetiken bakom autism är väldigt komplex, vilket illustrerades i figur 1. Det är därför viktigt att man får genetisk vägledning i samband med att man får resultatet, både vid ett positivt och negativt resultat.

## **Positiva och negativa aspekter av genetisk utredning vid autism**

Det som framförallt motiverar genetisk testning hos barn med autism är att diagnosen överlappar med ett antal olika genetiska syndrom (11), där ett genetiskt test kan vara till hjälp för att ställa rätt diagnos, ge rätt behandling och individanpassade insatser. Utöver det vittnar många familjer om att en genetisk diagnos är till hjälp för att komma i kontakt med andra familjer med liknande genetiska syndrom tack vare de många intresseorganisationer som finns. I och med att autism kan se så olika ut finns det enligt många föräldrar ett värde i att kunna identifiera sig med de som har samma bakomliggande syndrom, vilka ofta medför en rad andra svårigheter utöver autism.

Vid vissa av de syndrom som har överlappande symtom med autism finns bland annat en förhöjd risk att utveckla diabetes, cancer eller andra tillstånd och personer med dessa syndrom får gå på kontroller som de annars inte skulle få. Detta kan både vara till hjälp för individen själv men även för släktingar som potentiellt bär på samma variant eller varianter. Att veta att man bär en variant som orsakar ett syndrom ger även möjligheten till familjeplanering. För vissa kan vetenskapen göra att man kan förbereda sig och planera för framtiden och för andra ger det möjlighet att fundera på om man vill skaffa (fler) barn. Det är viktigt att veta att samma variant kan ge olika svår sjukdom eller tillstånd vid vissa syndrom, till och med inom samma familj. Detta kan man oftast inte veta i förväg.

När man frågade föräldrar, vars barn genomgått genetisk testning för autism, var förklaring till varför barnet fått autism just en av anledningarna till att majoriteten var nöjda eller mycket nöjda med att ha gjort en genetisk utredningen. Andra skäl som angavs var att det bidrog till kunskap, spelade en roll i familjeplanering, hjälpte avseende behandlingsplan för barnet, gav en förbättrad förståelse för barnens styrkor och svagheter samt var till hjälp för att förklara för andra att barnets beteende berodde på ett medicinskt tillstånd (12). Men förklaringen kan även utebli i det fall man inte hittar någon genetisk variant som förklarar barnets autism, vilket ledde till missnöje hos en tredjedel av föräldrarna. Andra anledningar som angavs var att förhoppningar föräldrarna hade kring att en genetisk utredning skulle leda till ny behandling som förbättrade barnets tillstånd, att det skulle ske en förändring i familjens vardagssituation eller bidra med information, inte uppfylldes. Med genetisk vägledning ökar andelen nöjda föräldrar på grund av att man får en realistisk bild över vad en genetisk utredning vid autism kan leda till.

Som vi nämnt i texten så är familjeplanering en aspekt av genetisk testning, vilket många föräldrar ser som något positivt. Vi tycker dock att det är viktigt att lyfta att det finns en oro bland vissa att genetisk testning kan leda till att embryon och foster med genetiska varianter som kan orsaka autism väljs bort (13). Denna oro är inte ogrundad. Till exempel har antalet barn som föds med Downs syndrom minskat kraftigt i Sverige sedan en ny metod för genetisk fosterdiagnostik introducerades för några år sedan, även om det inte var syftet. Även om majoriteten av alla som föds med autism inte har en enda ensam bakomliggande genetisk orsak så kommer man ändå hos en betydande andel att kunna hitta en genetisk orsak. Därför är det viktigt att det alltid finns en pågående etisk diskussion när nya metoder införs i vården. Det är också viktigt att blivande föräldrar får genetisk vägledning och inte påverkas att fatta beslut åt det ena eller det andra hållet. Samhället behöver neurologisk mångfald och kunskapen om autism måste bli större i samhället så att blivande föräldrar inte fattar beslut utifrån en stereotyp bild av vad autism innebär. Men samhället behöver också bli mycket bättre på att ta hand om de som lever med autism och även deras nära anhöriga.

## **Vad tror vi att genetisk testning kan leda till i framtiden?**

Förutsatt att genetisk testning vid autism används på rätt sätt tror vi att det i framtiden skulle kunna leda till en förbättrad livssituation för många med autism och deras familjer. Med den kunskapsutveckling som sker kan det till exempel vara möjligt att hitta individer med autism som har en ökad risk för en specifik samsjuklighet. Om dessa tillstånd eller sjukdomar kunde förebyggas skulle det göra livet

enklare för många med autism. Vår egen forskning har även visat att genetiska faktorer kan påverka hur bra vissa specifika insatser vid autism fungerar (14) vilket i framtiden skulle kunna innebära att man kan använda genetisk information för att skraddarsy insatser.

### **Vilka är vi som skrivit den här texten?**

Kristiina Tammimies är medicine doktor i cell- och molekylärbiologi samt forskningsgruppsledare på Center of Neurodevelopmental Disorders at Karolinska Institutet (KIND). Kristiinans forskning fokuserar på att förstå hur genetisk variation bidrar till autism och andra neuropsykiatriska tillstånd.

Anna Hellquist är medicine doktor i cell- och molekylärbiologi samt forskningssamordnare på KIND. Anna har arbetat som genetisk vägledare på Klinisk genetik på Karolinska Universitetssjukhuset, främst med genetiska utredningar inom ärftlig cancer.

Mer om den forskning som görs av Kristiinans grupp samt på KIND hittar du här:

<https://ki.se/en/kbh/tammimies-lab>

<https://ki.se/kind/center-of-neurodevelopmental-disorders-at-karolinska-institutet-kind>

Om du har frågor kring texten är du välkommen att kontakta oss på:

Kristiina.tammimies@ki.se

Anna.hellquist@ki.se

## Referenser

1. Schaefer GB, Mendelsohn NJ, Professional Practice and Guidelines Committee. Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* maj 2013;15(5):399–407.
2. Sharma SR, Gonda X, Tarazi FI. Autism Spectrum Disorder: Classification, diagnosis and therapy. *Pharmacol Ther.* 2018;190:91–104.
3. Tick B, Bolton P, Happé F, Rutter M, Rijdsdijk F. Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. *J Child Psychol Psychiatry.* maj 2016;57(5):585–95.
4. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Hultman C, Larsson H, Reichenberg A. The Heritability of Autism Spectrum Disorder. *JAMA.* 26 2017;318(12):1182–4.
5. Wang K, Gaitsch H, Poon H, Cox NJ, Rzhetsky A. Classification of common human diseases derived from shared genetic and environmental determinants. *Nat Genet.* september 2017;49(9):1319–25.
6. Lord C, Brugha TS, Charman T, Cusack J, Dumas G, Frazier T, m.fl. Autism spectrum disorder. *Nat Rev Dis Primer.* januari 2020;6(1):5.
7. Carlsson T, Molander F, Taylor MJ, Jonsson U, Bölte S. Early environmental risk factors for neurodevelopmental disorders – a systematic review of twin and sibling studies. *Dev Psychopathol.* 24 juli 2020;1–48.
8. Bölte S, Girdler S, Marschik PB. The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder. *Cell Mol Life Sci CMLS.* april 2019;76(7):1275–97.
9. Hoang N, Cytrynbaum C, Scherer SW. Communicating complex genomic information: A counselling approach derived from research experience with Autism Spectrum Disorder. *Patient Educ Couns.* februari 2018;101(2):352–61.
10. Tammimies K, Marshall CR, Walker S, Kaur G, Thiruvahindrapuram B, Lionel AC, m.fl. Molecular Diagnostic Yield of Chromosomal Microarray Analysis and Whole-Exome Sequencing in Children With Autism Spectrum Disorder. *JAMA.* 01 september 2015;314(9):895–903.
11. Elsabbagh M. Linking risk factors and outcomes in autism spectrum disorder: is there evidence for resilience? *BMJ.* 28 januari 2020;16880.
12. Zhao S, Chen W-J, Dhar SU, Eble TN, Kwok O-M, Chen L-S. Genetic Testing Experiences Among Parents of Children with Autism Spectrum Disorder in the United States. *J Autism Dev Disord.* december 2019;49(12):4821–33.
13. Walsh P, Elsabbagh M, Bolton P, Singh I. In search of biomarkers for autism: scientific, social and ethical challenges. *Nat Rev Neurosci.* 20 2011;12(10):603–12.
14. Li D, Choque-Olsson N, Jiao H, Norgren N, Jonsson U, Bölte S, m.fl. The influence of common polygenic risk and gene sets on social skills group training response in autism spectrum disorder. *Npj Genomic Med.* december 2020;5(1):45.