

# Diagnostisk eksomsekvensering – norske erfaringer

**BAKGRUNN** Ny teknologi for DNA-sekvensering er i ferd med å revolusjonere medisinsk diagnostikk. Ved bruk av eksomsekvensering er det nå mulig å sekvensere alle menneskets gener parallelt. Metoden har vært benyttet mye til forskning de siste årene og har nå også inntatt diagnostikken. Målet med denne studien var å systematisere de første erfaringene med diagnostisk bruk av eksomsekvensering i Norge.

**MATERIALE OG METODE** Dette er en retrospektiv observasjonsstudie av alle eksomsekvenseringsresultater fra Seksjon for medisinsk genetikk ved Sykehuset Telemark i perioden desember 2012 til oktober 2014. Dette omfatter 125 personer fra 46 ulike slekter. Majoriteten av de undersøkte slektene var under utredning for et syndrom ( $n = 35$ , 76 %) eller en nevrologisk sykdom ( $n = 9$ , 20 %).

**RESULTATER** Det ble ved eksomsekvensering påvist patogene sekvensvarianter hos 15 av 46 probander. I tillegg fikk 12 probander påvist varianter av ukjent betydning. Av 100 pasienter som anga ønsker for tilbakeføring av eventuelle utilsiktede funn, svarte seks at de ikke ønsket slik informasjon. Det ble ikke gjort utilsiktede funn, men det ble heller ikke aktivt søkt etter slike sekvensvarianter.

**FORTOLKNING** Eksomsekvensering kan gi flere pasienter med syndromer eller nevrologisk sykdom en årsaksdiagnose, og de kan få diagnosen tidligere. Pasientene i denne studien er imidlertid betydelig selektert, resultatene må derfor tolkes med forsiktighet.

Ny teknologi fører nå til banebrytende endringer i genetisk diagnostikk. Den nye DNA-sekvenseringsteknologien, omtalt som blant annet dypsekvensering, høykapasitetssekvensering og storskala DNA-sekvensering, brukes til å bestemme rekkefølgen av byggesteinene (nukleotidene) i DNA. Metoden gjør det mulig å sekvensere hele det menneskelige arvematerialet, helgenomsekvensering, men dette er av praktiske årsaker foreløpig lite utbredt.

De fleste kjente sekvensvarianter som forårsaker monogene sykdommer eller tilstander, finnes i genesens kodende områder, eksone (1). Derfor sekvenseres som oftest kun disse områdene, som til sammen utgjør 1–2 % av genomet. Dette omtales følgerlig som eksomsekvensering. Siden helgenom- og eksomsekvensering har mange likheter, brukes til tider uttrykket genomsekvensering som en samlebetegnelse for disse.

Sammenliknet med tradisjonell DNA-sekvensering (Sanger-sekvensering) er eksomsekvensering mye mer effektivt. At det nå er mulig å sekvensere alle menneskets omtrent 20 000 gener parallelt, medfører en endring i teststrategien som er omtalt som en diagnostisk revolusjon (2).

Hittil har grundige kliniske undersøkelser dannet grunnlag for utvelgelse og påfølgende Sanger-sekvensering av ett og ett gen. Dersom det ikke ble gjort funn, måtte man gå tilbake og gjøre en ny gjennomgang av kliniske data eller supplerende undersøkelser for å finne andre aktuelle gener å sekven-

sere. Dette var både tid- og ressurskrevende. Fordi eksomsekvensering gjør det mulig å undersøke alle gener parallelt, kan testingen nå gjøres uten å velge ut noen gener.

Ved mistanke om en recessiv tilstand eller nyoppståtte mutasjoner (de novo-mutasjoner) er det fordelaktig å undersøke både den affiserte probanden og dennes friske foreldre. Dette omtales som triosekvensering og benyttes ofte ved syndromutredning, utviklingshemning og nevrologisk sykdom (3, 4).

Når alle genene sekvenseres parallelt, kan det bli gjort utilsiktede funn som ikke har med indikasjonen for undersøkelsen å gjøre. Disse kan ha prediktiv verdi – for eksempel kan det bli påvist en sekvensvariant som gir høy kreftrisiko hos en pasient som i utgangspunktet ble undersøkt for en nevrologisk sykdom. Dette er regulert i bioteknologiloven, og det kreves skriftlig samtykke og genetisk veiledning av pasienten ved prediktive undersøkelser (5). I tillegg må institusjonen være godkjent av Helsedirektoratet for å utføre slik testing.

Rapporten *Persontilpasset medisin i helsetjenesten* ble i 2014 utarbeidet av de regionale helseforetakene på oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet (6). Den anbefaler at diagnostikken av pasienter med sjeldne arvelige enkeltgensykdommer utvides med eksom- og helgenomsekvensering, og at nytteverdien av disse resultatene for pasientene bør evalueres. Det finnes også et norsk forslag til veileder for bruk av genomsekvensering beregnet på klinikere, forskere og regionale etiske komi-

**Øystein L. Holla**  
oholla@sthf.no  
**Øyvind L. Busk**  
**Kristian Tveten**  
**Hilde T. Hilmarssen**  
**Linda Strand**  
**Helle Høyer**  
**Anette Bakken**  
**Camilla F. Skjelbred**  
**Geir J. Braathen**  
Seksjon for medisinsk genetikk  
Avdeling for laboratoriemedisin  
Sykehuset Telemark

> Se lederartikkel side 1812

Appendiks på [www.tidsskriftet.no/hollaappendiks](http://www.tidsskriftet.no/hollaappendiks)

 Engelsk oversettelse på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

## HOVEDBUDSKAP

**Ny teknologi for DNA-sekvensering gjør det mulig å studere alle menneskets gener samtidig i én analyse**

**Metoden ble i denne observasjonsstudien benyttet på pasienter med antatt arvelig syndrom eller nevrologisk sykdom som hadde vært under utredning i flere år**

**En tredel av pasientene fikk en årsaksdiagnose**

**Tabell 1** Oversikt over undersøkte personer

<b>Undersøkte personer</b>	<b>125</b>
<b>Probander (slekter)</b>	<b>46</b>
Slekter med 1 undersøkt person	6
Slekter med 2 undersøkte personer	5
Slekter med 3 undersøkte personer	31
Slekter med 4 undersøkte personer	4
<b>Probander med sannsynlige og sikre patogene funn</b>	<b>15</b>
Nyoppståtte	7
Nedarvede	8
<b>Probander med funn av ukjent betydning</b>	<b>12</b>
Kun nyoppståtte	5
Nyoppståtte og nedarvede	2
Kun nedarvede	5
<b>Samtykkeskjema med angitt ønske om tilbakeføring av utilsiktede funn</b>	<b>100</b>
Kun om indikasjon for undersøkelsen	6
Også utilsiktede funn for sykdommer som kan behandles	38
Alle utilsiktede funn	56

teer (7). Videre retningslinjer utarbeides nå av tverrfaglige arbeidsgrupper initiert av Den norske legeförening, ved Norsk forening for medisinsk genetik og Norsk selskap for humangenetik.

Eksomsekvensering er blitt benyttet i forskning på norske materialer til blant annet påvisning av et nytt sykdoms-gen for kronisk diaré (8) og til kartlegging av genetiske årsaker til ikke-insulinavhengig diabetes hos barn og unge voksne (9). Derimot finnes det ingen norske rapporter om diagnostisk bruk av denne teknologien. Formålet med denne studien var derfor å systematisere de første erfaringene med bruk av eksomsekvensering i genetisk diagnostikk i Norge og vurdere om eksomsekvenseringen har fungert etter intensjonen.

### Materiale og metode

Dette er en retrospektiv observasjonsstudie som inkluderer alle diagnostiske eksomsekvenseringsanalyser hvor det ikke ble benyttet genlister for spesifikke sykdommer til å begrense hvilke gener som ble undersøkt. Resultatene ble svart ut fra Seksjon for medisinsk genetik ved Sykehuset Telemark fra oppstart av analysen i desember 2012 til oktober 2014. Spesialist i medisinsk gene-

tikk vurderte det som sannsynlig at pasientene hadde en sjelden monogen tilstand, men årsaken til denne var ikke blitt påvist ved andre undersøkelser.

Det ble gjort triosekvensering, som innebærer at også uaffiserte personer ble undersøkt. Materialet inkluderer ikke prenatal diagnostikk eller undersøkelser av avdøde personer. Studien er godkjent av Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste/personvernombudet som kvalitetssikring, og vi anså det ikke som nødvendig å legge den frem for regional etisk komité for medisinsk forskning.

Alle de undersøkte fikk genetisk veiledning før og etter eksomsekvenseringen og samtykket til undersøkelsen. Ved Sykehuset Telemark benyttes et samtykkeskjema med tre valg for tilbakeføring av eventuelle utilsiktede funn (se [www.tidsskriftet.no/hollaappendiks](http://www.tidsskriftet.no/hollaappendiks)).

DNA ble ekstrahert fra blod, og prøvene ble opparbeidet med TruSeq Exome Enrichment Kit eller Nextera Rapid Capture Exome Kit (Illumina, San Diego, CA) før sekvensering på en HiScanSQ (Illumina). For hver prøve ble det påvist i gjennomsnitt 57 000 sekvensvarianter, hvorav én eller to antas å forårsake pasientens sykdom/tilstand. Se-

kvensvarianter med høy frekvens ble filtrert bort, siden sykdommene det ble undersøkt for er sjeldne.

Som utgangspunkt ble det benyttet en alternativ allelfrekvens på 0,01 for recessiv arvegang og en frekvens på 0,001 for dominant arvegang. Internasjonale databaser med sekvensvarianter ble brukt til dette, men siden den norske populasjonen har særegne normalvarianter, ble det også benyttet en egenutviklet database med norsk variasjon. Sekvensvarianter som er synonyme (endrer ikke aminosyre), introniske (utenfor spleise-regioner) eller i utranslaterte regioner (UTR) ble fjernet. I tillegg ble det satt krav til teknisk kvalitet. Gener og varianter som gjensto etter filtrering, ble deretter manuelt vurdert opp mot tilgjengelige kliniske opplysninger for å vurdere kausalitet. De mest sentrale databasene i dette arbeidet var Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), Human Gene Mutation Database (HGMD) og Medline/PubMed.

Sekvensvariantene ble klassifisert i fem klasser – klasse 5: Sikker patogen, klasse 4: Sannsynlig patogen, klasse 3: Ukjent betydning, klasse 2: Sannsynlig nøytral, klasse 1: Sikker nøytral. Gjenstående sekvensvarianter i gener som ikke hadde assosiasjon med pasientens fenotype, ble ikke videre vurdert. Sentrale aspekter ved klassifiseringen av sekvensvarianter finnes i retningslinjer fra Association for Clinical Genetic Science (10) og American College of Medical Genetics and Genomics (11).

Kun varianter i klasse 4 og klasse 5 ble rapportert til pasienten, og alle disse ble verifisert med Sanger-sekvensering av alle tilgjengelige familiemedlemmer. Flere detaljer om laboratoriemetoder og tolking av sekvensvarianter er beskrevet tidligere (12, 13). Eksomsekvenseringsmetoden med tilhørende bioinformatikk og tolking av sekvensvarianter er validert og akkreditert i henhold til ISO15189.

### Resultater

Materialet omfatter 46 ulike slekter (probander) med testing av 125 personer (tab 1). De fleste slektene ( $n = 31$ ) besto av trioer med friske biologiske foreldre og affisert barn. Alle var bosatt på Sør- og Østlandet, med unntak av tre personer. Halvparten av probandene ( $n = 23$ ) var bosatt i Telemark. Gjennomsnittsalder ved rekvirering av genetisk diagnostikk var 16 år for probandene, og 16 av disse var under fem år.

Median dekning av sekvenserte eksoner  $\pm 2$  basepar var 79 ganger. 88% av dette området ble sekvensert  $> 20$  ganger og 83% ble sekvensert  $> 30$  ganger. I de 31 undersøkte trioene ble det hos probanden påvist 0–8 (middelverdi 2,1) sjeldne kodende nyoppståtte varianter. I gjennomsnitt var sekvensvarianter i 60 gener forenlige med

**Tabell 2** Sekvensvarianter som er blitt svart ut som patogene

Kategori	Mutert gen	Nyoppstått (de novo) sekvens-variant	Genetisk diagnose
Neurologisk sykdom	<i>ACTG2</i>	–	Visceral myopati
	<i>DARS2</i>	–	Leukoencefalopati
	<i>RYR1</i>	–	Myopati/«central core disease», malign hypertermifølsomhet
	<i>SBF1</i>	–	Charcot-Marie-Tooths sykdom
	<i>TTPA</i>	–	Ataksi med vitamin E-mangel
	<i>ACTB</i>	Ja	Baraitser-Winters syndrom
	<i>ARID1B</i>	Ja	Coffin-Siris' syndrom
Syndromutredning	<i>EPG5</i>	–	Vicis syndrom
	<i>GRIN2A</i>	Ja	Epileptisk encefalopati
	<i>MED13L</i>	Ja	Utviklingshemning
	<i>NSD1</i>	Ja	Sotos' syndrom
	<i>NSD1</i>	Ja	Sotos' syndrom
	<i>PTEN</i>	Ja	Cowdens syndrom/ <i>PTEN</i> -hamartomtumorsyndrom
	<i>RECQL4</i>	–	Rothmund-Thomsons syndrom
	<i>SPG11</i>	–	Spastisk paraparese, kompleks type

dominant arvegangsmodell, og varianter i 31 gener var forenlige med recessiv arvegangsmodell.

Pasientene var under utredning for et syndrom (n = 35), neurologisk sykdom (n = 9), hematologiske og immunologiske tilstander (n = 1) eller endokrine tilstander (n = 1). Typiske symptomer og tegn for pasientene i syndromkategorien var utviklingshemning, dysmorfe trekk og forsinket psykomotorisk utvikling. Pasientene med neurologisk sykdom hadde også et vidt spekter av symptomer og tegn, blant annet ataksi, taleproblemer, intestinal pseudoobstruksjon og pareser.

Probandene var tidligere blitt grundig utredet med blant annet røntgenologisk bildediagnostikk, biokjemiske analyser og kliniske undersøkelser. I tillegg var de blitt undersøkt med molekylærgenetiske metoder, som komparativ genomhybridisering (aCHG, n = 45), G-båndkaryotyping (n = 41), multipleks liggeringsavhengig probeamplifisering (MLPA, n = 32) og Sanger-sekvensering av ett eller flere enkeltgener (n = 18), uten at det var gjort sikre patogene funn. Dette er minimumstall, siden flere pasienter kan være undersøkt i regi av andre sykehus uten vår kjennskap.

Ved eksomsekvensering ble det påvist sekvensvarianter som antas å forårsake pasientens tilstand i 15 av 46 slekter (33%) (tab 2). I to av slektene ble det påvist en nedarvet dominant sykdom, malign hypertermifølsomhet og vis-

ceral myopati (12). Begge kan få alvorlige konsekvenser, som kan forebygges. Det ble påvist seks recessive tilstander der den affiserte hadde arvet ett mutert allel fra hver av foreldrene. Sju funn var nyoppståtte heterozygote mutasjoner. Alle disse ble påvist hos pasienter som var under utredning for et syndrom. Da den genetiske diagnosen ble stilt, hadde halvparten av pasientene vært under utredning i mer enn fem år, gjennomsnittet var ti år.

Hos 12 probander uten sikker genetisk diagnose ble det påvist varianter av ukjent betydning (variant of unknown significance, VUS). Sju av disse hadde nyoppståtte heterozygote varianter, hvorav to også hadde nedarvede varianter. Hos fem av probandene ble det påvist kun nedarvede varianter av ukjent betydning.

Det ble ikke gjort utilsiktede funn hos noen av de 125 deltakerne i denne studien. 100 av de undersøkte oppga skriftlig hvorvidt de ønsket tilbakemelding om eventuelle utilsiktede funn. Over halvparten (n = 56) ønsket å motta informasjon om alle utilsiktede funn som kunne ha betydning for deres helse. 38 personer ønsket å få vite om eventuelle utilsiktede funn kun hvis de gjaldt tilstander som kan behandles eller forebygges, mens seks personer bare ville ha informasjon om de resultatene som undersøkelsen var ment å besvare.

## Diskusjon

Dette er den første rapporten om bruk av eksomsekvensering i medisinsk diagnostikk i Norge. Det var antatt at majoriteten av pasientene hadde et sjeldent syndrom, og de hadde gjennomgått en rekke utredninger på forhånd, uten at eksakt diagnose var stilt. Materialet i denne studien består av personer som er henviset til genetisk utredning. Det er dermed betydelig selektert og inkluderer et bredt spekter av fenotyper. Resultatene må derfor tolkes med forsiktighet. Det ble ved eksomsekvensering påvist en antatt patogen sekvensvariant hos 15 av 46 probander. Denne andelen samsvarer med resultater fra utenlandske studier (14). Hos ni pasienter med neurologisk sykdom ble det gjort fem funn. Høyere andel hos undersøkte med neurologiske symptomer er omtalt av andre (15, 16).

Eksomsekvensering bidrar til å gi pasienter med en genetisk sykdom en spesifikk diagnose. Dette kan identifisere risikofaktorer som bør unngås eller gjøre behandling mulig (17). Prognosen kan vurderes, og for eventuelle fremtidige svangerskap kan gjentakelsesrisikoen anslås. Dersom den patogene sekvensvarianten er kjent ved alvorlige tilstander, åpner det muligheten for prenatal genetisk diagnostikk.

En spesifikk genetisk diagnose kan brukes som grunnlag for videre oppfølging. Dette gjelder også for symptomer og følgesykdom-

mer som pasienten ennå ikke har, men har økt risiko for å få i fremtiden. Mange av følgesykdommene er ikke åpenbare. Eksempelvis bør pasienter med *ARID1B*-mutasjoner følges opp av tannhelsetjenesten fra tre års alder på grunn av spiseproblemer kombinert med tannutviklingsforstyrrelser (18).

De fleste pasientene var allerede før sekvenseringen grundig utredet gjennom flere år og vurdert av spesialister i inn- og utland. Som nevnt tidligere hadde halvparten vært under utredning i mer enn fem år da den genetiske diagnosen ble stilt, og gjennomsnittet var hele ti år. Det bør derfor vurderes om det er hensiktsmessig å gjøre eksomsekvensering tidligere i den diagnostiske prosessen for enkelte pasientgrupper. Dette kan gi dem en diagnose raskere og muligens spare dem for invasive undersøkelser, feilbehandling og bekymringer.

For å redusere antall falskt positive resultater ved eksomsekvenseringen ble alle patogene varianter (klasse 4 og klasse 5) verifisert med Sanger-sekvensering. Falskt negative resultater kan forekomme ved eksomsekvensering, ettersom deler av sekvensen kan ha dårlig teknisk kvalitet (dekning). Varianter kan dermed unnsnippe deteksjon. Dersom det er sterk mistanke om at pasientens tilstand skyldes en patogen sekvensvariant i et meget begrenset genetisk område, for eksempel ett enkelt gen, kan derfor Sanger-sekvensering eller målrettet dypsekvensering være bedre egnet enn eksomsekvensering. Imidlertid viser beregninger at sannsynligheten for å oppdage eventuelle patogene punktmutasjoner eller små insersjoner/delesjoner ved eksomsekvensering er 93 % dersom gjennomsnittstetningen er over 100 ganger (15). Eksomsekvensering er, som Sanger-sekvensering, ikke velegnet til å oppdage større insersjoner/delesjoner eller ekspansjoner.

Kunnskapen om genenes funksjon og deres rolle i sykdomsutvikling øker stadig. Hele fem av de 14 genene hvor det ble gjort funn i denne studien, ble først koblet til den aktuelle sykdommen/tilstanden i 2012. Det betyr at dersom analysen var blitt utført før den tid, ville disse sannsynligvis ikke blitt tolket som patogene. Det er derfor grunn til å tro at variantene som i dag er av ukjent betydning, vil kunne bli tolket som patogene i fremtiden.

Tolking av sekvenseringsdata krever kunnskap om både våtlabmetode, bioinformatikk, molekylærgenetikk og klinisk genetikk – og ikke minst den aktuelle pasientens symptomer og slektens sykehistorie. Flesteparten av sekvensvariantene kan antas å være benigne på bakgrunn av høy frekvens i normalpopulasjoner eller fordi de ikke endrer proteinets aminosyresekvens. Noen varianter krever

imidlertid grundig manuell vurdering. Tverrfaglig samarbeid er viktig for å kunne fastslå hvordan genetiske funn stemmer overens med kliniske symptomer.

Kliniske opplysninger er en nøkkelfaktor for å oppnå gode resultater. Dersom disse er mangelfulle, kan resultatet fra eksomsekvenseringen likevel gi hint om hva som bør undersøkes nærmere klinisk. Selv i tilfeller hvor det i ettertid viser seg å være god overensstemmelse mellom kliniske opplysninger og den endelige diagnosen, ser vi ofte at riktig diagnose likevel ikke blir stilt før resultatene av eksomsekvenseringen foreligger. En ny klinisk vurdering av pasienten kan føre til at diagnosen bekreftes eller avkreftes, siden det kan være enklere å påvise eller utelukke relevante symptomer når man vet spesifikt hva det skal letes etter.

Det ble ikke gjort utilsiktede funn i denne studien. Det ble imidlertid heller ikke aktivt søkt etter slike sekvensvarianter, siden dette krever ekstra ressurser og det ikke finnes norske retningslinjer som anbefaler dette. I studier hvor det letes aktivt, blir det gjort sekundære funn i opp mot 5 % av pasientene, avhengig av hvor mange gener som blir undersøkt (16). Bare seks av personene (6 %) som ble undersøkt i denne studien, ønsket ikke å få vite om eventuelle utilsiktede funn. Ytterligere 38 % ønsket ikke å få vite om utilsiktede funn som kan føre til sykdommer som ikke kan behandles.

Eksomsekvensering er en effektiv metode – sykdomsårsaken ble påvist hos en tredel av pasientene med syndromer eller neurologisk sykdom som allerede var undersøkt med andre genetiske metoder uten at noen diagnose var blitt stilt.

#### **Øystein Lunde Holla (f. 1978)**

er ph.d., overingeniør og fagansvarlig for dypsekvensering. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### **Øyvind Løvold Busk (f. 1982)**

er ph.d., bioinformatiker og fagansvarlig for bioinformatikk. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### **Kristian Tveten (f. 1977)**

er ph.d. og overingeniør. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### **Hilde Tveitan Hilmarsen (f. 1975)**

er cand.scient. og fagansvarlig for Sanger-sekvensering. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### **Helle Høyer (f. 1981)**

er ph.d. og forsker på genetikk, dypsekvensering og arvelig perifer nevropati. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### **Linda Strand (f. 1968)**

er ph.d. og ansvarlig for utvikling og kvalitet. Hun er fagbedømmer hos Norsk Akkreditering. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### **Anette Bakken (f. 1960)**

er spesialist i medisinsk genetikk. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### **Camilla Furu Skjelbred (f. 1967)**

er ph.d. og seksjonsleder. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### **Geir Julius Braathen (f. 1958)**

er ph.d. og spesialist i nevrologi og i medisinsk genetikk og seksjonsoverlege. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### **Litteratur**

- Human Gene Mutation Database HGMD. [www.biobase-international.com/product/hgmd](http://www.biobase-international.com/product/hgmd) [4.7.2015].
- Prescott T. En diagnostisk revolusjon. Tidsskr Nor Legeforen 2013; 133: 1550.
- de Ligt J, Willemssen MH, van Bon BW et al. Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. N Engl J Med 2012; 367: 1921–9.
- Ku CS, Tan EK, Cooper DN. From the periphery to centre stage: de novo single nucleotide variants play a key role in human genetic disease. J Med Genet 2013; 50: 203–11.
- Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m. (bioteknologiloven). Kap. V. <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2003-12-05-100> [4.7.2015].
- Nasjonal utredning av persontilpasset medisin i helsetjenesten. [www.helse-sorost.no/fagfolk/\\_forskning/\\_persontilpasset-medisin/\\_Sider/\\_persontilpasset-medisin-helsetjenesten.aspx](http://www.helse-sorost.no/fagfolk/_forskning/_persontilpasset-medisin/_Sider/_persontilpasset-medisin-helsetjenesten.aspx) [4.7.2015].
- Bioteknologirådet. Forslag til veileder og retningslinjer for bruk av genomsekvensering og genomdata i klinikk og forskning. [www.bioteknologiradet.no/filarkiv/2012/11/Veileder\\_genomsekvensering\\_091112\\_til\\_net.pdf](http://www.bioteknologiradet.no/filarkiv/2012/11/Veileder_genomsekvensering_091112_til_net.pdf) [4.7.2015].
- Fiskerstrand T, Arshad N, Haukanes BI et al. Familial diarrhea syndrome caused by an activating GUCY2C mutation. N Engl J Med 2012; 366: 1586–95.
- Johansson S, Irgens H, Chudasama KK et al. Exome sequencing and genetic testing for MODY. PLoS ONE 2012; 7: e38050.
- Wallis Y, Payne S, McAnulty C et al. Practice Guidelines for the Evaluation of Pathogenicity and the Reporting of Sequence Variants in Clinical Molecular Genetics. [www.acgs.uk.com/media/774853/evaluation\\_and\\_reporting\\_of\\_sequence\\_variants\\_bpgs\\_june\\_2013\\_-\\_finalpdf.pdf](http://www.acgs.uk.com/media/774853/evaluation_and_reporting_of_sequence_variants_bpgs_june_2013_-_finalpdf.pdf) [4.7.2015].

&gt;&gt;&gt;

11. Richards S, Aziz N, Bale S et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17: 405–24.
12. Holla OL, Bock G, Busk OL et al. Familial visceral myopathy diagnosed by exome sequencing of a patient with chronic intestinal pseudo-obstruction. *Endoscopy* 2014; 46: 533–7.
13. Hoyer H, Braathen GJ, Busk OL et al. Genetic diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease in a population by next-generation sequencing. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 210401.
14. Yang Y, Muzny DM, Reid JG et al. Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of mendelian disorders. *N Engl J Med* 2013; 369: 1502–11.
15. Lee H, Deignan JL, Dorrani N et al. Clinical exome sequencing for genetic identification of rare Mendelian disorders. *JAMA* 2014; 312: 1880–7.
16. Yang Y, Muzny DM, Xia F et al. Molecular findings among patients referred for clinical whole-exome sequencing. *JAMA* 2014; 312: 1870–9.
17. van Karnebeek CD, Shevell M, Zschocke J et al. The metabolic evaluation of the child with an intellectual developmental disorder: diagnostic algorithm for identification of treatable causes and new digital resource. *Mol Genet Metab* 2014; 111: 428–38.
18. Lovisenberg Diakonale Sykehus. [www.lids.no/modules/module\\_123/proxy.asp?C=272&I=4914&D=2](http://www.lids.no/modules/module_123/proxy.asp?C=272&I=4914&D=2) [4.7.2015].

*Mottatt 20.11. 2014, første revisjon innsendt 19.3. 2014, godkjent 4.7. 2015. Redaktør: Are Brean.*