

4553653026

GENETIK

OPGAVEHÆFTE



© 2010 ASPIRI A/S

Metafasepræparat

Som led i genetisk rådgivning har man fremstillet et metafasepræparat

- 1) Hvordan?
- 2) Hvilke anvendelsesmuligheder er der med et sådan præparat?

Karyotypering

En tandlægestuderende har kromosomøvelse på 2. semester.

Efter at have sat kromosomerne rigtigt op ved ideogrammet undersøges de nu for fejl og mangler.

Ved kromosom 15 ses et lille kromosom svarende til ideogrammet. Desuden ses et kromosom, der er væsentligt større. Ved kromosom 21 ses et kromosom svarende til ideogrammet.

- 1) Hvad er karyotypen for den mand, som præparater er fremstillet ud fra?
- 2) Hvordan var præparaterne behandlet?
- 3) Hvilke kriterier blev anvendt mht. forsøg på korrekt placering af kromosomer under øvelsen?
- 4) Hvilke kromosomer kan indgå i Robertsonske translokationer?
- 5) Er en Robertsonske translokation balanceret?

Spontan abort

Et yngre ægtepar har forgæves forsøgt at blive forældre. Alle tre gange er graviditeten endt i spontan abort.

Efter samråd med lægen undersøges DNA fra ægteparret.

Hos manden finder man ved karyotypering 45 kromosomer.

Ved nærmere undersøgelse af de karyotyperede kromosomer er der indikationer af, at de to kopier af kromosom 22 er fusioneret.

- 1) Hvad kaldes den type strukturelle abnormalitet?

- 2) Hvordan vil man med udgangspunkt i et metafasepræparat kunne bevise, at det rent faktisk er de to kopier af kromosom 22, der er fusioneret?
- 3) Skriv mandens karyotype dersom hans to kopier af kromosom 22 er fusioneret.
- 4) Hvad er nu chancen for at dette ægtepar kan blive forældre?

4553653326

Reciprok translokation

Et yngre ægtepar henvender sig til genetisk rådgivning. Flere gange har de forsøgt at blive forældre, men hver gang ender graviditeten i en abort.

Ved karyotypering af metafasekromosomer fra moderen er der indikationer af en reciprok translokation mellem kromosom 2 og 12.

- 1) Hvordan kan man få bevist, at kvinden har denne translokation?
- 2) Translokationen viser sig at være balanceret - hvad betyder dette?

Det viser sig, at bruddene på kromosom 2 og 12 er på hhv. q11 og q13.

- 3) Skitsér kvindens to kromosom 2 samt to kromosom 12.
- 4) Hvad er kvindens karyotype?
- 5) Hvordan forklares det, at kvinden selv er rask?
- 6) Redegør for de gameter moderen kan danne og for parrets mulighed for at få raske børn, idet det forudsættes at moderens mulige gameter befrugtes af en normal sædcelle.
- 7) Hvordan forklares det, at kvinden har aborteret flere gange?

En anden person har ligeledes en balanceret reciprok translokation mellem kromosom 2 og 12.

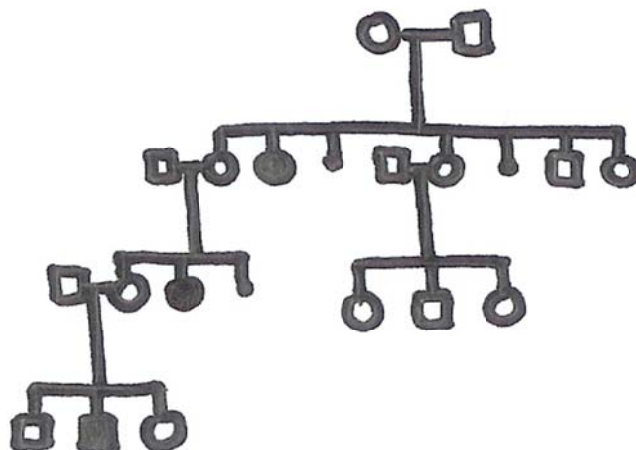
- 8) Vedkommende er syg pga. denne translokation – hvorfor?

Down syndrom

I en familie er der tre personer med Down syndrom.

Alderen på personerne i generation II, III & IV er hhv. 55-67 år, 25-36 år & 2-11 år.

Hyppigheden af dette syndrom anslås at være ca. 1 ud af 800.



- 1) Hvad er den mest sandsynlige årsag til denne høje hyppighed af Down syndrom i familien?
- 2) Er din hypotese også i stand til at forklare de tre tilfælde af abort?
- 3) Hvilken laboratoriegenetiske undersøgelse bør foretages, når man får et barn med Down syndrom?
- 4) Hvor mange tilfælde af Down syndrom ville man i denne familie kunne have undgået med denne type undersøgelse?
- 5) Hvad kaldes den form for Down syndrom, der ses i denne familie?

En pige har Down syndrom.

Ved karyotypering finder man, at hun har tre kopier af kromosom 21.

- 1) Hvad er kvindens karyotype?
- 2) Hvordan er denne karyotype opstået?

Ved undersøgelse af polymorft microsatellit system på kromosom 21 finder man følgende alleler hos pigens mor (2,5), pigens far (1,4) og pigen (1,2,5).

- 3) Hos hvem af forældrene er der sket fejl, og hvornår er fejlen sket?
- 4) Hvad er risikoen for at få flere børn med Down syndrom, dersom det første barn med Down syndrom har tre frie kopier af kromosom 21?
- 5) Hvilke markørgenotyper kunne pigen have, hvis der var sket nondisjunction i 1. meiotiske deling hos moderen?
- 6) Hvilke markørgenotyper kunne pigen have, hvis der var sket nondisjunction i 2. meiotiske deling hos moderen?

En familie har fået et barn med trisomi 21 (tre frie kromosom 21)

Man undersøger en markør på kromosom 21 hos mor, far og barn.

Mor har markørallelerne 4 & 5, mens far har markørallel 3 & 6.

- 1) Hos hvem og i hvilken meiotisk deling er det gået galt, hvis barnet har markørallelerne 3, 4 & 6?
- 2) Hos hvem og i hvilken meiotisk deling er det gået galt, hvis barnet har markørallelerne 3 & 4?

4553653026

Mosaik Down Syndrom

To unge mænd har begge Mosaik Down Syndrom.

- 1) Hvad er deres karyotype?
- 2) Hvordan er denne karyotype opstået?

Den ene har næsten normal fænotype, mens den anden har tydelige afvigelser fra normal fænotype.

- 3) Hvordan forklares forskellen i fænotypen hos de to unge mænd?

Prænatal screening

I forbindelse med prænatal screening af gravide fandt man i et cytogenetisk laboratorium flg. karyotyper blandt de undersøgte fostre:

1: 46,XY 2: 47,XYY 3: 47,XXY 4: 47,XY,+5 5: 46,XY,del 5p

6: 45,X 7: 47,XY,+13 8: 47,XY,+10 9: 47,XY,+18 10: 45,XY,-21

11: 45,XY,der(14,15) 12: 47,XXX 13: 48,XXXX 14: 47,XX,+8

- 1) Angiv genotype og forventet fænotype.
- 2) Hvilke trisomier mht. autosomerne kan give anledning til fuldendt svangerskab?
- 3) Hvilke monosomier mht. autosomerne kan give anledning til fuldendt svangerskab?

49,XXXXX

Hos et aborteret foster finder man karyotypen 49,XXXXX.

- 1) Hvordan er denne karyotype opstået?
- 2) Hvor mange Barr legemer finder man hos fosteret?

4553653026

Idiopatisk epilepsi

Forældrene til et sæt enæggede tvillinger undrer sig.

Kun den ene tvilling dem lider af idiopatisk epilepsi.

- 1) Hvad kan forklaringen på dette være?

På internettet forsøger forældrene at løse gåden; her finder de bl.a. frem til, at koncordansraten for monozygote tvillinger er 0,69, mens den for dizygote tvillinger er 0,14.

- 2) Hvad betyder disse tal?
- 3) Hvor vigtigt er det genetiske element mht. udvikling af idiopatisk epilepsi?
- 4) Hvad er arvegangen?

Familiær hyperkolesterolemie

I en familie med familiær hyperkolesterolemie undersøges det, hvorvidt to børn har arvet det syge gen fra deres far.

Faderen har en kendt mutation, som der kan testes for vha. PCR, inkubation med restrictionsenzym samt efterfølgende gelelektroforese.

På grund af mutationen opstår der et genkendelsessite for det pågældende restrictionsenzym.

4553653026

- 1) Skitser resultater af forsøget, idet moderen har to raske alleler, faderen er heterozygot, det ældste barn er heterozygot mens det yngste barn ikke har arvet det syge gen fra faderen.
- 2) Familiær hyperkolesterolemie er en sygdom, der udviser sen manifestation – hvad betyder dette?
- 3) Familiær hyperkolesterolemie er en sygdom, hvor der IKKE er fuld penetrans – hvad betyder dette?

Vi antager, at penetransen blandt heterozygote er 90%.

- 4) Hvor stor var børnenes a priori risiko for at blive syge?
- 5) Hvad kan man selv gøre for at reducere risikoen for alvorlige komplikationer, dersom man er født heterozygot?
- 6) Hvorfor risikerer man at blive syg, når man er heterozygot?
- 7) Er der tale om "gain of function" mutation eller "loss of function" mutation?

I Danmark er frekvensen af heterozygote 1/500.

- 8) Hvad er frekvensen af folk med to syge alleler?

Blandt familiemedlemmer med familiær hyperkolesterolemie er der stor forskel på symptomernes sværhedsgrad.

9) Hvad kaldes dette fænomen?

10) Nævn vigtige årsager til dette fænomen.

Hvordan kan man angive variation mht. niveau af symptomer hos familiemedlemmer?

4553653026

Familiær hyperkolesterolæmi hos tandlægestuderende

En tandlægestuderende får konstateret familiær hyperkolesterolæmi.

Han skal snart være far og er derfor interesseret i af få afklaret arvegangen for hans sygdom.

Det viser sig, at hans form familiær hyperkolesterolæmi nedarves autosomal dominant.

Denne oplysning undrer ham en del, idet ingen i hans forældres familier har haft denne sygdom.

Fra genetikundersøgningen ved han godt, at levevis spiller ind på risiko for at udvikle symptomer på sygdommen, men han adskiller sig ikke fra de øvrige familiemedlemmer mht. livsstil.

1) Hvordan kan man så forklare, at han er den eneste i familien med familiær hyperkolesterolæmi?

Inversion

En mand er syg pga. en inversion på kromosom 2.

- 1) Hvor mange brudsteder er involveret i en inversion?

Ved inversionen er der ikke sket tab af DNA.

- 2) Giv en eller flere forklaringer på, at manden bliver syg pga. inversionen.
- 3) Hvordan kan inversionen påvises?
- 4) Påvirker inversionen mandens mulighed for at blive far?

Achondroplasi

I en familie har man fået to børn med dværgvækst, der nedarves autosomal dominant med fuld penetrans.

Begge børn har en række symptomer, der er foreneligt med diagnosen achondroplasi.

Ingen af forældrene har achondroplasi.

Ved analyse af DNA fra disse to søskende viser det sig, at de begge har den samme meget sjældne mutation (G1138C) i fibroblast growth factor receptor 3 gen.

Denne mutation ses i ca. 1% af patienter med achondroplasi.

- 1) Er det pga. spontane mutationer, at familien har fået to børn med præcis samme genetiske fejl?
- 2) Forklar begrebet gonadal mosaicisme.
- 3) Hvornår opstår GM?

I andre eksempler på gonadal mosaicisme har man hos den ene forælder set milde symptomer på den sygdom, som flere af børnene har fået.

- 4) Hvordan forklares det, at den ene forælder selv får milde symptomer på sygdommen?

To personer med achondroplasi venter barn.

- 1) Hvad er a priori risikoen for at barnet får dværgvækst?
- 2) Under forudsætning af at fostre med to syge alleler ender i spontan abort, hvad er da risikoen for at få et barn med dværgvækst?

98% af folk med achondroplasi har mutationen G1138A i fibroblast growth factor receptor 3 genen.

- 3) Skyldes achondroplasi en "loss of function" mutation eller en "gain of function" mutation?

Microdeletionssyndromer

I slutningen af det tyvende århundrede blev en række sjældne microdeletionssyndromer identificeret og karakteriseret, heriblandt deletion 1p36 syndromet.

En lille dreng udviser hypotoni, epilepsi, forsinket vækst samt en række andre indikationer på deletion 1p36 syndromet.

- 1) Hvordan kan man bevise, at drengen har en deletion i dette område på kromosom 1?
- 2) Hvor mange forskellige prøber skal benyttes, hvis man forsøger at påvise deletionen vha. FISH?
- 3) Hvordan kan man finde omfanget af deletionen?

Genetikeren analyserer DNA fra drengen og hans forældre.

Ved hjælp af PCR opformeres et polymorft microsatellit system i 1p36.

Der ses følgende markør alleler hos mor, far og drengen:

Mor (3,9), Far (2,5), drengen (3).

- 4) Skitser gelen med PCR produkter.
- 5) Hos hvem af forældrene er microdeletionen opstået?

Deletion af få basepar

To personer (A & B) har begge symptomer på en bestemt sygdom. Dette skyldes mutation i samme gen.

Ved analyse viser det sig, at begge har en deletion på samme position i en del af genet, der på mRNA niveau indgår i den åbne læseramme.

Omfanget af deletion er for A & B hhv. 2 & 6 bp.

- 1) Hvordan forklares det, at person B har langt færre symptomer end person A?

Imprinting

I både Prader-Willi syndrom og Angelman syndrom ses indlæringsvanskeligheder.

- 1) Hvad forstås ved imprinting?

Hos de fleste patienter med Prader-Willi syndrom kan man påvise en deletion på den lange arm af kromosom 15 fra faderen. Hos mange af de resterende patienter ses der to kopier af kromosom 15 fra moderen.

- 2) Hvordan kan disse to forskellige mutationer medføre samme syndrom?
- 3) Hvordan kan man arve to kromosom 15 fra samme forælder?
- 4) Hvad hedder det, når man arver to helt ens kromosom 15 fra f.eks. sin mor?
- 5) Hvad hedder det, når man arver to forskellige kromosom 15 fra f.eks. sin mor?

Lebers hereditære optiske neuropati

Lebers hereditære optiske neuropati (LHON) er en sjælden sygdom, der skyldes en missense mutation i mitochondriegenomet. Dette fører typisk til irreversibelt tab af synet i en alder af 20-30 år.

Tegn to stamtræer med i alt 3 generationer. I den ene familie er faderen i generation 1 rask, mens moderen har LHON. I den anden familie er moderen i generation 1 rask, mens faderen har LHON.

- 1) Hvad er således karakteristisk for mitochondriel arvegang?
- 2) Hvad er den forventede fordeling mellem syge kvinder og mænd?

Retinoblastoma

En lille dreng på 3 år får konstateret bilateral retinoblastoma.

Begge forældre er raske og kender ikke til denne sygdom i deres familier.

- 1) Lider drengen af den sporadiske ikke-arvelige form eller den arvelige form for retinoblastoma?
- 2) Hvad er arvegangen for arvelig retinoblastoma?

Drengen skal snart være storebror.

- 3) Har forældrene grund til bekymring mht. det kommende barn?

Spontant opstået cancer

En kvinde udvikler brystkræft som den eneste i sin familie i en alder af 49 år.

- 1) Hvilke typer af gener kan være skyld i denne spontant opstået cancer?
- 2) Hvor mange kopier af et tumor suppressor gen skal (normalt) muteres (tabes) i en celle, for at dette risikerer at medføre udvikling af tumor?
- 3) Hvor mange kopier af et protooncogen skal omdannes til et oncogen i en celle, for at dette risikerer at medføre udvikling af tumor?

Brystcancer hos mormor

En kvindelig medicinstuderende har i genetikundervisningen netop haft en case omhandlende arvelig brystcancer. Hun bliver nu bekymret, idet hendes mormor for nylig har fået konstateret brystcancer, mens ingen andre i familien har fået denne diagnose.

- 1) Er der grund til bekymring?
- 2) Hvornår er det relevant at være bekymret?

Arvelig brystcancer

Hos en kvinde med arvelig brystcancer har man efter oprensning af DNA fra hhv. lymfocytter og tumor vha. PCR opformeret to polymorfe mikrosatellit DNA markør systemer, der er tæt koblet til hhv. BRCA1 og BRCA2 genet. Efter gelelektroforesen konstateres det, at tumoren højst sandsynligt er opstået pga. mutationer i BRCA1 genet.

- 1) Hvorfor undersøges DNA fra lymfocytter?
- 2) Skitser gelerne med PCR produkterne.
- 3) Hvorfor har en celle udviklet sig til en tumor?

Ved sekventering af DNA fra lymfocytter og tumor finder man tydelige tegn på, at mutationen, der førte til tab af heterozygositet, var en deletion.

Den normale sekvens i et undersøgt område er 5' - ATCGUGCAAT - 3'

Kvinden er født heterozygot; den muterede sekvens er 5' - ATCGUGAAAT - 3'

- 4) Skitser resultatet af sekventeringen, idet man sammenlignet DNA fra kontrol, DNA fra kvindens lymfocytter og DNA fra kvindens tumor.

Mutation i BRCA2 genet

En kvinde med arvelig brystcancer er født med en mutation i BRCA2 genet.

Hun udvikler cancer via Loss of heterozygosity, idet en celle i brystet får en punktmutation i BRCA2 genet.

Kvinden er født med markørallelerne (3, 7) i et til BRCA2 tæt koblet polymorft mikrosatellit DNA markør system.

- 1) Skitser gelen med PCR produkter fra hhv. lymfocytter og tumor.
- 2) Hvordan vil man kunne påvise hendes punktmutation?

Familiær adenomatøs polyposis

Et ungt par venter barn.

De er begge fra familier med familiær adenomatøs polyposis, der skyldes mutationer i APC genet.

Ved genetisk analyse viser det sig, at begge de kommende forældre er født heterozygote og således prædisponerede for udvikling af denne form for cancer.

De er nu meget bekymrede for deres kommende barn

- 1) Hvad er risikoen for at få et barn med prædisponering, dersom fostre, der er homozygote for mutationen, antages at ende med abort?

Medullært thyreoidea carcinom

En medicinstuderende på 2. semester skal til eksamen i genetik. Han læser og regner opgaver vedrørende cancer.

Fra en biokemiopgave husker han en problemstilling med sekventering af RET protooncogenet, der ofte er involveret i medullært thyreoidea carcinom (MTC).

Sekvensanalyse af en beskeden del af rask RET gen samt RET gen fra MTC patient ses her:

N: 5´-AATCGAATCCCTTTT- 3´

M: 5´-AATCGAATTCCTTTT- 3´

Den viste sekvens koder for bl.a. aminosyre nr. 922.

Ud fra de tre mulige læserammer viste det sig, at mutationen enten gav anledning til indbygning af samme aminosyre (Ile) eller til udskiftning af en aminosyre med en anden, (Ser → Phe) eller (Pro → Ser)

- 1) Hvordan forklares det, at dette medfører udvikling af cancer?
- 2) Hvordan ville cellen have udviklet sig, hvis der var opstået et stopcodon?

Burkitts lymfom

En afrikansk dreng får konstateret Burkitts lymfom. Efter fremstilling af et metafasepræparat finder man, at han har en balanceret reciprok translokation mellem kromosom 8 og 14. Bruddet på kromosom 8 er sket i bånd 4 i region 2 på den lange arm. Bruddet på kromosom 14 er sket i bånd 2 i region 3 på den lange arm.

- 1) Hvad er drengens karyotype?
- 2) Hvordan har man fundet omfanget af translokation?

Tæt på bruddet på kromosom 8 findes normalt et MYC protooncogen.

- 3) Kan denne information forklare, hvorfor drengen udvikler Burkitts lymfom?

MYC protooncogenet

En ung mand udvikler cancer.

I DNA fra tumor undersøger man MYC protooncogenet for mutationer.

Selve den transskriberede del af genet fejler ikke noget, men man finder, at han har en mutation opstrøms for MYC protooncogenet

- 1) Hvad er sammenhængen mellem mutationen og udvikling af cancer?

Cancer hos enægget tvilling

Et par enæggede tvillinger på 25 år er bekymrede.

Den ene unge mand har netop fået konstateret cancer og skal nu igennem omfattende behandling.

Den anden tvilling er bekymret for, om det samme vil ske med ham i fremtiden.

- 1) Hvorfor har den ene tvilling fået cancer?

- 2) Ingen andre i familien har haft denne type cancer – kan den raske tvilling nu ånde lettet op?

- 3) Dersom der er tale om spontan cancer, hvad kan man da råde tvillingerne til?

Japanere i Japan

Blandt japanere i Japan er forekomsten af mavekræft langt højere end f.eks. blandt hvide i Californien.

Med prostatakraft er der lige modsat; her er der en hyppigere forekomst blandt hvide i Californien sammenlignet med japanere i Japan.

Undersøger man japanske emigranter, der har bosat sig i Californien, ses følgende tendenser:

Niveau af mavekræft falder sammenlignet med japanere, der bliver i Japan.

Niveau af prostatakraft stiger sammenlignet med japanere, der bliver i Japan.

Undersøger man sønner af de japanske indvandrere, ses tendenserne at blive forstærket yderligere.

- 1) Hvordan forklares disse sammenhænge?

Testikelkræft

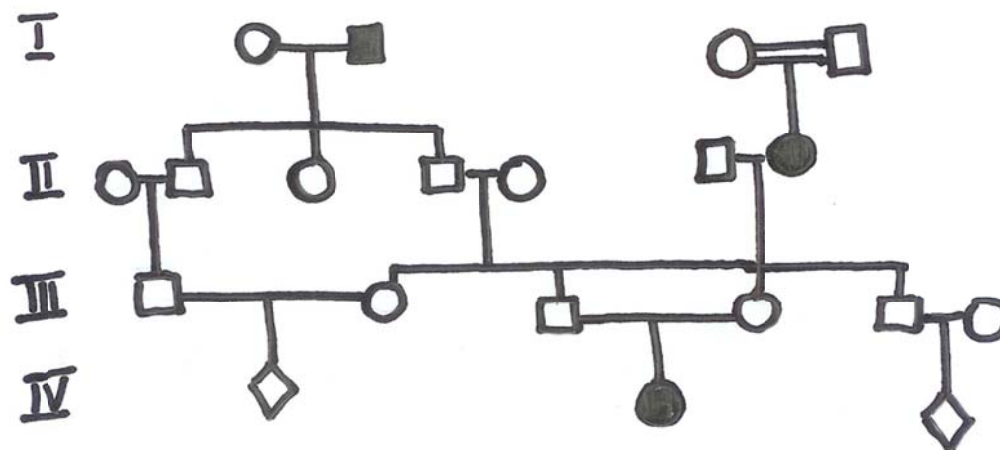
Hyppigheden af testikelkræft er i Danmark langt større end i Finland.

- 1) Hvordan forklares dette, når der ikke er stor forskel på levevilkårene i de to lande?

- 2) Hvad siger man om en sygdom, der er betinget af såvel arv som miljø?

Mutationsanalyse & markøranalyse

Nedenfor ses stamtræet for en familie, hvori der forekommer en nedarvet sygdom.



- 1) Hvad er den mest sandsynlige arvegang af sygdommen i denne familie?
- 2) Dersom sygdommen nedarves autosomal recessivt, hvad er da genotypefrekvenserne i befolkningen, idet det vides, at frekvensen af syge er 1 ud af 40.000?
- 3) Hvad er risikoen for sygdom hos IV.1?
- 4) Hvad er risikoen for at IV.1 bliver bærer?
- 5) Hvad var risikoen for at IV.2 blev syg?
- 6) Hvad er risikoen for at IV.3 bliver syg, idet der ikke kendes til sygdom i III.6's familie?

Det viser sig nu, at IV.1 har arvet sygdommen.

- 7) Hvad er risikoen for at III.1 & III.2's kommende barn bliver bærer?

DNA fra personerne i stamtræet undersøges i forbindelse med en øvelse blandt medicinstuderende. Der testes for tilstedeværelse af en bestemt mutation i det pågældende gen; ved denne mutation ødelægges et genkendelsessite for et bestemt restrictionsenzym.

- 8) Hvordan vil man kunne få afklares, om folk har mutationen?

Desuden undersøges et tætkoblet polymorft microsatellit DNA markør system.

Resultaterne af undersøgelserne ses nedenfor.

Med K89X angives det, at man har det syge allel.

N angiver, at K89X mutationen ikke er til stede.

4553653026

	Resultat af mutationsanalyse	Resultat af markøranalyse
IV.1:	K89X, K89X	7, 7
IV.2:	N, K89X	7, 12
III.5:	N, N	7, 9

9) Hvad er risikoen for den pågældende sygdom hos IV.3?

10) I hvilken del af stamtræet er mutationsanalysen informativ?

11) I hvilken del af stamtræet er markøranalysen informativ?

12) Angiv den forventede haplotyper for II.7

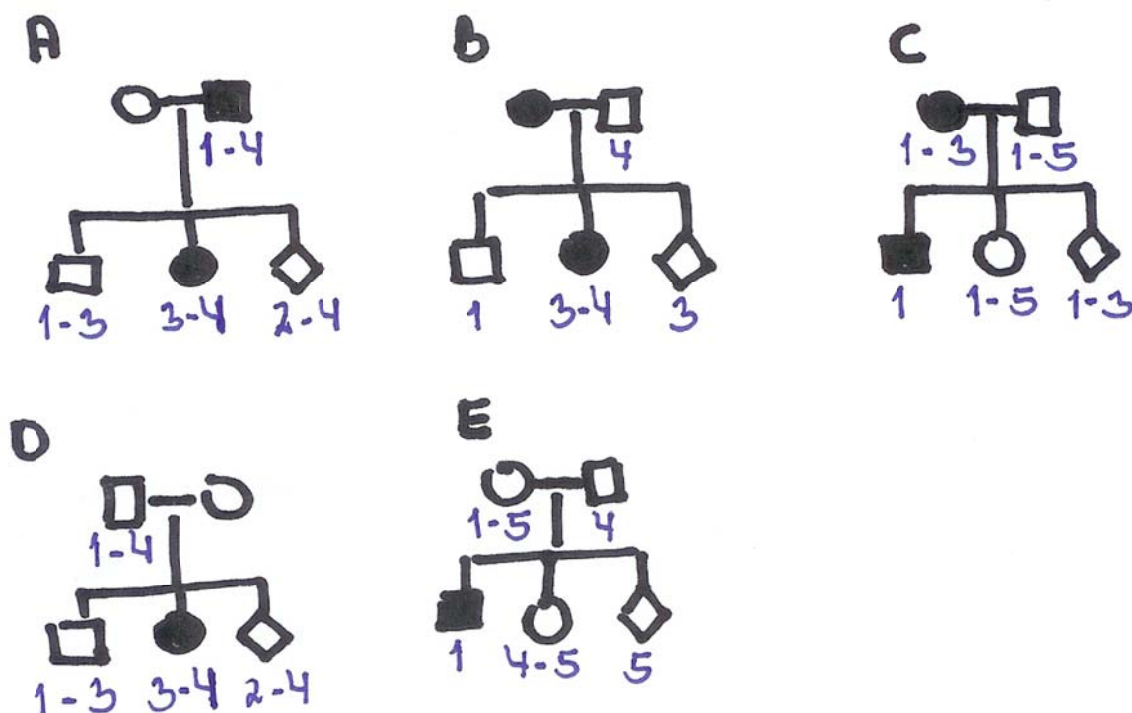
Bestem arvegang ud fra markør

I fem forskellige familier forekommer samme sygdom.

Sygdommen er kendt for at udvise genetisk heterogenitet.

Med DNA fra familierne A-E har man bestemt markør alleler for et polymorft microsatellit DNA markør system tæt koblet til sygdomsgenet i den pågældende familie.

Markørfænotypen er angivet under familiemedlemmerne.



Der skal i besvarelsene ses bort fra, at sygdommen er opstået ved ny mutation.

Desuden ses der bort fra nedsat penetrans.

Alle børn i familierne er legitime.

- 1) Argumentér ud fra markørallelerne hvilken arvegang, der er tale om i de fem familier.
- 2) Bliver det ventede barn syg, rask bærer eller rask?

Spino-cerebellar ataxia 1

1-2 personer ud af 100.000 udvikler Spino-cerebellar ataxia 1 (SCA1).

Sygdommen skyldes mutation i Ataxin-1 genet på kromosom 1.

En læge har ud fra symptomer mistanke om, at en mandlig patient på 42 år er ved at udvikle SCA1. Patienten fortæller, at hans far udviklede lignende symptomer som ca. 60 årig.

Der bliver indsamlet blod fra manden, hans forældre, hans kone samt deres to børn.

Ved PCR med primere, der præcis flankerer en CAG repeat sekvens i den kodende del Ataxin-1 genet undersøges det, om lægen har ret i sin mistanke. Størrelsen på primerne er 20 nukleotider.

Efter PCR og elektroforese ses bånd på flg. størrelser (bp) for de seks undersøgte familiemedlemmer:

Patienten:	115, 175
Patientens kone:	85, 100
Patientens mor:	85, 115
Patientens far:	85, 160
Barn 1:	100, 190
Barn 2:	85, 115

- 1) Hvem af børnene må man forvente vil udvikle SCA1?
- 2) Hvordan passer ovenstående resultater med litteraturen, der siger, at sygdom udvikles ved CAG repeats større end 40?
- 3) Hvorfor er der forskel på udbrudsalderen for de syge i familien?
- 4) Hvad kaldes den type mutation, der ses i familien?
- 5) Hvorfor bliver man syg?
- 6) Hvor stor forskel er der på indhold af aminosyren glutamin i Ataxin-1 proteinet i denne familie?
- 7) Forklar begrebet anticipation.

Blodtypesystemer

Blodprøver fra en større familie undersøges for fire forskellige blodtypesystemer, idet man er i tvivl om, hvorvidt moderen og faderen rent faktisk er de biologiske forældre til børnene. Man tester fire forskellige loci, der ikke er koblet til hinanden.

Locus 1: ABO (alleler A,B,O; O er recessiv), locus 2: Rhesus (alleler D,d; D er dominant), locus 3: MN (alleler M,N), locus 4 Xg (x-bundet; alleler a+ og a-; a+ er dominant)

Nedenfor er anført fænotyper for "familiemedlemmerne"

Mor (I.1):	(O, d, MN, a-)
Far (I.2):	(A, D, N, a+)
Søn (II.1):	(O, d, MN, a+)
Datter (II.2):	(A, D, N, a-)
Søn (II.3):	(O, d, M, a+)
Søn (II.4):	(AB, D, N, a-)
Datter (II.5):	(B, d, MN, a+)
Søn (II.6):	(A, D, N, a-)
Søn (II.7):	(O, d, MN, a+)
Søn (II.8):	(A, D, N, a-)
Datter (II.9):	(A, D, N, a-)

- 1) Tegn stamtræ
- 2) Dersom I.2 er far til børnene, hvilke børn kan I.1 så IKKE være mor til?
- 3) Dersom I.1 er mor til børnene, hvilke børn kan I.2 så IKKE være far til?
- 4) Hvilke børn kan man ifølge disse undersøgelser ikke udelukke, at I.1 og I.2 har fået sammen?
- 5) Hvis frekvensen af allel d i Rhesussystemet er 0,3, hvor mange procent har da fænotypen D?

Turner syndrom

Blandt 10.000 levendefødte piger har 1-2 Turner syndrom.

Ca. 20% af kvinder med Turner syndrom er Mosaik Turner Syndrom.

- 1) Opskriv karyotypen for denne form for Turner
- 2) Redegør for mosaicismens opståen; skyldes den fejl i forbindelse med meiose og/eller mitose?
- 3) Hvilke konsekvenser, positive eller negative, kan det have for en kvinde, at hun har karyotypen 45,X/46,XX i stedet for 45,X?

Omkring 98% af befrugtninger, der resulterer i fostre med karyotypen 45,X, ender med spontan abort.

Blandt 10.000 levendefødte piger har ca. 10 Triple X syndrom

- 4) Hvordan kan man forklare den højere forekomst af trisomi X sammenlignet med monosomi X?

Duchennes Muskeldystrofi

Duchennes Muskeldystrofi skyldes bestemte mutationer i genet, der koder for dystrofin.

1) Hvad er arvegangen for DM?

Ca. 25% af piger/kvinder, der er heterozygote mht. dystrofin genet, har visse symptomer; de bliver dog aldrig lige så syge som syge drenge/mænd.

2) Hvorfor opstår der symptomer hos heterozygote kvinder?

Et ungt par venter barn. De er bekymrede, idet der er muskelsvind i begge familier.

I kvindens familie er der Duchennes muskeldystrofi, mens der i mandens familie er Limb-girdle muskeldystrofi, der skyldes mutation i δ -sarcoglycan genet.

Limb-girdle muskeldystrofi nedarves autosomal recessivt.

Ved genetisk analyse viser det sig, at manden er heterozygot mht. mutationen i δ -sarcoglycan genet, mens han er uden mutationer i dystrofin genet. Kvinden er derimod heterozygot mht. mutationer i dystrofin genet, mens hun er uden mutationer i δ -sarcoglycan genet.

3) Hvad er det unge pars risiko for at få et meget sygt barn?

4) Hvor stor er risikoen for at de får et barn, der enten er meget sygt eller har visse symptomer?

4553653026

Rød/grøn farveblindhed

Arvegangen for rød/grøn farveblindhed er X-bunden recessiv.

Locus for rød/grøn farveblind er Xq28 (tæt på telomeret).

8% af mænd i Danmark er rød/grøn farveblinde.

- 1) Hvor stor en del af kvinderne i Danmark er rød/grøn farveblinde?

En dreng i første klasse får ved skolelægen kontrolleret sit farvesyn.

Det viser sig, at drengen er rød/grøn farveblind.

Ved undersøgelse af forældrene finder lægen ud af, at begge ligeledes er rød/grøn farveblinde.

- 2) Hvilken genotype har drengens morfar?
- 3) Hvor stor er sandsynligheden for at to ubeslægtede personer (en mand og en kvinde) tilfældigvis begge er rød/grøn farveblinde?

Drengens mor er gravid med tvillinger – en dreng og en pige.

- 4) Hvad bliver de kommende børns geno- og fænotyper?

Blandt kvinder med Turner syndrom og mænd med Klinefelter syndrom ses der også rød/grøn farveblindhed.

- 5) Under antagelse af, at forældrene har normalt farvesyn, og at der ikke er tale om nymutationer, hvordan forklares da sammenfaldet mellem farveblindhed og de to syndromer?

X-bundet recessiv

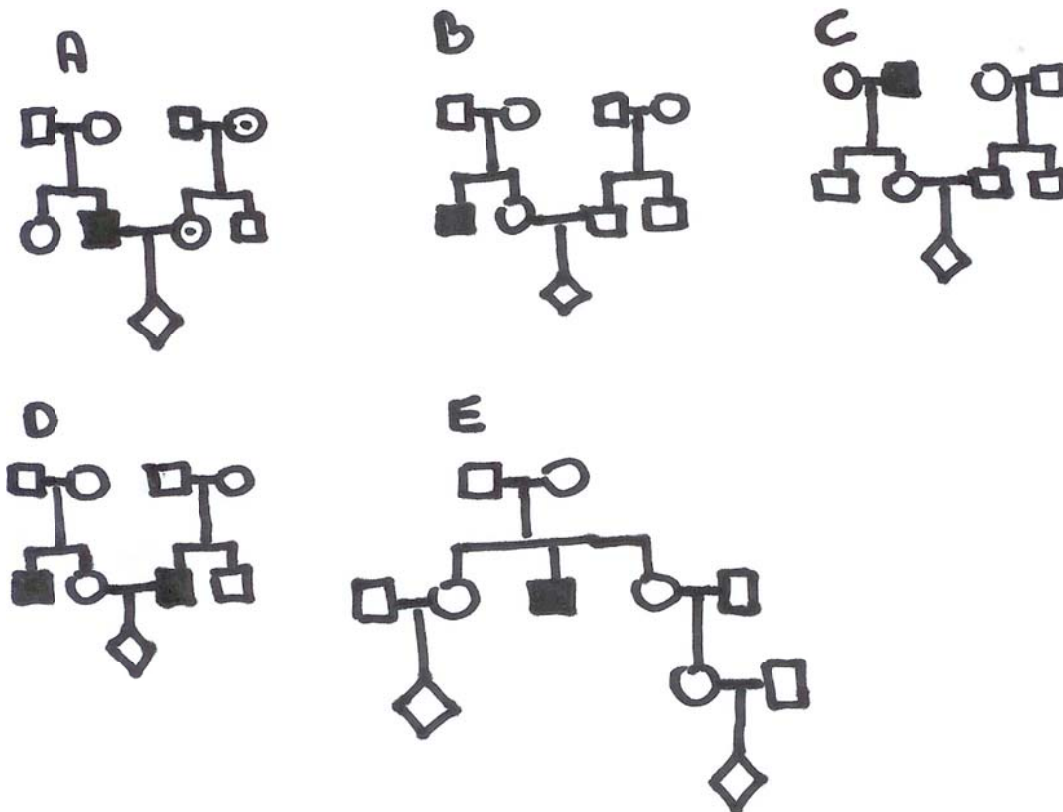
Følgende stamtræer illustrerer familier med X-bundet recessiv nedarvet sygdom.

Der skal i besvarelsenerne ses bort fra, at sygdommen er opstået ved ny mutation.

Desuden ses der bort fra nedsat penetrans.

Alle børn i familierne er legitime.

4553653026



- 1) Hvad er risikoen for sygdom hos de kommende børn?
- 2) Hvad er sandsynligheden for helt sikkert at få et barn uden symptomer på denne sygdom?

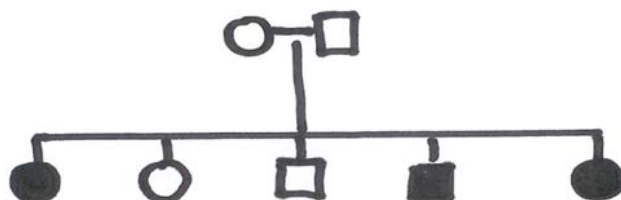
X-bundet dominant

Familær hypofosfatæmisk vitamin D-resistent rachitis er en arvelig sygdom karakteriseret ved hypofosfatæmi og hyperfosfaturi pga. nedsat renal tubulær reabsorption af uorganisk fosfat. Klinisk ses knogledeformiteter, vækst- og tanddannelsesforstyrrelser. De dentale fund er ofte karakteristiske og kan være første kliniske tegn på sygdommen.

Arvegangen er X-bundet dominant.

Hyppigheden af sygdommen anslås at være 1:25.000.

I denne familie er der tre syge børn med samme mutation.

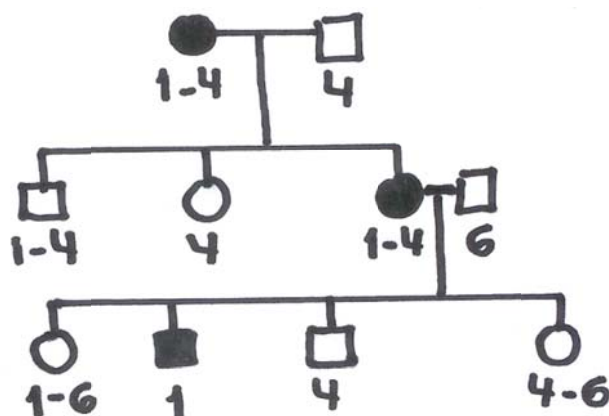


- 1) Hvilket af de tre syge børn forventes at have de sværeste symptomer?
- 2) Hvorfor er der evt. forskel på symptomerne hos de to syge søstre?
- 3) Visse sjældne X-dominant nedarvede sygdomme ses kun hos kvinder – hvorfor?

X-bunden dominant arvegang; sen manifestation

I denne familie forekommer en X-bunden dominant nedarvet sygdom. Der ses fuld penetrans, men sen manifestation. Kun 80% af bærere af sygdomsgenet har vist sygdomstegn når de fylder 30 år. Alle børn i familien er legitime.

Markørfænotyperne for et polymorft DNA markørsystem tæt koblet (1 cM) til genet involveret i sygdommen er vist under familiemedlemmerne.



- 1) II.2 (34 år) og III.1 (20 år) ønsker at blive mødre; hvad er deres risiko for at få børn med denne sygdom?

To år senere er de begge blevet mødre med raske børn og begge er gravide igen.

- 2) Ændrer disse fødsler på risikoen for sygdom hos de kommende børn?
- 3) Hvordan forklares markørfænotypen hos II.1?

Hæmokromatose

Hæmokromatose er en hyppig sygdom i Danmark.

Hereditær hæmokromatose nedarves autosomal recessiv.

Et par unge tandlægestuderende venter barn, og efter en inspirerende genetikundervisning ønsker de nu at beregne risikoen for, at barnet vil få den arvelige form for hæmokromatose.

På sundhed.dk finder de følgende oplysninger:

I Danmark er der ca. 500.000 raske bærere af hæmokromatose gen.

I en genetikopgave læser de, at incidensen for Hereditær hæmokromatose er 1/500.

- 1) Hvordan passer disse to oplysninger sammen, idet man antager, at der i Danmark bor ca. 5,5 millioner mennesker?

I de næste beregninger forudsættes det, at incidensen for Hereditær hæmokromatose er 1/500, og at de to tandlægestuderende er ubeslægtede.

- 2) Hvilken risiko når de frem til, dersom de begge kommer fra familier, hvor ingen har Hereditær hæmokromatose?
- 3) Hvilken risiko når de frem til, dersom mandens farbror havde Hereditær hæmokromatose?

HLA alleler

I HLA locus A, B, C & D har man fundet hhv. 57, 111, 34 & 228 alleler.

Dette giver mulighed for et væld af forskellige HLA haplotyper, idet HLA loci nedarves en bloc.

Blandt folk med hæmokromatose er frekvensen af et bestemt HLA allel (A3) 75%

Blandt kontrolpersoner er frekvensen af dette allel 13%

Såvel genet, der er involveret i hæmokromatose og HLA systemet er lokaliseret på kromosom 6.

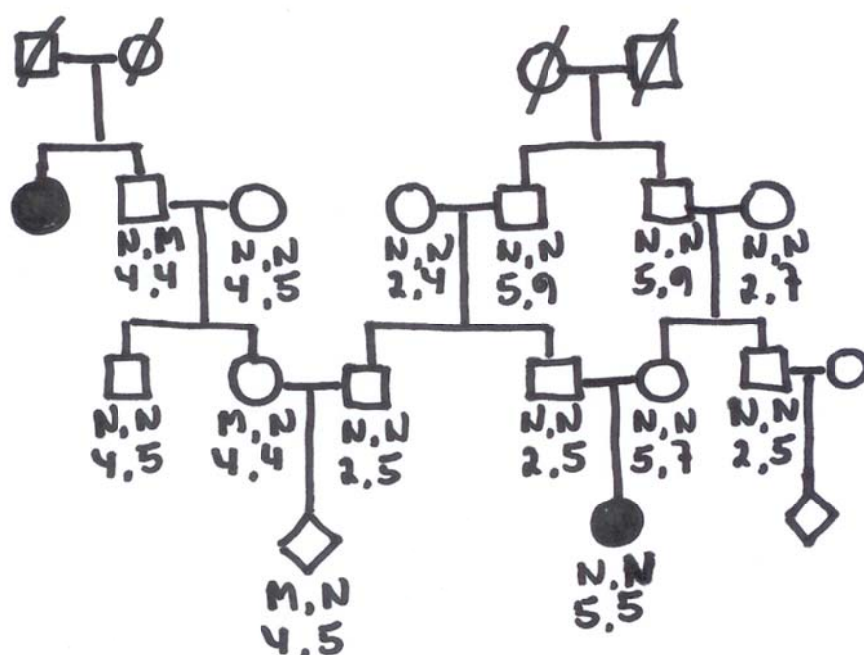
- 1) Definer begrebet association.

Informativ/ikke informativ?

Nedenfor ses et stamtræ med resultater af hhv. mutationsanalyser og markøranalyser.

I lighed med analyserne i DNA øvelsen på 2. semester har man testet for tilstedeværelse af en bestemt mutation i genet, der vides at være ansvarlig for sygdommen i hver familie. M angiver tilstedeværelse af det muterede allel, mens N angiver manglende tilstedeværelse af det muterede allel.

Desuden har man undersøgt et tætkoblet polymorft microsatellit DNA markør system; tallene angiver markørfænotyperne (resultatet af PCR og gelelektroforese).



- 1) Hvad er den mest sandsynlige arvegang for sygdommen?
- 2) Hvor i stamtræet er mutationsanalysen informativ?
- 3) Hvor i stamtræet er markøranalysen informativ?
- 4) Hvad er risikoen for sygdom hos de IV.1?

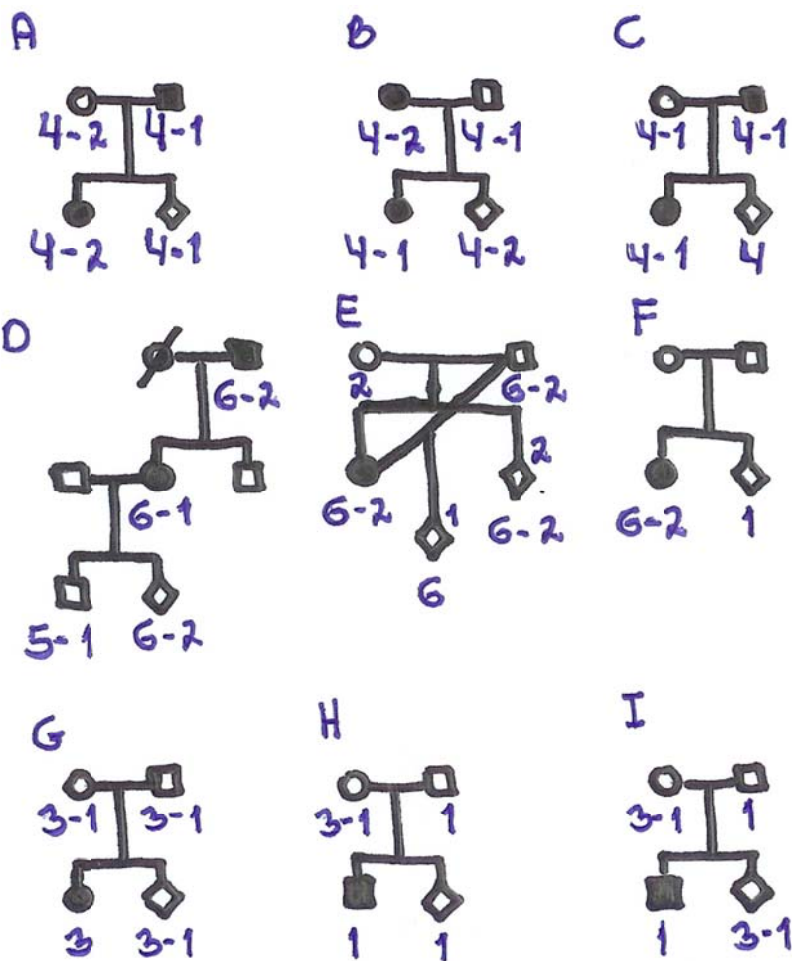
Den generelle frekvens af heterozygote er i denne befolkning 0,01.

- 5) Hvad er risikoen for sygdom hos IV.3, idet III.7 ikke kender til sygdom i hendes familie?

Genetisk rådgivning ud fra markøranalyse

På en genetisk afdeling skal man forsøge at rådgive nogle familier mht. risici for forskellige alvorlige, monogent nedarvede sygdomme. Man bestemmer markør allelerne for en polymorf microsatellit DNA markør, der sidder tæt koblet til det pågældende sygdomsgen. Markør fænotyperne er angivet under hver enkelt person i stamtræerne.

- 1) Hvad er risikoen for at de ventede børn får sygdommen i familierne A-D, hvor arvegangen er autosomal dominant? Der forudsættes 100% penetrans.
- 2) Hvad er risikoen for at de ventede børn får sygdommen eller bliver bærere af denne i familierne E-G, hvor arvegangen er autosomal recessiv?
- 3) Hvad er risikoen for at de ventede børn får sygdommen eller bliver bærere af denne i familierne H-I, hvor arvegangen er X-bunden recessiv?



Find sygdomslocus

En familie bliver henvist til genetisk udredning.

Familien består af far og mor samt 7 børn.

Der er konstateret flere syge familiemedlemmer, og lægen har diagnosen klar.

Moderen samt 3 af børnene er syge. Morfar var også syg, men er nu død.

Mormor var rask, men er også død nu. Faderen har været gift før; i dette ægteskab blev han far til tre raske piger.

	Barn 1	Barn 2	Barn 3	Barn 4	Barn 5	Barn 6	Barn 7
Køn	dreng	pige	pige	dreng	pige	pige	dreng
Rask/syg	syg	syg	rask	rask	syg	rask	rask

1) Tegn et stamtræ for denne familie.

2) Hvilken arvegang er der tale om for sygdommen i denne familie?

Den pågældende sygdom udviser locus heterogenitet, og genetikeren forsøger uden held at finde fejl i og omkring de gener, der allerede vides at kunne give anledning til sygdommen.

Dette kunne tyde på, at der eksisterer flere sygdomsloci.

Genetikeren forsøger vha. koblingsanalyse at finde et nyt locus, der er involveret i sygdom hos familien.

Ud fra sammenhæng mellem markøralleleler og fænotype viser det sig, at denne familie har et sygdomslocus på kromosom 5.

Næste trin i forsøg på at spore sig ind på det nye sygdomslocus er analyse af 3 polymorfe markører (A, B & C) på kromosom 5.

	Mor	Far	Barn1	Barn2	Barn3	Barn4	Barn5	Barn6	Barn7
Mark.A	7,8	7,7	7,8	7,7	7,7	7,7	7,8	7,7	7,7
Mark.B	3,4	3,5	3,5	3,3	3,4	4,5	3,3	3,4	3,4
Mark.C	5,6	6,7	5,6	5,7	5,7	6,6	5,7	6,7	6,7

- 3) Angiv haplotypen for de undersøgte familiemedlemmer; Hvad er sygdomshaplotypen?
- 4) Hvad skal der være sket hos moderen i forbindelse med kønscelledannelse, for at man kan komme nærmere i forsøget på at finde sygdomslocus?
- 5) Er der sket overkrydsning mellem nogle af de tre markør loci?
- 6) Redegør for hvilken af de tre markører der er tættest koblet til sygdomslocus.
 - A) Beregn afstanden (i cM) mellem sygdomslocus og markør locus A
 - B) Beregn afstanden (i cM) mellem sygdomslocus og markør locus B
 - C) Beregn afstanden (i cM) mellem sygdomslocus og markør locus C
- 7) Angiv den mest sandsynlige rækkefølge for sygdomslocus og de tre DNA markør loci.
- 8) Hvordan vil man herefter kunne finde genet involveret i sygdom hos denne familie?
- 9) Hvordan vil man kunne finde ud af, hvad der er galt med genet hos de syge familiemedlemmer?

4553053026

Retinitis pigmentosa

Retinitis pigmentosa (RP) er ligeledes en arvelig sygdom, der udviser forskellige nedarvningsmønstre.

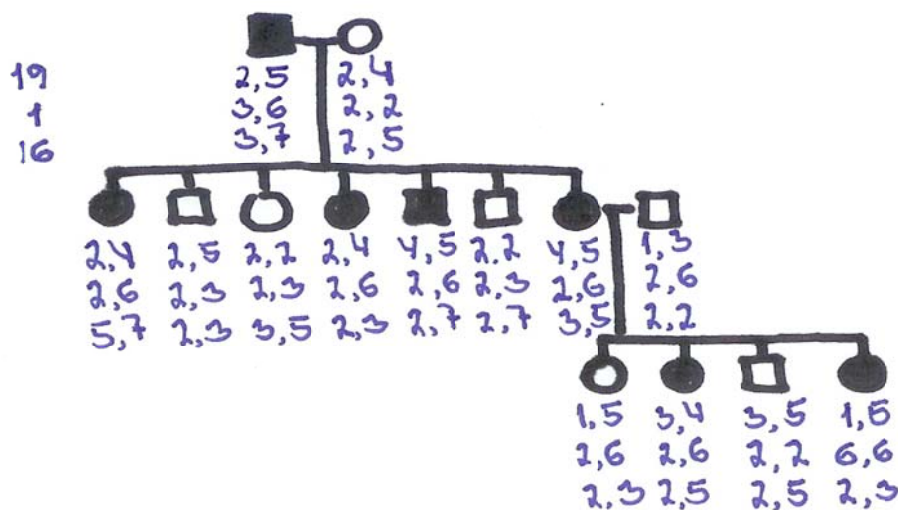
Således er 19q13.3, 1q41, 16q13, 15q26 og 2q14.1 alle loci relateret til denne sygdom.

Stamtræet her illustrerer en familie med denne sygdom.

En genetiker prøver at bestemme såvel arvegang som sygdomslocus i denne familie.

1) Hvilken arvegang er mest sandsynlig i familien?

Han opformerer polymorfe microsatellit DNA markør systemer tæt koblet til RP generne på kromosom 19, 1 & 16 i håb om at kunne få afklaret, hvilket gen der er muteret i denne familie.



2) På hvilket kromosom er der muteret RP gen i denne familie?

3) Hvorfor ønsker man at identificere sygdomslocus i familien?

Medfødt døvhed

På døveskolen slår det gnister mellem Charlotte og Niels, der begge er født døve.

Charlotte har fem ældre brødre. I hendes familie er hun den eneste, der er døv.

Niels er som den ældste ud af fire brødre den eneste i sin familie, der er døv.

Charlotte og Niels henvender sig nu til genetisk rådgivning, idet de venter barn og vil høre om risikoen for medfødt døvhed hos det kommende barn.

4553653026

- 1) Tegn stamtræ.
- 2) Angiv mulige arvegange i de to familier, idet der ses bort fra nye mutationer og nedsat penetrans.
- 3) Hvad er risikoen for døvhed hos det kommende barn, dersom arvegangen i begge familier er autosomal recessiv og de kommende forældre har mutationer i forskellige loci?
- 4) Hvad er risikoen for døvhed hos det kommende barn, dersom arvegangen i begge familier er autosomal recessiv og de kommende forældre har mutationer i samme locus?
- 5) Hvad er risikoen for døvhed hos det kommende barn, dersom arvegangen i Charlotte og Niels' familie er hhv. autosomal recessiv og x-bundet recessiv?

Retsgenetik

I forbindelse med et mord i et varehus i Sverige forsøger politiet at finde frem til gerningsmanden/kvinden.

Morderen har efterladt en kasket i varehuset, og retsgenetikere laver nu PCR på DNA fra hår på kasketten.

Man opformerer en polymorf microsatellit DNA markør.

Kun én blandt 5 mistænkte matcher markørallelerne fra varehuset.

Frekvensen af netop disse to markøralleler er i Sverige hhv. 0,21 og 0,25.

- 1) Under antagelse af, at der i Sverige bor 9 millioner mennesker, hvor mange forventes da at have samme markørgenotype som morderen?
- 2) Hvordan vil man kunne komme nærmere en afklaring af, om man har fat i gerningsmanden?
- 3) Hvem kan den mistænkte give skylden, hvis også andre markøranalyser peger på ham som gerningsmand?

455365306

Hæmoglobin gener

I et område i Afrika bliver 2000 mennesker undersøgt mhp. at finde fordelingen af hhv. raske hæmoglobin gener (HbA) og seglcelle varianten HbS.

Man finder følgende fordeling:

1600 er homozygote for HbA, 370 er heterozygote og 30 er homozygote for HbS.

- 1) Hvad er allelfrekvenserne for HbA og HbS?
- 2) Hvad er de observerede og forventede genotype frekvenser?
- 3) Er populationen i Hardy-Weinberg ligevægt?
- 4) Nævn betingelser for at Hardy-Weinberg ligevægten gælder.
Hvordan ville de observerede genotype frekvenser ændres i et område med stor udbredelse af malaria?
- 5) Ville frekvensen af HbS allelet være større eller mindre hos malariapatienter end blandt raske?
- 6) Forklar begrebet heterozygot advantage.
- 7) Hvad betyder det for udbredelse af et sygdoms-gen, at heterozygote har øget fitness?

4553653026

Genfrekvenser i Danmark, Holland og Sydafrika

Et enzym kodes vha. et gen på X-kromosomet.

Der findes to normale, codominante alleler A1 og A2.

En forsker i Danmark undersøger 200 mænd; hun finder, at 55 har fænotypen A1.

- 1) Hvad er frekvensen af kvinder med genotypen A1A2?

En forsker i Holland undersøger 800 kvinder; han finder, at 328 er heterozygote.

- 2) Tyder disse undersøgelser på, at genfrekvenserne er de samme i de to populationer?

Blandt Boer befolkningen i Sydafrika har man tilsvarende fundet, at frekvensen af A1 og A2 er hhv. 0,55 og 0,45

- 3) Giv en mulig forklaring på forskellen i genfrekvenser i hhv. Holland og blandt Boer befolkningen.

Allelfrekvenser m.m. i forbindelse med kønsbegrænsede egenskaber

Skaldethed på isen nedarves autosomt dominant og kommer sædvanligvis til udtryk hos mænd i 20-30 års alderen.

Frekvensen af genet, der giver dette træk er 1/20 i befolkningen.

- 1) Hvad er frekvensen af de tre genotyper i populationen?

- 2) Hvad er frekvensen af fænotyperne i populationen?

4553653026

Alpha1-Antitrypsin Deficiency

Alpha1-Antitrypsin Deficiency er en sygdom, der skyldes mutationer i alpha1-Antitrypsin genet.

Det normale allel kaldes M, mens det mest udbredte muterede allel kaldes Z (Glu342Lys). Det har vist sig, at ca. 95% af alle med Alpha1-Antitrypsin Deficiency er homozygote mht. Z allelet.

455365026

1) Hvad er arvegangen for sygdommen?

Hos alle personer med Z allelet ses samme haplotype, når man undersøger polymorfe microsatellit DNA markørsystemer tæt koblet til genet.

2) Hvor mange gange er denne mutation opstået?

Bærerfrekvensen er størst i Norge (18%), mens den i Danmark og Italien er hhv. 8 og 2%.

3) Hvor i verden er det sandsynligt, at (Glu342Lys)-mutationen opstod for ca. 6000 år siden?

Familiær Cholestase

Familiær Cholestase er en sygdom, der kun forekommer hyppigt i Østgrønland.

Arvegangen er autosomal recessiv.

Børn med to syge alleler dør, hvis de ikke behandles, pga. leversvigt.

Ud af 4000 fødsler i distriktet gennem en længere årrække resulterede de 40 i sygdom og død.

4553653026

Man har kortlagt genet (FIC1), der er involveret i denne sygdom, til kromosom 18q21.

Hos alle de syge ses samme missense mutation (1660G→A (D554N))

- 1) Hvad menes der med 18q21?
- 2) Hvordan vil man kunne påvise denne mutation?

Ved undersøgelse af tætkoblede polymorfe microsatellit sekvenser omkring genet har man bestemt haplotypen hos syge og bærere i Østgrønland.

- 3) Hvad menes med en haplotype?

Det viste sig, at alle syge og bærere i Østgrønland havde præcis den samme haplotype.

I Vestgrønland er der derimod fundet fire forskellige sygdomshaplotyper, mens der i Canada er fundet endnu flere forskellige sygdomshaplotyper.

I alle de tre populationer er der tale om den samme missense mutation og sygdomsprognosen er den samme.

- 4) Hvordan forklares den geografisk forskellige forekomst af sygdomshaplotyper?
- 5) Hvor er missense mutationen opstået?
- 6) Hvordan kan man forklare den høje forekomst af syge i Østgrønland?

CNF

Congenital nephrotis syndrome, den finske type (CNF) er en autosomal recessivt nedarvet sygdom, der skyldes mutationer i genet (NPHS1).

Genet koder for det transmembrane protein nephrin; mangel på dette protein medfører markant udskillelse af protein i urinen.

CNF er mest udbredt i Finland med en incidence på 1,2 ud af 10.000 levendefødte.

Uden dialyse og nyretransplantation overlever børn med to syge alleler ikke; de dør i en alder af 3-8 år.

Nephrin genet er lokaliseret på den lange arm af kromosom 19.

Blandt familier i Finland med denne sygdom har man i NPHS1 fundet fire mutationer, der udgør 90% af sygdomsallelerne.

Frekvensen af det syge gen er ca. 1/200 i Finland.

- 1) Hvad skulle man forvente at genfrekvenser var, dersom populationen i Finland opfyldte betingelserne for Hardy-Weinberg ligevægt?
- 2) Hvor mange babyer blandt 10.000 levendefødte skulle man forvente i Finland, dersom frekvensen af det syge allel er 1/200, og populationen opfylder betingelserne for Hardy-Weinberg ligevægt?
- 3) Hvorfor bliver der i Finland født flere babyer med denne sygdom end forudsagt for en population i Hardy-Weinberg ligevægt?

Ursula & Carl

Et par finske medicinstuderende er bekymrede for om deres ventede barn skal få CNF.

Ursula kommer fra en familie med denne sygdom; hendes moster havde CNF.

Ursula's morfar og mormor var fætter og kusine!

Der er ingen syge i Carls familie.

- 1) Hvor stor er deres a priori risiko for at få et barn med CNF?

Carl afgiver blodprøve mhp. på genetisk rådgivning. Det viser sig, at han ikke bærer af en af de fire hyppige NPHS1-mutationer.

- 2) Hvor stor er deres risiko nu for at få et barn med CNF?

Ursula afgiver ligeledes blodprøve. Hun er heterozygot.

- 3) Hvor stor er deres risiko nu for at få et barn med CNF?

4553653026