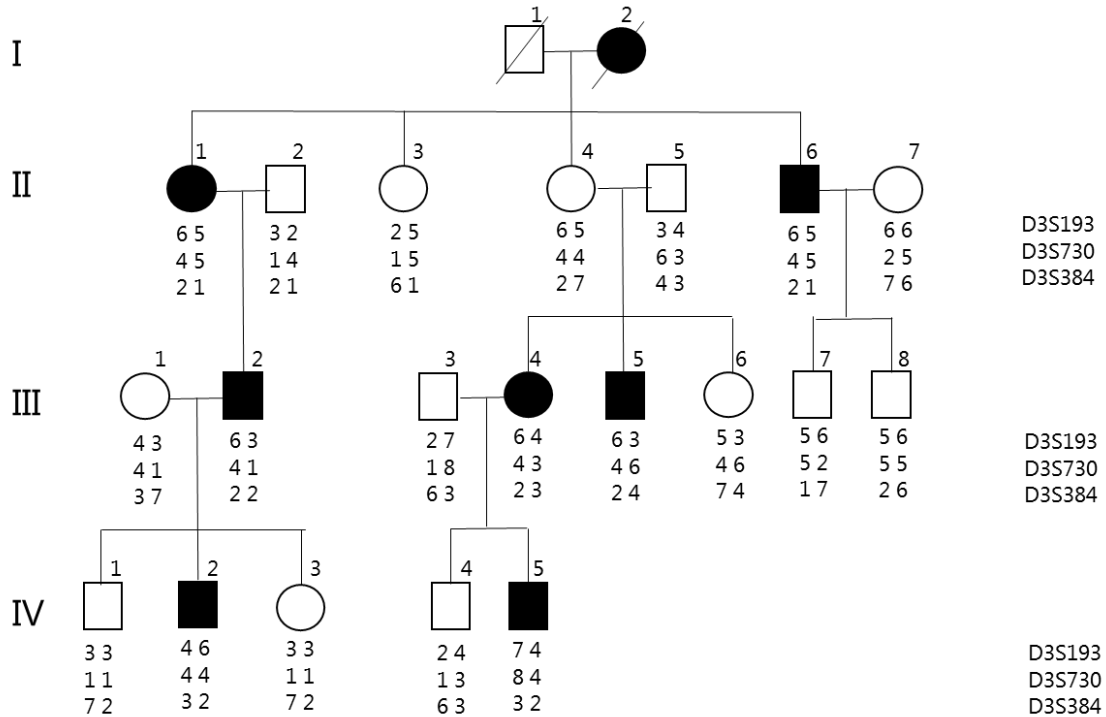


Opgave 1.

Manglende tandfrembrud (Primary failure of tooth eruption, PFE) udviser både allel- og locusheterogenitet. Nedenstående familie er undersøgt for kobling til *PTH1R*, med tre polymorfe DNA markører, der ligger 5 cM fra hinanden og koblet til *PTH1R*. Haplotyper for de tre markører er anført i stamtræet.



1. © Redegør for den mest sandsynlige arvegang for PFE i familien
 Autosomt dominant med lav penetrans. II4 har sygdommen men udtrykker ikke symptomer pga. den lave penetrans. X-bundet dominant kan udelukkes ved, at III2 videregiver sin sygdom til IV2, derfor er autosomt dominant arvegang den mest sandsynlige. Vertikal arvegang.
2. © Redegør for en mulig årsag til at II.4 ikke har PFE
 Lav penetrans. II.4 har sygdomsallelerne som hun videregiver til sin søn og datter.
3. © Redegør for om der er sket overkrydsninger
 II6 har haft en overkrydsning i den gamet som hun har givet videre til III8.
 III4 har også haft en overkrydsning i den gamet som hun har givet videre til IV5.
4. © Redegør for *PTH1R*'s placering i forhold til markørerne
PTH1R er tæt koblet til DNA-markørerne hvorfor der for de fleste syge har samme syge haplotype (6,4,2). Jo tættere markørerne er på *PTH1R*, jo mindre chance er der for at en overkrydsning vil adskille dem. DNA-markørerne er informative.

5. ① Angiv en diagnostisk analysemetode som kan benyttes til at bestemme den sygdomsfremkaldende mutation.

Da vi ved at alle som har haplotypen (6,4,2) har sygdommen, kan vi lave en pcr af PTH1R genet og derefter skære med restriktionsenzym, som har bindingsite i det muterede sted (man finder ud fra databaser den mest hyppige mutation af genet i befolkningen), herved kan man finde punktmutationer. Hvis skæringen med restriktionsenzym ikke finder sted, er der tale om en mutation et andet sted. Der nævnes at sygdommen har allelheterogenitet, og derfor kan vi (hvis første forsøg ikke lykkedes) køre en DNA sekventering af PTH1R genet. Lokusheterogenitet betyder, at flere alleler er skyld i sygdommen.

Andre metoder:

CGH array: her finder man insertioner og deletioner.

FISH metoden vil ikke være relevant her, da vi ved at der nok ikke er nogen translokationer eller større insertioner, deletioner eller nogen inversion.

Opgave 2

I en større tvillingeundersøgelse fandt man følgende konkordansrater mellem monozygote og dizygote tvillinger:

TANDSTATUS	KONKORDANSRATE MONOZYGOTE TVILLINGER	KONKORDANSRATE DIZYGOTE TVILLINGER
Manglende tænder	0,45	0,04
Behov for tandretning	0,57	0,30
Karies	0,58	0,26

- 1) ① Udregn heritabilitet for hver af de tre fænotyper

$$2*(MZ-DZ)=\text{heritabilitet}$$

Manglende tænder : 0,82

Behov for tandretning: 0,54

Karies: 0,64

- 2) ② Redegør for hvilken betydning arv har for de tre fænotyper og angiv et eksempel på konkordansrate, hvis arv ikke spiller en signifikant rolle.

Manglende tænder: Konkordansraten for dizygote er på 0,04, hvilket fortæller os at arv spiller en meget stor rolle, mens miljø spiller næsten ingen rolle. For monozygote er det sådan, at de stammer fra samme morula/blastocyt (geraf ordet monozygot), derfor er det fortræffeligt at bruge tvillingestudier til at afgøre hvor stor en rolle miljø spiller.

Behov for tandretning: Miljø spiller også en betydelig rolle, arv spiller en mindre.

Karies:

Med hensyn til karies får de fleste tvillinger slik af deres forældre samtidig, og derfor bliver

tvillingerne udsat for den samme miljø, og dermed får den samme fænotype ☺ her er konkordansraten 0,26, som også siger at arv ikke spiller en større rolle.

3) ☺☺ Redegør for hvilken arvegang, der er mest sandsynlig for de tre fænotyper og diskuter karakteristika for denne arvegang

Manglende tænder/oligodonti må være en autosomal dominant arvegang. Forældre er syge, og børnene bliver også syge.

Behov for tandretning er multifaktoriel. Spiser man gulerødder, vil alveoleknoglen remodelleres hvilket fører til tandvandring.

Karies er i den grad også multifaktoriel. Spiser man mere slik og børster mindre tænder, får man karies.

Opgave 3.

En yngre steril mand med udtalt underbid og store tandkroner henvises til kromosomundersøgelse. Undersøgelsen viser, at han har Klinefelters Syndrom.

1. ☺☺ Angiv mandens karyotype og redegør for hvorledes denne kromosomfejl kan være opstået, herunder om den kan være opstået i 1. eller 2. meiotiske deling hos mandens far eller mor. 47XXY. Kromosomfejlen er sket ved non-disjunction i enten fars første meiotiske deling, eller i morens 1. eller 2. meiotiske deling.

Et barn fødes med alvorlige kraniemisdannelser og læbe-ganespalte, hvorfor der foretages en kromosomundersøgelse. Barnet har karyotypen 46,XX,+13,der(13;13)(q10;q10).

2. ☺☺ Angiv hvilket syndrom barnet lider af og redegør for hvilke karyotyper man kan forvente at finde hos forældrene.

Barnet lider af trisomi 13 (Patau syndrom). Den ene af forældrene har en normal karyotype mens den anden har en balanceret robertsonsk translokation: 45XX/XY,der(13;13)(q10;q10) (da det er autosomt kan det enten være hos moren eller faren). Da det er balanceret har forælderen ingen symptomer. Barnet må have arvet translokationen fra den forælder som bærer den, og en rask kromosom 13 fra den anden forælder.

Et forældrepar kommer til genetisk rådgivning på grund af infertilitet. Kromosomundersøgelse viser følgende karyotyper: 46,XY og 45,XX,der(15;15)(q10;q10)

3. ☺ Hvilke zygoter vil forældreparret kunne danne, og hvad er de tilhørende fænotyper?

Faderen er rask og danner raske zygoter. Moderen danner ubalancerede zygoter som medfører spontan abort. Hun kan danne zygoter med der15=trisomi 15 (lethal), eller zygoter uden kromosom 15 = monosomi 15 (lethal).

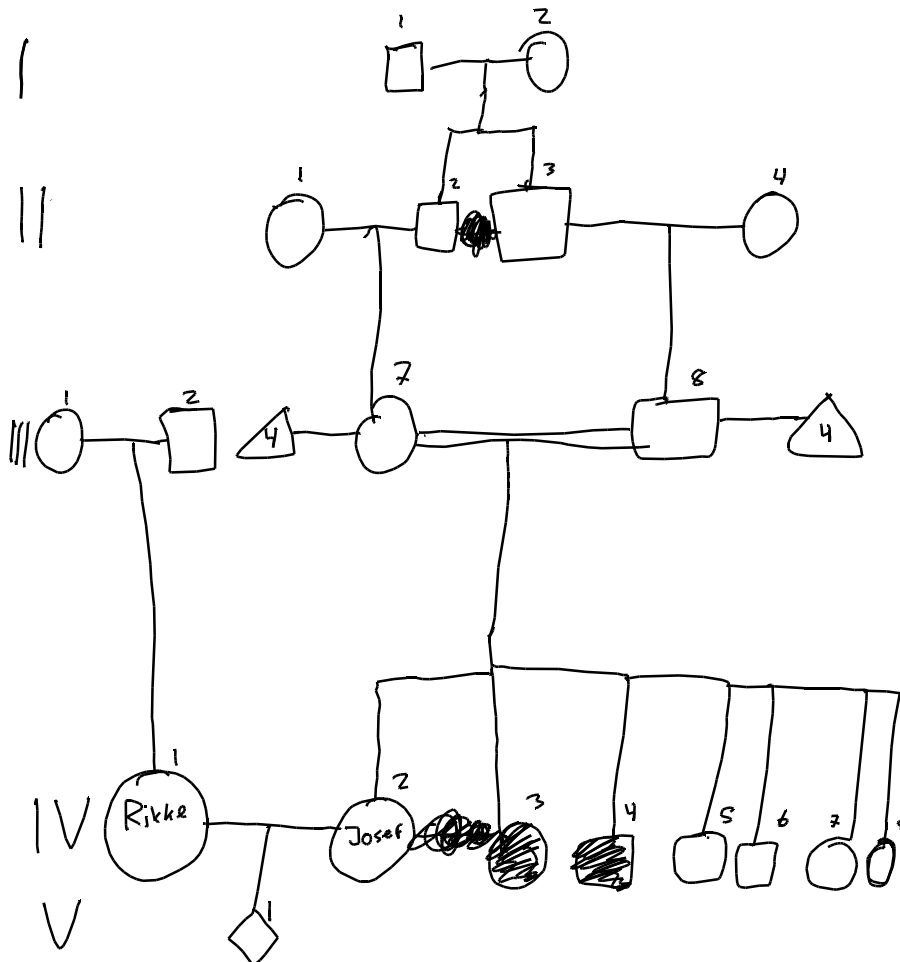
Opgave 4.

Ellis-van Crevelds syndrom er karakteriseret ved korte lemmer, korte ribben, ekstra fingre, neonatal tandfrembrud og medfødt hjertesygdom. I den danske befolkning er hyppigheden af sygdommen beregnet til 1:60.000 men den i amerikanske Amish befolkning er beregnet til 1:200.

Rikke og Josef venter barn. Rikke er fra Danmark, hun er enebarn, hendes mor og far er raske og der kendes ikke til arvelige sygdomme i Rikkens familie.

Josef stammer oprindeligt fra Amish befolkningen, han er rask, men har en søster og en bror, der lider af Ellis-van Crevelds syndrom. Herudover har han to yngre raske søstre og to yngre raske brødre. Hans far og mor, der er fætter og kusine, samt bedsteforældre er alle raske. Hans far og mor har hver 4 raske søskende.

1. ☉ Tegn et komplet stamtræ over familien



2. ☉ Redegør for den mest sandsynlige arvegang

Autosomal recessiv. Lige fordeling af afficerede mellem mænd og kvinder, horisontal arvegang, Indgift i familien/Founder effekt.

3. ☉ Beregn allelfrekvensen for sygdomsallelen i henholdsvis den danske befolkning og Amish befolkningen

Dansk befolkning:

$$q^2 = 1/60.000$$

$$q = 0,00408$$

Amish befolkning:

$$q^2 = 1/200$$

$$q = 0,0707$$

4. ☉ Beregn risikoen for at det ventede barn vil få Ellis-van Crevelds syndrom

$$2/3 * 0,00408 * 1/2 * 1/2 = \mathbf{0,00068}$$

Josefs ene raske søster, Maria, venter barn med en mand, Mark, fra Amish befolkningen. Der er ingen oplysninger om sygdomsforekomsten i hans familie

5. ☉ Beregn risikoen for at deres ventede barn vil få Ellis-van Crevelds syndrom

$$2/3 * 1/2 * 0,0707 * 1/2 = \mathbf{0,01178}$$