



Eksamen i medicinsk genetik (SODB16031E)

67

24 september 2018

Planlagt: 09:00 - 11:00

Eksamensnr: 67

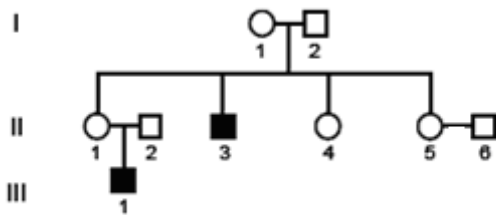
Plads: E07-046

Side 1 af 8

- (P): Spørgsmålet vægter 1 point
 (PP): Spørgsmålet vægter 2 point

OPGAVE 1.

I en familie forekommer der ektodermal dysplasi:



1. (P): Redegør for den mest sandsynlige arvegang.
 Den mest sandsynlige arvegang er X-bunden recessiv, idet de afficerede er drenge. Desuden ses der ingen far-til-søn transmission. Sygdommen nedarves gennem kvindelige obligate bærere (I.1 og II.1).
2. (P):
 - A. II,1 er gravid. Hvad er risikoen for at II,1 og II,2 får endnu et barn med ektodermal dysplasi? Manden II.2 er rask og ikke-bærer, derfor kan han ikke nedarve sygdommen. II.1 er obligat bærer, idet hun allerede har en syg dreng. Risikoen for at kvinden II.1 giver det syge allel videre og for at det bliver en dreng er: $\frac{1}{2} \cdot \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$ for at få en syg dreng. Piger bliver ikke syge.
 - B. Hvad er risikoen for at II,3 får et barn med ektodermal dysplasi? Redegør.
 Under antagelse at II.3's kone har to raske alleler, vil risikoen for at få en syg dreng være 0, idet der ikke er far-til-søn transmission ved X-bundne arveange (far giver kun et Y kromosom videre til sin søn). Dog vil alle II.3's døtre blive obligate bærere.
3. (P): Kan en kvinde der er bærer for den X-bundne recessive form af ektodermal dysplasi vise symptomer? Forklar og beskriv mekanismen bag dette.
 Ja, en kvinde kan vise symptomer på en X-bunden recessiv form af ektodermal dysplasi og dermed være manifesteret heterozygot. Dette skyldes, at hun i forvejen har et sygt allel, hvormed den andel normale allel bliver inaktiveret, pga. X-inaktivering. Altså er der sket en skæv X-inaktivering, der resulterer i kvindens symptomer.

4. (P): Der findes andre arvegange for ektodermal dysplasi, bl.a. autosomal dominante og autosomal recessive former. Hvad kaldet det begreb?
En og samme sygdom med flere arvegange skyldes mutationer i flere gener. Dette kaldes *locus heterogenitet*.

OPGAVE 2.

En dreng på 3 år ses for første gang i din klinik. Ved undersøgelsen får du mistanke om, at barnet har Down syndrom.

1. (P): Nævn tre symptomer, der er karakteristiske for et barn med Downs syndrom.

Karakteristika for børn med Downs syndrom:

Øjenfold, bred nakke, mental retardering, hjerteproblemer

Moderen fortæller, at barnet er blevet diagnosticeret med Downs syndrom. Diagnosen er en klinisk diagnose. Der ikke er andre tilfælde af Down syndrom i familien.

2. (P): Beskriv proceduren for den undersøgelse der skal udføres for at verificere diagnosen? Karyotypering altså en kromosomanalyse, hvor der først bliver taget en blodprøve på den 3 årige dreng, for derefter at tilsætte et stof, der blokerer cellerne i metafasen, for at kromosomerne bedst kan synliggøres. Derefter farves kromosomerne med G-bånd farvning og stilles i et karyogram i en rækkefølge efter størrelse (de første kromosomer er størst). Kromosomanalyse har en opløsning på 5 Mb, hvilket er hensigtsmæssigt i dette tilfælde, da Downs syndrom skyldes et ekstra kromosom på nr. 21 (trisomi 21).

Barnet bliver sendt til undersøgelse, og du får svar fra det diagnostiske laboratorium.

3. (P):

A. Hvad er den mest sandsynlige karyotype, barnet har?

Eftersom moderen fortæller, at der ikke andre tilfælde af Downs Syndrom i familien, må barnets karyotype være:

47,XY,+21

Altså har barnet et ekstra frit kromosom 21.

B. Hvilken anden karyotype kunne barnet også have?

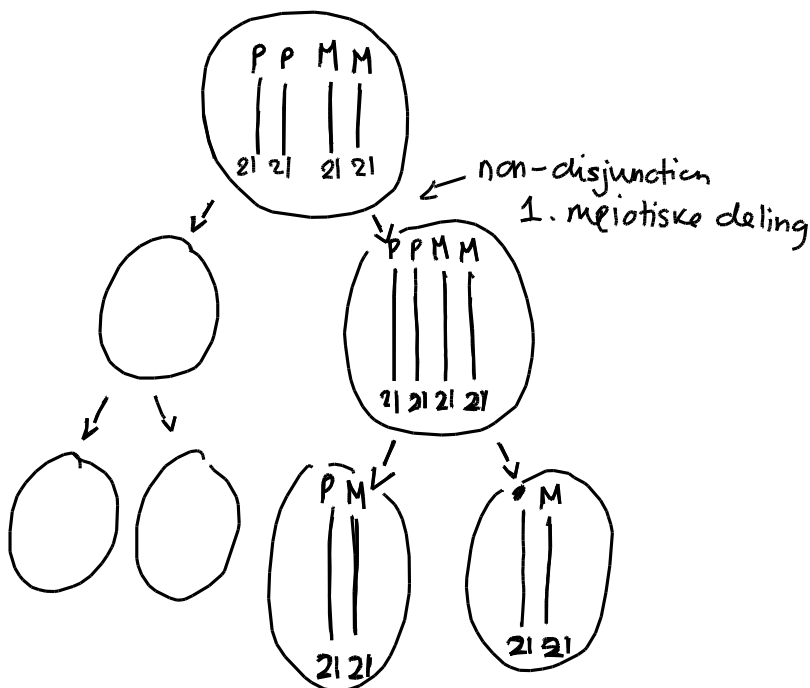
Barnet kunne være bærer af en ubalanceret Robertsonsk translokation af f.eks. kromosom 14 og kromosom 21. I så fald vil karyotypen være:

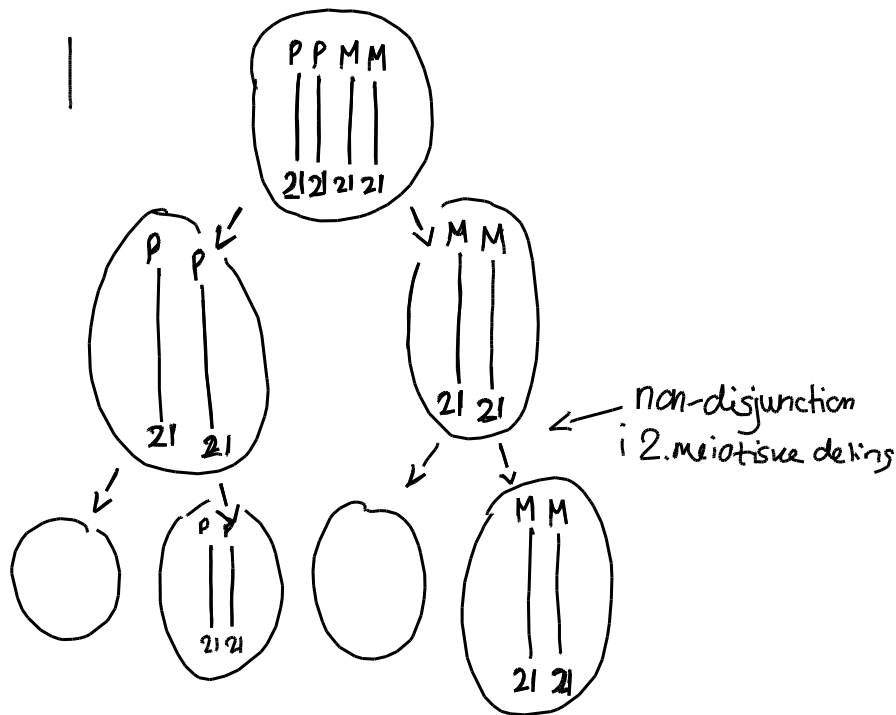
46,XY,der(14;21),(q10;q10),+21

Moderen er nysgerrig og spørger hvordan Down syndrom opstår. Både moderen og faderen har normale kromosomer.

4. (PP): Beskriv den bagved liggende mekanisme for den mest sandsynlige karyotype ved Down syndrom – herunder de to forskellige varianter - gerne med en tegning.

Som beskrevet ovenfor, er den mest sandsynlige karyotype ved Downs Syndrom 47,XY, +21 (ved en dreng), altså et ekstra frit kromosom 21. Dette skyldes, non-disjunction i enten moderens eller faderens 1. eller 2. meiotiske deling.





Ovenfor er illustreret non-disjunction i 1. og 2. meiotiske deling af kromosom 21. P står for den paternelle allel, mens M står for den materielle allel.

OPGAVE 3.

Et par har et barn der viser sig at lide af cystisk fibrose (CF), der er den hyppigste autosomalt recessive sygdom i den danske befolkning. Hyppigheden af anlægsgbærere er ca. 4%.

Da parret gerne vil have flere børn, vil de vide om der er risiko for at deres næste barn får CF.

1. (P) Hvad er risikoen?

Idet parret allerede har et barn med cystisk fibrose, må begge forældre være heterozygote for den syge allel. Derfor er risikoen for at deres næste barn får CF $\frac{1}{4}$.

De tager chancen og får et barn til, der viser sig at være rask.

2. (P) Hvor stor er risikoen for at dette barn er anlægsgbærer?

Barnet er rask og kan derfor ikke være homozygot for den syge allel (a,a). Dog er risikoen for at dette barn er anlægsgbærer $\frac{2}{3}$. (Se nedenstående Punnett Square)

	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

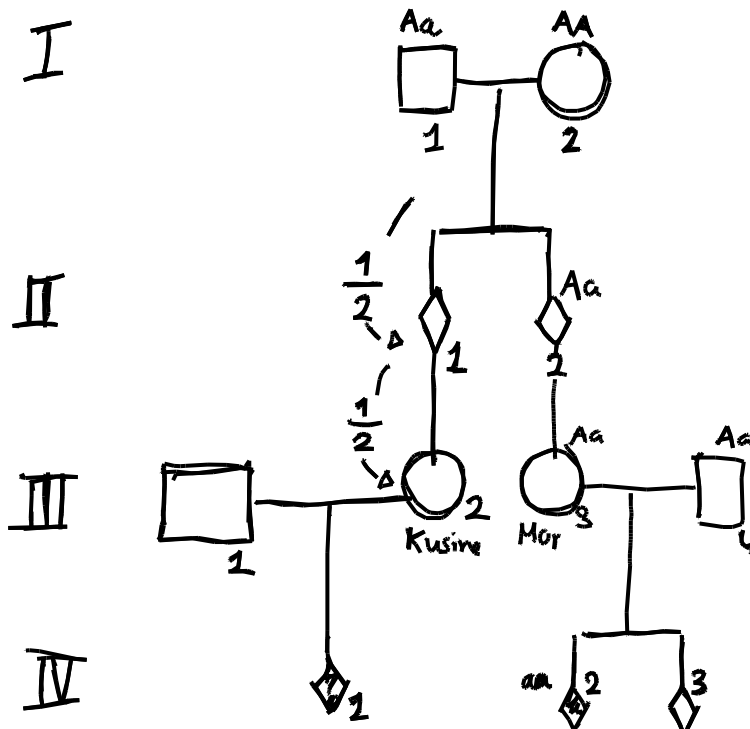
En kusine til CF-barnets mor er blevet lidt nervøs over, at der er blevet konstateret en arvelig sygdom i familien, da hun lige er blevet gift og er ved at planlægge sin første graviditet. Hun vil derfor vide, om der er risiko for at hun og hendes mand kan få et barn med CF, og i givet fald hvor stor denne risiko er. De er ikke beslægtede.

3. (PP) Hvad er kusinens risiko for at få et barn med CF?

Risikoen for at en af kusinens forældre (II.1) er bærer, er $\frac{1}{2}$. Derfor er kusinens (III.2) risiko for at være bærer $\frac{1}{4}$.

Faderens (III.1) bærerrisiko er 4 %, som hyppigheden af anlægsgbærere i befolkningen.

Deres barns risiko for at få CF: $\frac{1}{4} \cdot \frac{1}{2} \cdot \frac{4}{100} \cdot \frac{1}{2} = 0,0025$



Du henviser kvinden til genetisk rådgivning på klinisk genetisk afdeling, hvor man foretager en omhyggelig udredning af familiernes helbredsforhold. Man får herigennem opklaret at kusinens mand har en morbror på 30 år, som pga. barnløshed er blevet undersøgt på Rigshospitalets

fertilitetsklinik. Det blev konstateret at han var infertil pga azoospermi, dvs. at der ikke er sædceller i hans sæd. Han har endvidere de sidste 4-5 år haft tilbagevendende lungebetændelser. Det viser sig at han faktisk har CF, om end i en forholdsmæssig mild form. Det er velkendt at det kliniske billede kan variere meget.

4. (P) Hvad svarer man herefter kusinen og hendes mand mht. risikoen for at deres børn udvikler CF?

OPGAVE 4.

1. (P) Angiv mindst fem karakteristiske træk ved arvelig cancer.

Autosomal dominant arvegang med nedsat penetrans

Ophobning af kræfttilfælde hos samme familie

Associeret cancer hos familiemedlemmerne: f.eks. ovariekræft og brystkræft

Lav debutalder

Flere primære cancer hos samme person

2. (P) Beskriv den molekylære mekanisme bag arvelig kræft?

Ved arvelig kræft, arver man en muteret allel på et tumor-supressor gen. Ifølge Knudsons 2 hit model, er denne arvede mutation det første hit. Dvs. man har nu en større risiko for at få sit 2. hit end ved sporadisk kræft. Så snart 2. hit forekommer gennem en somatisk mutation i form af en punktmutation eller deletion, vil man udvikle kræft.

Ved Prader-Willi (PWS) og Angelman syndrom (AS) ses der tilsyneladende identiske mutationer, men deres kliniske billede er meget forskelligt.

3. (PP) Angiv den mekanisme der ligger bag denne forskel, samt to forskellige mutationer ved henholdsvis PWS og AS.

Mekanismen bag denne forskel kaldes *imprinting*.

Ved AS ses 3 forskellige mutationer: maternal deletion, maternal derived mutation i UBE3A genet og uniparental paternal disomi. Altså udvikler man AS hvis man har arvet en deletion af sin mor på kromosom 15, og samtidigt har sin paternelle allel imprintet (inaktiveret). Eller hvis man har arvet en mutation i UBE3A genet fra moderen, mens det paternelle allel igen er imprintet. Sidste mulighed for at få AS er, hvis man har arvet begge sine alleler fra faderen, som ikke udtrykkes pga. imprinting.

Ved PWS ses 2 forskellige mutationer: paternel deletion og uniparental maternal disomi. I dette tilfælde har man enten arvet en deletion fra sin far, mens den maternelle allel er imprintet eller også har man arvet begge sine alleler fra moderen, og som så ikke udtrykkes pga. imprinting,

Ved Huntington's sygdom ses der ofte tidligere debut i de seneste generationer.

4. (P) Hvad kaldes dette fænomen?

Fænomenet kaldes *anticipation*

5. (P) Hvad er den molekylære baggrund for det?

Huntington's sygdom skyldes en dynamisk mutation, et trinukleotid repeat, som har en tendens til at blive forlænget for hver generation. Jo flere repeats, desto tidligere er sygdomsdebut og desto mere alvorligt er symptomerne.