

Eksamen i medicinsk genetik - Eksamen i medicinsk genetik



26

23 september 2019

Planlagt: 09:00 - 11:00

Eksamensnr: 26

Plads: E03-004

Side 1 af 6

Opgave 1

1.

Arvegangen må være autosomal recessiv, idet syge børn har raske forældre, sygdommen rammer mænd og kvinder ligeligt, og der er flere syge i samme generation.

2.

Dette gøres lige efter barnet er født, fordi man må starte behandling tidligt hvis barnet har PKU.

3.

I de seneste 4 år i Danmark fødes:

$$58205 + 61614 + 61397 + 61476 = 242692 \text{ børn}$$

Ud af dem bærer ca. 2% en mutation i PKU-genet forbundet med sygdommen:

$$242692 * 0,02 = 4854 \text{ bærere}$$

Da sygdommen nedarves autosomt recessivt, må der være 4854 syge alleler i bærerne ud af de i alt $2 * 242692 = 485384$ alleler i alt. Der må forventes at være ligeså mange syge alleler i de syge børn.

$$\frac{4854}{485384} = 0,01$$

Altså er allelfrekvensen for de homozygote syge børn 0,01. Dette må være q i Hardy-Weinberg ligevægten. Frekvensen af syge børn født i de seneste 4 år må altså være:

$$q^2 = 0,01^2 = 0,0001 = 0,01\%$$

Da der i alt var født 242692 børn, må frekvensen af syge børn være:

$$0,0001 * 242692 = 24 \text{ børn}$$

Altså forventes der at være født 24 børn i Danmark de seneste 24 år med PKU.

4.

Idet II.1 er syg, må han være homozygot for mutationen i PKU, idet sygdommen nedarves autosomal recessivt. Hans barn bliver altså som minimum bærer af mutationen, da hans sandsynlighed for at give mutationen videre er 1. Hvis han får et barn med en dansker, som ikke kender til sygdomstilfælde i familien, forventes kvindens bærerrisiko at være $0,02 = 2\%$. Hun vil så have en sandsynlighed på $\frac{1}{2}$ for at give mutationen til sit barn.

$$1 * 0,02 * \frac{1}{2} = 0,01 = 1\%$$

II.1 har altså en estimeret sandsynlighed på 1% for at få et sygt barn.

5.

Idet II.1 er syg, må I.1 og I.2 begge være bærere af mutationen. II.1 må altså som minimum have en bedsteforælder på hver side af familien, som også er bærer. Sandsynligheden for at II.1s onkel eller

tante er bærer er så $1/2$. Sandsynligheden for at kusinen bliver bærer er derfor $1/2 * 1/2 = 1/4$. Deres barn vil med sikkerhed arve en syg allel fra sin far, så sandsynligheden for sygdom er lig med sandsynligheden for at barnet arver mutationen fra sin mor, som må være $1/4 * 1/2 = 1/8$.

Opgave 2

1.

1a

Falsk. Da PKU skyldes en mutation i et gen, er mutationen for lille til at kunne påvises med arrayCGH, som kun kan benyttes ned til størrelser på 40-100kbp.

1b

Sandt. Hvis personen har 46 kromosomer inklusive en Robertsonsk translokation, må mutationen være ubalanceret, idet der er "for meget" genmateriale. Det vil altså godt kunne opdages på en arrayCGH, idet den kan bruges til at finde ubalancerede mutationer.

1c

Falsk. ArrayCGH kan kun informere om ubalancerede mutationer, men ikke hvordan de er opstillet. Man må udføre karyotyping for at finde ud af om der er tale om fri trisomi 21 eller en ubalanceret Robertsonsk translokation.

1d

Sandt. Karyotypering kan skelne størrelser ned til 1bp og op til flere Mbp.

2.

Balancerede mutationer kan ikke påvises med arrayCGH. Robertsonsk translokation, reciprok translokation eller inversion vil altså ikke altid kunne påvises med denne metode, hvis de er balancerede. Dette skyldes at man i arrayCGH benytter en probe til at detektere om et bestemt gen eller lignende er tilstede. Resultatet fås ved at sammenligne med en standardprøve. Man får altså ikke at vide præcis hvor der er eller ikke et gen, men kun hvis der er en ubalance i form af en duplikation eller en deletion.

3.

Idet det syge barn har to raske forældre, må sygdommen nedarves recessivt. Barnet må altså være homozygot for mutationen, mens forældrene må være heterozygote, hvis det er den sygdomsfremkaldende mutation der er tale om. Altså må man mistænke varianten Gln134Ter for at være den patogene.

Opgave 3

1.

Anticipation.

2.

Hvis en sygdom udviser anticipation, må mutationen forventes at være dynamisk. Altså ses der en række repeats, som bliver længere og længere for hver ny generation, hvilket gør at sygdommen forværres for den nye generation.

3.

Sygdommen må være X-bunden recessiv, idet den primært rammer drenge. Altså må man, som pige, skulle være homozygot for mutationen for at være syg. Gruppe 2 må altså være de raske kvinder, idet gruppen indeholder mange heterozygote fænotyper, og mænd ikke kan være heterozygote. Gruppe 3 må indeholde mændene med FRAXA, idet der ikke ses nogen fænotype. Gruppe 1 og 4 må være de syge kvinder, som vil være homozygote for mutationen, og de raske mænd som også er homozygote, dog ikke for mutationen, men for locus, idet mutationen sidder på X-kromosomet.

4.

Personerne må enten være homozygote for allelen eller have en deletion her, således de kun har en allel.

Opgave 4

1.

Hvis man har karyotypen $45,XX,der(15;21)(q10;q10)$ må man bære en balanceret Robertsonsk translokation. Man har altså normale kromosomer, undtagen at man i stedet for at have to kromosom 15 og to kromosom 21, har et kromosom 15, et kromosom 21 og et kromosom 15;21, hvor de to kromosomer altså har sat sig sammen.

Man vil kunne danne gameter med et kromosom 15 og et kromosom 21, som er helt normalt.

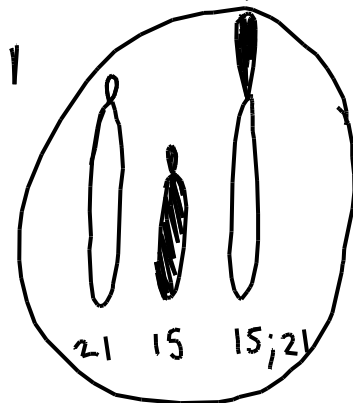
Man kan danne gameter med det Robertsonske kromosom 15;21, hvor barnet vil bære translokationen, men balanceret, ligesom sin mor.

Man kan have gameter med kun kromosom 15 eller kun kromosom 21, hvilket vil føre til spontan abort.

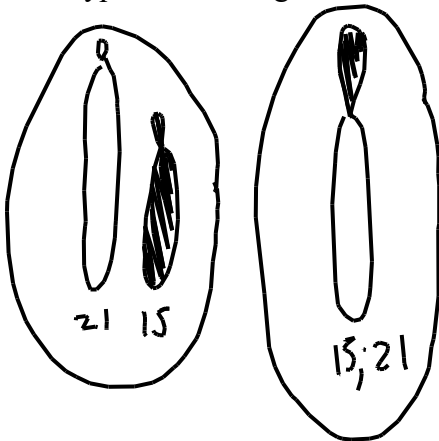
Man kan have gameter med det Robertsonske kromosom 15;21 og det normale kromosom 21, hvilket vil føre til et barn med trisomi 21, altså Down's syndrom.

Man kan have gameter med det Robertsonske kromosom 15;21 og det normale kromosom 15, som vil føre til spontan abort, idet man ikke kan overleve med trisomi 15.

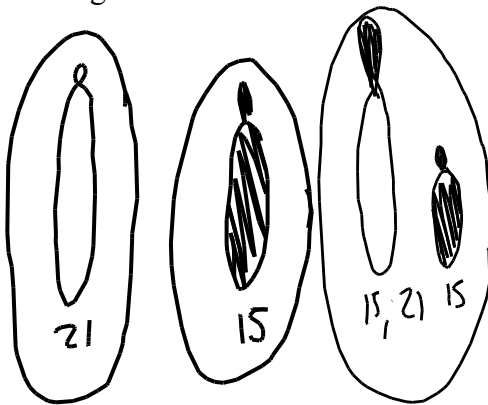
Mors kromosomer, der kan dannes gameter med:



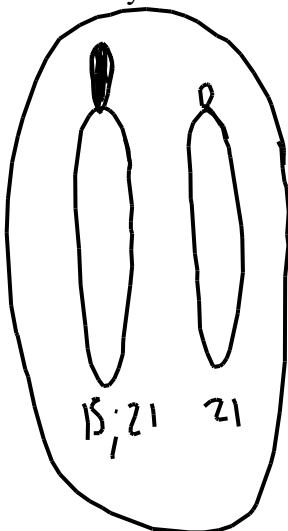
Fænotypisk normale gameter:



Fatale gameter:



Down's syndrom:



2.

Barnet kan få en helt normal karyotype 46,XY hvis han får sin mors normale kromosomer. Han kan arve den balancerede Robertsonse translokation og få karyotypen 45,XY,der(15;21)(q10;q10), og stadig være fænotypisk normal.

Slutteligt kan barnet arve det Robertsonske kromosom samt et normalt kromosom 21 fra sin mor, og få karyotypen 46,XY,+21,der(15;21)(q10;q10), og altså få Downs syndrom.

3.

Barnets resultater fra genotypningen er identisk med moderens. Dette kunne tyde på at barnet har arvet både det Robertsonske kromosom samt sit kromosom 15 fra sin mor, uden at have arvet noget kromosom 15 fra sin far. Der er altså tale om uni-parental disomi. Dette kan være opstået på forskellige måder, men der må under alle omstændigheder have været trisomi 15 kortvarigt i fostertilstanden, hvorefter det paternelle kromosom 15 er gået tabt.