

Eksamen i medicinsk genetik (SODB16031E)



106

27 september 2021

Planlagt: 09:00 - 11:00

Eksamensnr: 106

Plads: E05-004

Side 1 af 9

Opgave 1

Frekvensen af syge der lider af en monogen sygdom er 1:40.000 i populationen. Beregn allelfrekvensen af sygdomsallelen hvis:

Ⓟ **1. Sygdommen nedarves autosomt dominant**

Svar: Når der er tale om en autosomal dominant sygdom, skal patienten have sygdomstypen $2pq$, altså må $1/40000 = 0,000025$, hvilket svarer til $2pq$.

For at finde q (sygdomsallelen), kan vi gå udefra at q er et ekstremt lille tal, hvilket giver os et p der er tæt på 1. ($1=p-q$). ved at bruge Hardy Weinberg ligning kan vi gøre følgende;

$$0,000025 = 2 \cdot 1 \cdot q, \text{ som svarer til } 0,000025/2 = 0,0000125 \text{ (} q \text{)}$$

Det vil siges at 0,0000125 er allelfrekvensen af sygdomsallelen.

Ⓟ **2. Sygdommen nedarves autosomt recessivt**

Svar; Når sygdommen nedarves autosomt recessiv, må frekvensen af de syge svare til q^2 , hvilket vil sige at $1/40000 = 0,000025$, svarer til q^2 . For at finde q som er allelfrekvensen af sygdomsallelen, tages der kvadratroden af dette tal og vi får derfra at $q = 0,005$, hvilket svarer til allelfrekvensen af sygdomsallelen.

Ⓟ **3. Sygdommen nedarves X-bunden recessivt**

Svar: For x bundet recessiv sygdomme gælder der at det oftest er mænd der bliver ramt, da der kun skal en mutation i X kromosomet, før at en mand er syg. For kvinder er tallet for de afficeret ekstremt lille, og derfor kan man se bort for det. Det vil siges at fra vores population antager vi at halvdelen er mænd altså får vi $40000/2 = 20000$. $1/20000 = 0,00005$, hvilket svarer til allelfrekvensen for sygdomsallelen.

Ektodermal dysplasi karakteriseres ved medfødt abnorm udvikling af to eller flere ektodermale strukturer inklusive tænder (anodonti eller hypodonti). Lidelsen kan skyldes mutationer i flere forskellige gener.

Ⓟ **4. Hvad kaldes dette fænomen?**

Svar: Et fænomen for en sygdom der kan skyldes mutation i flere forskellige gener, betegnes som locus heterogenitet.

I en familie er en pige afficeret med en sjælden X-bunden recessiv blødersygdom. Hendes forældre er raske.

Ⓟ 5. Angiv to mulige forklaringer på at pigen er syg.

Svar: En forklaring på at pigen kan være syg er en skæv X-inaktivering. Under normale forhold får en pige 50% af sine x-kromosomer fra sin far og 50% fra sin mor. Hvis der eksempelvis er en overvægt af de aktive X kromosomer fra moren, som er bærer af mutationen, vil de fleste af pigens aktive X kromosomer have mutationen og de raske aktive fra faren kan dertil ikke kompensere med de syge aktive fra moren.

En anden forklaring kan være at pigen har turner syndrom, hvilket vil sige at hendes karyotype er 45x. Hun vil derfor kun have et enkelt rask X og bliver det muteret, kan pigen blive syg, da hun ikke har et andet X der kan kompensere for det syge X.

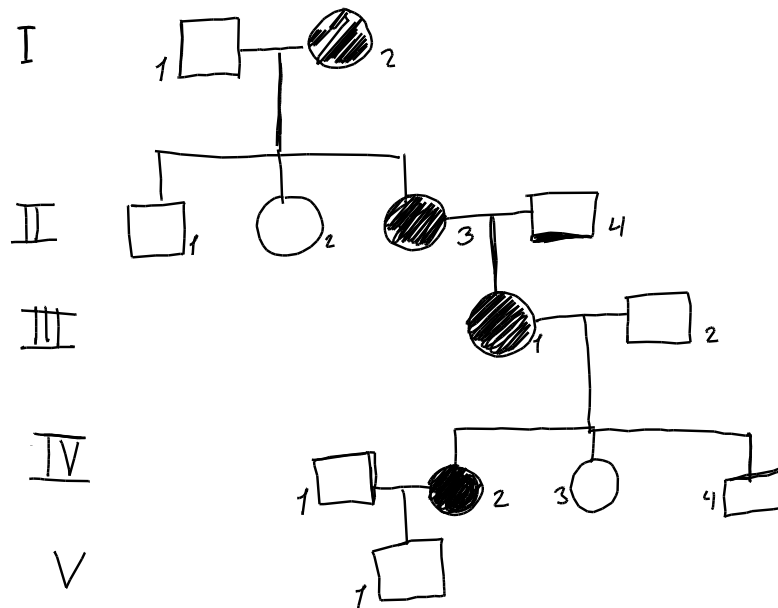
Opgave 2

Brystkræft er en hyppigt forekommende kræftform hos kvinder, der bl.a. kan skyldes mutation i tumor suppressor generne *BRCA1* eller *BRCA2*.

ⓅⓅ 1) Tegn et illustrativt stamtræ fra en familie, hvor denne sygdom nedarves.

Stamtræet skal rumme mindst 3 generationer, og stamtavlen med eventuel medfølgende tekst skal illustrere hvad der er karakteristisk ved arvelig cancer generelt.

Svar; Stamtræ over en familie, hvor brystkræft ses er vist i nedstående figur.



Overstående figur illustrerer et stamtræ over brystkræft i en familie bestående af 5 generationer, hvor 4 kvinder er afficeret (II, II3, III1, IV2)

Arvelig kræft ses oftest som en dominant sygdom, idet at den kommer i alle generation, der kan dog forekomme nedsat penetrans. Nedsat penetrans kunne eksempelvis have vist sig hvis III blev gift og fik en datter med brystkræft. Brystkræft rammer nemlig oftest kvinder.

Herudover ser man brystkræft i forbindelse med Knudsons two hit hypotese, hvor første hit nedarves gennem kønscellerne og andet hit kommer ved en mutation på de somatiske celler, der blandt andet kan skyldes miljømæssige påvirkninger.

Debutalderen for arvelig kræft er oftest lav, hvortil de afficeret oftest får diagnosticeret kræft i en forholdsvis tidlig alder. Herudover ses der oftest associationskræft, idet at der oftest kommer andre former af kræft, som følge af den allerede opståede kræft (kunne i dette tilfælde være æggestokke kræft). Sidst kan der også forekomme flere primære kræfttyper.

ⓈⓈ 2) Redegør for mekanismen bag de arvelige former for kræft.

Svar: Mekanismen bag de arvelige former for kræft er som beskrevet kort overfor Knudsons two hit hypotese. Denne hypotese fortæller om at chancen for at få kræft, med en i forvejen muteret tumor suppressor, er større end hvis der slet ikke var en mutation. Denne mutation i tumor suppressor genet arves ned via kønscellerne, som medføre det såkaldte first hit.

'second hit' kommer som følge af en mutation i de somatiske celler. Det kunne eksempelvis være miljøpåvirkning, såsom UV-ståler der giver hudkræft eller rygning der resulterer i en anden form for kræft, eksempelvis lungekræft.

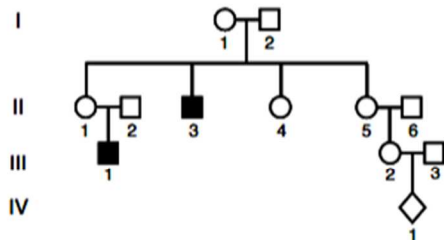
Ⓟ 3) Angiv kort hvordan man finder ud af om en person har en brystkræft-disponerende mutation i *BRCA1* eller *BRCA2*.

Svar: Man kan finde ud af om der er tale om *BRCA1* eller *BRCA2*, ved at foretage en DNA sekventering, hvor man på baggrund af dette, kan sammenligne med en kontrolprøve og dermed komme frem til hvilken mutation der er tale om.

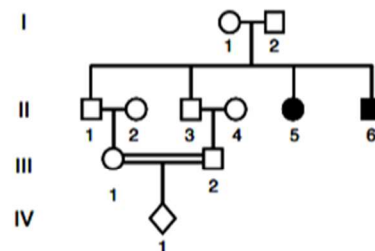
Opgave 3

Figur 1 viser stamtræer fra fire familier hvor der nedarves fire forskellige sygdomme. Over hver familie er angivet incidensen i befolkningen af den sygdom der ses i den pågældende familie.

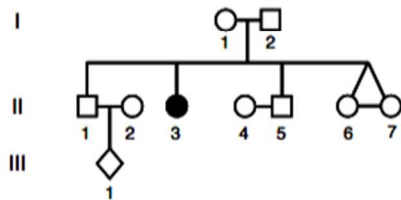
Familie A. Incidens af sygdom 1:8500



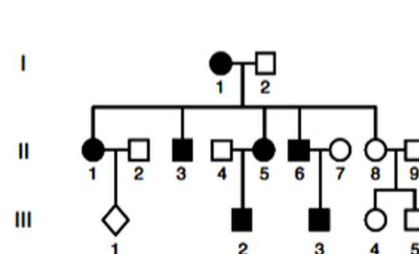
Familie B. Incidens af sygdom 1:200000



Familie C. Incidens af sygdom 1:4000



Familie D. Incidens af sygdom 1:4000



Ⓟ 1. Redegør for den mest sandsynlige arvegang i hver af de fire familier. Der ses bort fra muligheden for ny mutation og nedsat penetrans.

Svar;

Familie A; X bundet recessiv

Familie B: Autosomal recessiv

Familie C; Autosomal recessiv

Familie D; Autosomal dominant

ⓅⓅⓅⓅ 2) Beregn risikoen for at det ufødte barn i hver af de fire familier vil få den pågældende sygdom.

Svar;

Familie A;

*Chancen for at II5 har sygdommen er $\frac{1}{2}$, og chancen for at give det videre til III2 er $\frac{1}{2}$. Chancen for at III2 giver den videre må derfor være $\frac{1}{2} * \frac{1}{2} * \frac{1}{2} = 0,125$. Da faren ikke er syg, vil man for at det bliver en dreng, gange med $\frac{1}{2}$, hvilket vil det resultere i; $0,125 * \frac{1}{2} = 0,0625$ chance for at barnet bliver syg hvis det bliver en dreng. Er det ufødte barn en pige, sandsynligheden for at hun er bærer af sygdommen være 50%.*

Familie B;

*Da det er en autosomal recessiv sygdom, vil risikoen for at III1 har arvet mutationen være; $\frac{2}{3} * \frac{1}{2}$ og chancen for at give den videre til sit barn må derfor være $\frac{2}{3} * \frac{1}{2} * \frac{1}{2}$.*

*Da III1 er gift med hendes fætter, må der højst sandsynligt være tale om samme mutation, hvortil hans bærerisiko også må være; $\frac{2}{3} * \frac{1}{2}$ og chancen for at han giver det videre er $\frac{1}{2}$.*

*Risikoen for deres barn IV1 får sygdommen må være; $\frac{2}{3} * \frac{1}{2} * \frac{1}{2} * \frac{2}{3} * \frac{1}{2} * \frac{1}{2} = 0,027$*

Familie C;

Da der er tale om en autosomal recessiv sygdom, er chancen for at III har fået sygdommen lig med $\frac{2}{3}$ og chancen for at han giver den videre er $\frac{1}{2}$.

II2 er ikke fra familien, så hendes risiko for at have sygdommen beregnes som $\frac{1}{4000} = 0,00025$ som svarer til q^2 . Da hun ikke er syg, må hendes bærerisiko beregnes således;

Kvadratroden af $0,00025 = 0,015$ (q)

$1 - 0,015 = 0,985$ (q)

Ved brug af Hardy-Weinbergs ligevægt kan vi beregne $2pq = 2 * 0,985 * 0,015 = 0,0311$
(Bærrisikoen for II2)

Risikoen for at III1 får sygdommen; $2/3 * 1/2 * 0,0311 * 1/2 = 0,0045$

Familie D;

Da der er tale om en autosomal dominant sygdom, er chancen for at III1 får sygdommen $1/2$, da hans mor er bærer af sygdommen, og der er 50% chance for at hun giver det syge allel videre.

Opgave 4

A: Hos en pige med Prader-Willi syndrom (PWS) blev der ved aCGH analyse identificeret en deletion på den lange arm af kromosom 15, bånd 11.2.

B: Hos en mand med infertilitet blev der ved kromosomanalyse identificeret en balanceret translokation med brudpunkter på den lange arm af kromosom 1, bånd 21 og den korte arm af kromosom 16, bånd 11.

Ⓟ 1) Angiv karyotyperne for de to personer.

Svar:

Person A; 46, XX, del(15), (q11.2)

Person B; 46, XY, t(1,16), (q21,p11)

Ⓟ 2) Beskriv metode(r) der kan påvise begge disse abnormiteter.

Svar;

Person A har en deletion på sit kromosom 15, hvilket kan påvises ved array CGH. Ved array CGH tages en bestemt del af et kromosom, hvortil den del DNA hybridiseres til ca 100 tusind prober hvortil man kan opstille et array mønster, der kan analyseres og dermed fremvise deletionen på kvindens kromosom 15.

Person B har en balanceret translokation, som man ikke kan se i array CGH. I dette tilfælde kunne man bruge en kromosomanalyse. Ved kromosom analyse tager man en blodprøve af en patient, hvortil man isolerer de kerneholdige celler og sætter dem under vækst. Disse celler stopper man i deres metafase, da det er der man ser kromosomerne tydeligst. Kromosomerne farves nu med en kromosom farvning, evt giemsa farvning, hvortil der opstilles et karyogram der kan analyseres for abnormiteten.

Prader-Willi syndrom kan også skyldes uniparental disomi af kromosom 15 (UPD15).

Ⓟ **3) Hvordan og hos hvilken forælder opstår denne UPD.**

Svar; Uniparrental disomi kan resultere i Prader willi syndrom, hvis begge kromosom 15 kommer fra moren, som har imprintet det gen der sørger for at man ikke får praderwilli syndrom.

Opstandelsen sker som følge af non disjunction, hvor vi via rescue mekanismen, går fra trisomi (2 kromosom 15 fra moren, 1 kromosom 15 fra faren) til disomi, ved at det ene kromosom 15 (fra faren) forkastes.

Den samme deletion der ses ved PWS ses også ved Angelman syndrom (AS).

ⓅⓅ **4) Redegør for mekanismen der afgør om deletionen medfører PWS eller AS.**

Svar: Imprintning. Ved imprintning kan man se hvorvidt der er tale om prader willi syndrom, eller angelman syndrom.

Under normale forhold vil moren have et aktivt gen på kromosom 15, som faren har imprintet. Angelman syndrom kan dermed opstå hvis der er en deletion eller punktmutation i morens aktive gen på kromosom 15, der gør at barnet ikke får det aktive gen fra moren, samtidig med at han får et kromosom 15 fra sin far, med et imprintet gen. Ud over dette kunne der være tale om uniparrental disomi, der gør at barnet kun får to kromosom 15 fra sin far, der har imprintet gener.

Ved PWS vil faren have et aktivt gen på kromosom 15, der er imprintet hos moren. Hvis der sker en deletion på genet hos farens kromosom 15, vil barnet således nedarve deletionen samt morens imprintet gen på kromosom 15. Herudover kunne PWS opstå som nævnt i forrige opgave, ved at der

sker en uniparrental disomi, der sørger for at man nedarver to af morens kromosom 15, med de imprintet gener.