



23 september 2024

Planlagt: 09:00-11:00

Eksamensnr: 98

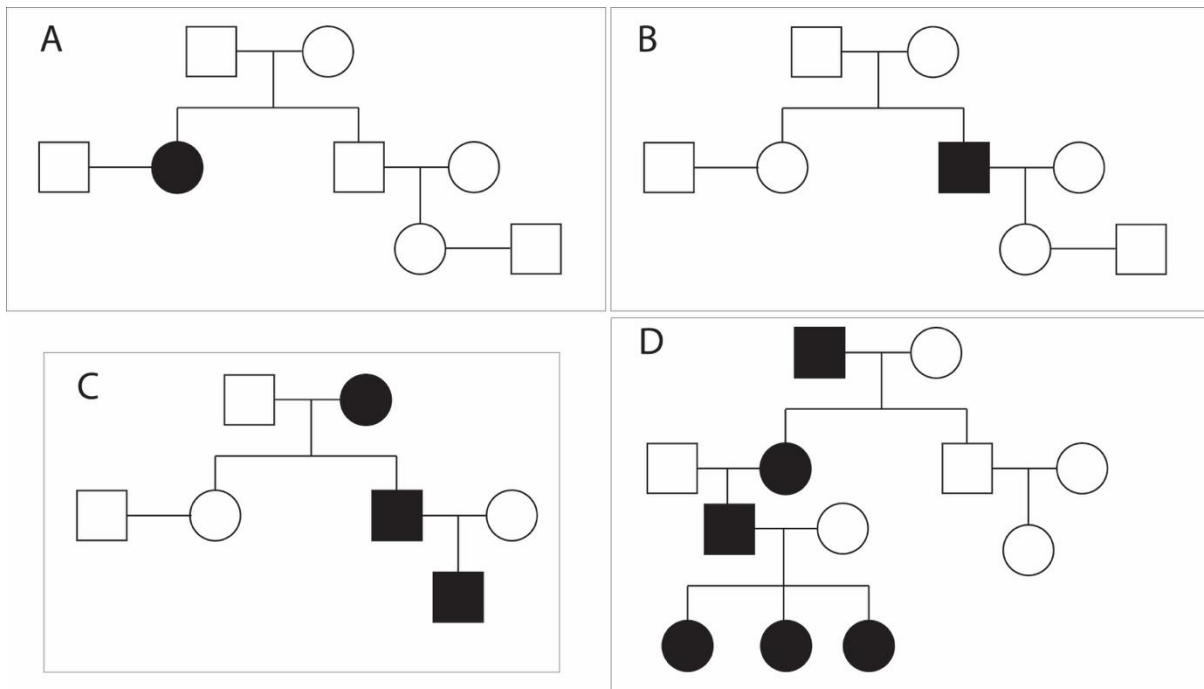
Plads: EH-2025

Side 1 af 10

Opgave 1

En stor, international undersøgelse af tand agnesi (fx hypodonti eller oligodonti) viste, at mangel af en eller få tænder er den hyppigst forekommende tandlidelse. Prevalensen af tand agnesi blandt børn i skoletandplejen var således 6,8% i Norge, 7,4% i Sverige, 7,9% i Island og 7,8% i Danmark. De fleste tilfælde af tand agnesi har en positiv familie-historie (flere tilfælde i familien).

Nedenstående stamtavler viser fire familier hvor der forekommer tand agnesi.



(P) **1.1 Redegør for de(n) sandsynligste arvegang(e) er i hver af de fire familier.**

Familie A: Den mest sandsynlige arvegang er autosomal recessiv, da her ses en syg pige med raske forældre. X-bunden recessiv udelukkes, da den syge piges far ikke kan være bærer uden at være syg.

Familie B: Den mest sandsynlige arvegang er X-bunden recessiv, da her ses en syg mand med raske forældre. Mindre sandsynligt er det autosomal recessiv, da den syge mand har raske forældre, der begge kan være bærer.

Familie C: Den mest sandsynlige arvegang er autosomal dominant, da sygdommen optræder vertikalt, her ses far til søn transmission og syge børn har syge forældre.

Familie D: Den mest sandsynlige arvegang er X-bunden dominant, da sygdommen optræder vertikalt, ingen far til søn transmission, alle faren døtre er afficerede, da de får det ene/syge X fra faren.

I en ny undersøgelse, hvor man foretog exom-sekventering af en afficeret person fra familie C, fandt man følgende varianter i et kandidatgen.

Variant	Genotype	Frekvens i normalbefolkningen
p.W26C	Homozygot	0,00001
p.Y47Y	Heterozygot	0,000005
p.C510T	Homozygot	0,0123
p.T45*	Heterozygot	0,00000023

(P) **1.2** **Diskuter hvilke typer af varianter der blev fundet, hvilken effekt de har på proteinets funktion, samt hvilken variant der mest sandsynligt er associeret med oligodonti i familien.**

p.W26C = En missense mutation, hvor aminosyren W udskiftes med C på plads 26. Effekten på proteinet afgøres om typen af aminosyre.

p.Y47Y = En synonym mutation, hvor aminosyren Y udskiftes med en anden Y. Dette vil ikke have effekt på proteinet.

p.C510T = En missense mutation, hvor aminosyren C på plads 510 udskiftes med aminosyren T. Effekten på proteinet afgøres af typen af aminosyre.

p.T45 = En non-sense mutation, hvor aminosyren udskiftes med et stopcodon. Effekten her vil være trunkering af proteinet.*

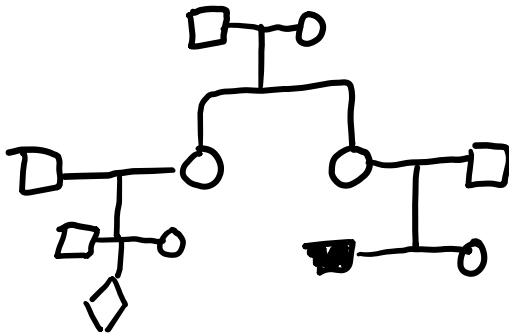
Tand agenesi kan skyldes mutationer i mange forskellige gener, men der ses også mange forskellige mutationer i det samme gen.

(P) **1.3** **Redegør for to begreber, der bruges til at beskrive dette.**

Når tand agensi skyldes mutationer i mange forskellige gener, er her tale om locus heterogenitet, hvor mutationer i forskellige gener giver ophav til samme sygdom. Når tand agenesi skyldes mange forskellige mutationer i det samme gen, er her tale om allel heterogenitet.

En nyopdaget medfødt sygdom, der nedarves autosomt recessivt, optræder hos en ud af 49.000 nyfødte. En kvinde, der har en fætter med sygdommen på mødrenes side med sygdommen, går til egen læge da hun er gravid. Hun bliver henvist til kliniske genetisk afdeling, hvor de udregner hendes risiko for at få et sygt barn. Faderen til det ventede barn er ikke i familie med kvinden.

(P) 1.4 **Beregn risikoen for at kvinden får et sygt barn.**



En kvinde med syg fætter har $\frac{1}{4}$ bærerisiko og $\frac{1}{2}$ for at videregive det syge allel. Faren er rask og sandsynligheden for at han kan være bærer beregnes via Hardy-Weinberg:

$$q^2 = \frac{1}{49000}$$

$$q = \sqrt{\frac{1}{49000}} \xrightarrow{\text{at 5 digits}} q = 0.0045177$$

$$p \approx 1$$

$$2pq = 2 \cdot 1 \cdot 0.0045177 \xrightarrow{\text{at 5 digits}} 2pq = 0.0090354$$

Farens bærerisiko er således 0.0090354 og har $\frac{1}{2}$ for at videregive. Risikoen for at få et sygt barn er således:

$$\frac{1}{4} \cdot \frac{1}{2} \cdot 0.0090354 \left(\frac{1}{2} \right) \xrightarrow{\text{identify}} 0.0005647125000$$

Barnets risiko er således 0.000564

Opgave 2

Læbe-ganespalte er almindelige misdannelser, der enten optræder som isolerede defekter uden andre symptomer, eller sammen med andre misdannelser. Der kendes mindst 275 af disse syndromer, der kan skyldes specifikke genvarianter, kromosomvarianter, eller kan skyldes teratogene påvirkninger i form af giftige stoffer, som moderen er eksponeret for eller indtager under graviditeten, og som påvirker udviklingen af fosteret.

En kvinde under kræftbehandling opdager at hun er gravid. Ultralydsskanning viser at barnet har svær læbe-ganespalte. I de første tre måneder af graviditet blev moderen behandlet med 5'-aza-2'-deoxycytidine, som er en DNMT enzym inhibitor. Det blev besluttet at fosteret skal aborteres. Moderen eller faderen har ikke nogle genvarianter, som kan være årsag til læbe-ganespalte hos barnet.

(P) **2.1 Redegør for en mekanisme som kan være årsag til udviklingsproblemer i fosteret.**

En årsag til udviklingsproblemer hos fosteret er, at moderen indtager giftige stoffer i form af en DNMT enzyme inhibitor under graviditeten, der så påvirker udviklingen af fosteret. DNMT kan være et essentielt enzym for udviklingen af en normal læbe-gane, og en hæmning af dette vil således medføre til læbe-gane-spalte.

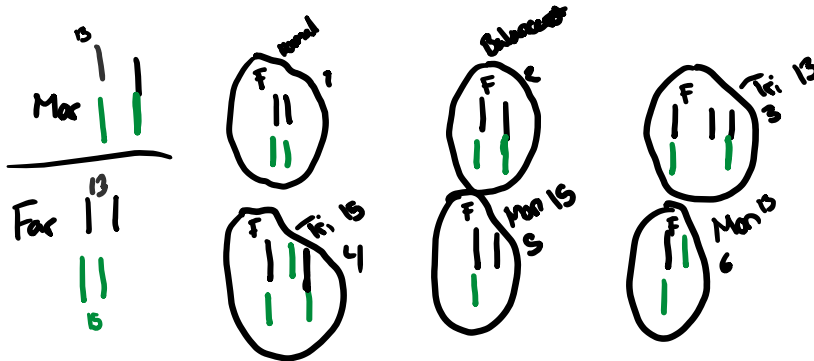
Ved ultralydsskanning af en 38-årig gravid kvinde påvises flere misdannelser inklusive svær læbe-ganespalte hos fosteret. Pga. misdannelserne foretages der en kromosomanalyse, der viser følgende karyotype hos fosteret: 46,XX,der(13;15)(q10;q10),+13. Efterfølgende vælger forældrene at afbryde graviditeten.

(PP) **2.2 Angiv fosterets diagnose, redegør for den kromosomale baggrund herfor, og redegør for hvilke metode(r) der kan anvendes til at undersøge familien**

Fosterets diagnose er Patau syndrom, som er kendetegnet ved at have trisomi 13. Fosteret har nedarvet en ubalanceret robertsonsk translokation, hvilket kan skyldes at et af forældrene er bærer af en balanceret robertsonsk translokation mellem kromosom 13 og 15. Den ubalancerede robertsonske translokation har medført at fosteret har nedarvet 3 af kromosom 13, hvilket fører til Patau syndrome.

Familien kan benytte sig af flere metoder, herunder FISH der bade kan detektere den balancerede hos forældrene og den ubalancerede translokation hos fosteret. Ved FISH bruges en fluoriserende probe, der binder til det specifikke DNA man ønsker og undersøge, hvorved dette vil lyse op. En mere effektiv metode til at undersøge fosteret er arrayCGH, der kun kan undersøge ubalancerede kromosomabnormaliteter men her helt ned til 100kb.

(PP) 2.3 Skitser hvilke kønsceller den 38-årige kvinde kan danne, angiv karyotyperne for hver af disse efter befrugtning med en normal sædcelle, og redegør for fænotypen hos fostre med disse.



Moren er selv bærer af en balanceret robertsonsk translokation og har sammen med en sædcelle 6 mulige gamter:

1 = Normal karyotype: 46,XX/XY > Rask person

2 = Balanceret robertsonsk translokation: 45, XX/XY,der(13;15),(q10;q10) > Rask, men bærer

3 = Trisomi 13: 46,XX/XY, der(13;15)(q10;q10),+13 > Patau

4 = Trisomi 15: 46,XX/XY,der(13;15),(q10;q10),+15 > Letal

5 = Monosomi 15: 45,XX/XY,der(13;15),(q10;q10),-15 > Letal

6 = Monosomi 13: 45,XX/XY,der(13;15),(q10;q10), -13 > Letal

I en anden familie fødes et barn med læbe-ganespalte og kranie misdannelser samt forsinket intellektuel udvikling. Karyotypen bestemmes til 46,XY,del(9)(p22→pter).

(P) 2.4 Beskriv hvilket resultat der forventes hvis dette barn undersøges vha. array-CGH.

Resultatet forventes at vise en array-CGH, der viser kromosom 9 med en deletion på den korte arm fra band p22 til p-terminalen. Dette vises på array-CGH som en afvigelse på -1 i dette område.

Opgave 3

Basalcellekarcinom (BCC) er den hyppigste maligne kræftform - i Danmark ses der ca. 15.000 nye tilfælde årligt, og risikoen for at udvikle BCC i løbet af livet er ca. 30%. BCC er et af symptomerne ved den arvelige sygdom basalcellenævus syndrom (Gorlin-Goltz syndrom)(GGS). Udover multiple BCC, ses der ved GGS også cyster i kæben og andre steder i kroppen, ovarie fibromer, læbeganespalte samt diverse misdannelser af skelettet, bl.a. af ribben og ryghvirvler. Der er tillige en stærkt øget risiko for medulloblastom, en alvorlig form for hjerne cancer hos børn.

En 27-årig kvinde får hos tandlægen konstateret en cyste i kæben. Hun fortæller at hendes far og farfar begge havde haft lignende cyster, samt at hendes yngre søster døde som 5-årig af et medulloblastom. Kvinden, hendes far og farfar har talrige BCC. Hendes moster og fætter har også haft BCC.

(P) **3.1 Redegør for hvorvidt og hvordan ovennævnte beskrivelse tyder på at kvinden lider af en arvelig form for cancer.**

Det tyder på at kvinden lider arvelig cancer ud fra beskrivelserne. Familien lever nemlig op til flere karakteristika ved arvelig cancer. Kvindes familie har ophobning af kræft i familien, da både hendes far og farfar begge har det. Desuden har hun og hendes yngre søster en tidlig debutalder. Herudover ses associerede cancerformer i familien, da der både ses BCC, medulloblastom og cyster.

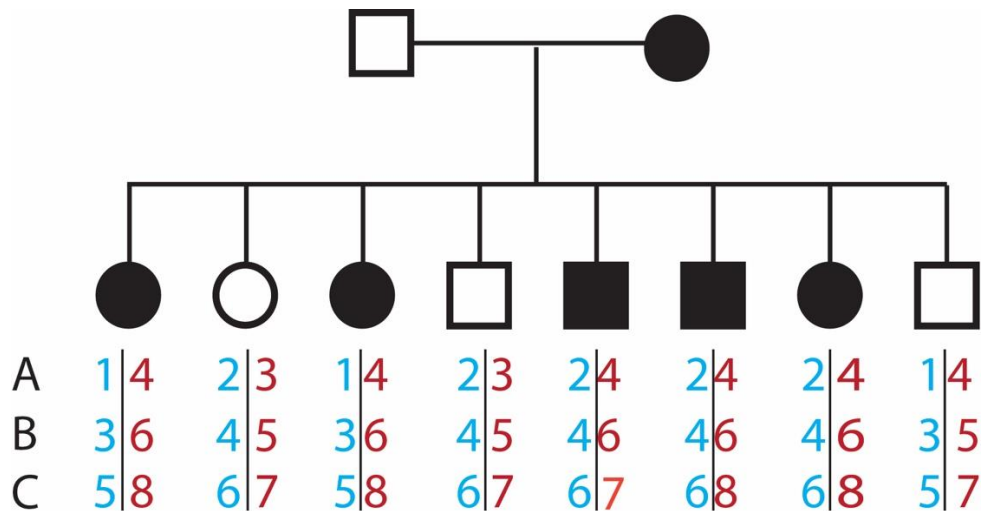
En hudlæge tager en prøve af kvindens BCC og analyserer denne for varianter i *PTCH1* genet, som koder for en tumor suppressor, samt for rs2277184, der er en Single Nucleotide Polymorphism (SNP) tæt koblet til *PTCH1* genet. Samtidig analyserer hudlægen en blodprøve fra kvinden. Der blev fundet én variant i *PTCH1* genet.

	Blod	BCC
<i>PTCH1</i>	p.Q371*/normal	p.Q371*
SNP rs2277184	T/C	C

(PP) **3.2 Redegør på baggrund af ovenstående resultater for mekanismen bag udviklingen af BCC hos kvinden.**

*Mekanismen bag udviklingen af BCC og arvelige cancerformer kan beskrives via Knudsons Two-Hit. Kvindens blod viser en mutation samt en normal allel. Dette vil i følge Knudsons Two-Hit tyde på det første hit, som kvinden er født med. Prøven af BCC viser blot mutationen, der tyder på at begge alleler nu er muteret, eller der er sket en deletion af den normale. Dette er andet hit i Knudsons Two-Hit, hvorved kvinden så har udviklet BCC. Tumor suppressor gener skal nemlig have to muterede alleler for at det fremmer cancer. SNP er tæt koblet til *PTCH1* genet og her ses to forskellige nukleotider i blodet, men kun et C i BCC, hvilket også her tyder på to mutante alleler i BCC og et i blodet.*

I nedenstående familie med Gorlin-Goltz syndrom fandt man ingen varianter i *PTCH1* genet. Man forsøgte derfor at kortlægge genet for GGS vha. analyser med tre mikrosatellit markører. De tre markører er tæt koblete til hinanden og placeret i rækkefølgen A – B – C. Haplotyperne hos de 8 børn er vist – den paternelle til venstre for linjen, den maternelle til højre for linjen.



(PP) **3.3 Redegør for forældrenes sandsynlige haplotyper, og for hvilken haplotype hos moderen der bærer mutationen i familien.**

Forældrenes sandsynlige haplotyper findes ved at se, hvilke haplotyper der går mest igen. For den syge mor ses på haplotyperne til højre for linjen, hvor den mest sandsynlige er 4-8-6, som 4 ud af 5 syge børn er bærer af samt ingen af de raske. En anden haplotype for moren er 3/4-5-7 For den raske far er den mest sandsynlige haplotype 2-4-6 og han kan også have haplotyperne 1-3-5. Haplotypen hos moren, der bærer mutation i familien må være 4-6-8, da denne ses hos alle syge børn på nær 1.

(P) **3.4 Angiv hvilke(n) markør(er) der er tættest koblete til GGS locus.**

Markør B er tættest koblet

Opgave 4

Periodontitis er en kronisk betændelse af tandkødet omkring tandhalsene. Sygdommen ses ofte hos flere familiemedlemmer, og rygning øger risikoen markant. Blandt enæggede tvillinger udviklede begge tvillinger periodontitis i 50% af tvillingeparrene. Blandt de tveæggede tvillinger var det tilsvarende tal 10% af parrene.

(P) **4.1 Redegør, på baggrund af ovenstående, for forskellen mellem multifaktorielle og monogene arvelige sygdomme.**

Ved multifaktorielle sygdomme spiller flere faktorer ind herunder genetiske og miljøfaktorer. Her ses, at miljøfaktorer som rygning øger risikoen for udviklingen af periodontitis.

Monogene arvelige sygdomme fokuserer mere på det genetiske, hvor man her kan se at i 50% af tvillingeparrene hos enæggede tvillinger udviklede begge tvillinger periodontitis, da de arver de same gener fra forældrene og dermed større sandsynlighed for at de udvikler det, mens tveæggede tvillinger blot er 10%, da de ikke nedarver identiske gener, hvilket fører til forskellen. Forskellen mellem multifaktorielle og monogene sygdomme ligger således i, at multifaktorielle skyldes flere faktorer, mens monogene arvelige ser man på det genetiske

(P) **4.2 Angiv to eksempler på hhv. monogen og multifaktoriel arvelig sygdom.**

Multifaktoriel arvelig sygdom = Psoriasis, sporadisk cancer, ektodermal dysplasi

Monogen sygdom = Fragilt X og Huntington

Tvillingestudier er en klassik metode til at vurdere hvor stor en rolle arv (og dermed miljø) spiller for en sygdom eller fænotype.

(P) **4.3 Redegør for, hvordan man kan udregne heritabiliteten ved en sygdom eller fænotype ud fra tvillingestudier, og beregn heritabiliteten for periodontitis**

Heritabiliteten udregnes ved at trække monozygote fra dizygote

$heritabilitet = 2 * (monozygote - dizygote)$

$$heritabilitet_{periodontitis} = 2 \cdot \left(\left(\frac{50}{100} \right) - \left(\frac{10}{100} \right) \right) \xrightarrow{\text{at 5 digits}} 0.80000$$

Heritabiliteten er 0.80

Psoriasis er en autoimmun, inflammatorisk hudsygdom der nedarves med en multifaktoriel arvegang. 4% af den danske befolkning lider af psoriasis. Risikoen for at udvikle psoriasis er ca. 25% hvis mor eller far har sygdommen. Homozygositet eller heterozygositet for specifikke alleler af HLA-systemet øger risikoen for psoriasis, f.eks. HLA-B*57 og HLA-C*06.

Tre kvinder er gravide og spørger til deres børns risiko for at udvikle psoriasis. Ingen af kvinderen og deres ægtemænd er i familie med hinanden.

Faderen til foster A har psoriasis og er homozygot for HLA-B*57.

Moderen til foster B har psoriasis men har ikke nogle af de to nævnte HLA typer.

Ingen af forældrene til foster C har psoriasis.

(P) **4.4 Redegør for risikoen for psoriasis for foster A, B og C.**

*Foster A har størst sandsynlighed ud af de 3 fostre for udvikling af psoriasis, da dette foster både har en syg far og dermed 25% herfra for at nedarve og faren er homozygot for HLA-B*57, hvilket øger risikoen yderligere end de 25%.*

Foster B har mindre risiko end A men mere end C, da moderen her har psoriasis, men ikke nogen HLA-typer. Her vil fosteres blot have de 25% for udviklingen.

Foster C har lavest risiko for udvikling af psoriasis, da ingen af forældrene her har det. Men da det er en multifaktoriel sygdom, udelukkes muligheden for udvikling af psoriasis ikke.