



100

27 september 2021

Planlagt: 09:00 - 11:00

Eksamensnr: 100

Plads: E05-012

Side 1 af 8

**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 autosomalt dominant

Vi forudsætter at dem, som er syge er de heterozygote for mutationen, nemlig dem med genotypen  $2pq$ . Vi er givet frekvensen af syge, der lider af en monogen sygdom i populationen.

Allelfrekvensen  $q$  udregnes ud fra  $2pq = 1/40000$

Vi forudsætter at  $p = 1$ , da  $q$  antages til at være et meget småt tal.

Det vil sige:

$$2pq = 2 * 1 * q = 2q$$

Vi ønsker  $q$ , og derfor isolerer vi for  $q$ :

$$\frac{2q}{2} = \frac{\frac{1}{40000}}{2} = \frac{1}{80000}$$

$$q = \frac{1}{80000}$$

Det vil sige allelfrekvensen  $q$  er lig:  $q = 1/80000$

- Ⓟ 2. Sygdommen nedarves autosomalt recessivt

Vi forudsætter at dem, som er syge er de homozygote for mutationen, nemlig dem med genotypen  $q^2$ . Vi er givet frekvensen af syge, der lider af en monogen sygdom i populationen.

Allelfrekvensen  $q$  udregnes ud fra  $q^2 = 1/40000$

$$q = \sqrt{q^2} = \sqrt{\left(\frac{1}{40000}\right)} = \frac{1}{200} = 0.005$$

Det vil sige allelfrekvesen  $q$  er lig:  $q = 1/200 = 0.005$

- Ⓟ 3. Sygdommen nedarves X-bunden recessivt

Vi forudsætter at dem som er syge, er mændene med et X-kromosom. Deres genotype er givet ved  $p$ . Da vi skal bestemmes allelfrekvensen for sygdomsallelen som er lig  $p$ , vil genotypefrekvensen være lig allelfrekvesen.

Det vil sige allelfrekvesen  $q$  er lig:  $q = 1/40000$

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?

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.

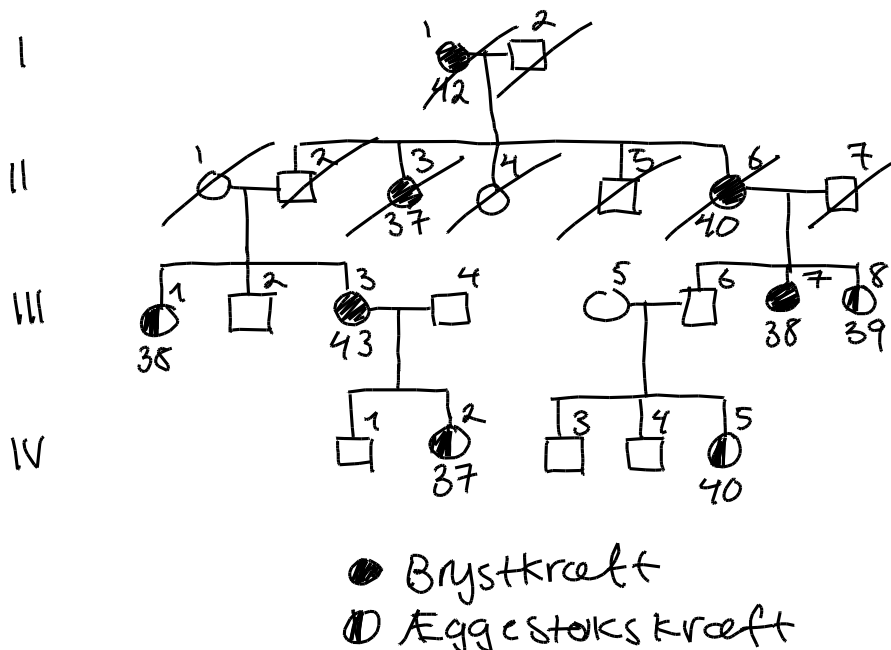
Skæv x-inaktivering

Nondisjunction i den mitotiske deling (at være mosaik)

## 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.



Arvelig kræft har en arvegang som ligner en autosomal dominant arvegang m. nedsat penetrans. Det ses nemlig at der er en vertikal transmission, ensbetydende med at flere generationer er ramt. Det ses yderligere at de syge har en syg forældre samt syge børn. Det ses at det kun er piger der er syge, da det er en kønsspecifik sygdom. Dette betyder mændene kan have genotypen, og give den videre, men ikke blive syge. Dette ses ved nedsat penetrans, som er karakter Dette kan ses fra generation I til II, og fra generation III til IV. Dette ses hos II.2.

Ved arvelig kræft ses der også en tidlig debutalder ved dem som er syge. Der kan også forekomme associeret cancer, samt flere primære cancer.

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

Arvelig kræft følger Knudsons Two Hit model. Knudsons Two Hit model fortæller at hvis man har nedarvet et tumor suppressor gen fra sine forældre, hvor det ene allel allerede er muteret, vil der derved være større chance for at du får kræft, da du kun har et rask allel tilbage i tumor suppressor genet.

Et tumor suppressor gen skal nemlig få en mutation i hver af sine to alleler, så begge alleler får loss of function. I Knudsons Two Hit model, er man allerede født med en allel som har loss of function. Derved er man mere sårbar over for mutationer, da man blot mangler "the second hit".

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

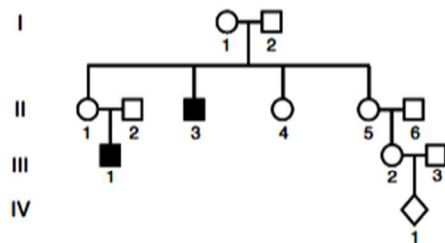
Da vi ønsker at finde en mutation i *BRCA1* eller *BRCA2* kan man udføre DNA sekventering, hvor man evt. sekventerer DNA'et for en punktmutation.

Hvis personen havde udviklet en tumor, som ikke er tilfældet i denne situation, ville det være muligt at sammenligne tumor suppressor genet i tumorvævet til patientens blodprøve. I den normale blodprøve ville man kunne se to alleler (hvor man ville kunne antage at det ene allel er muteret). I tumorprøven ville man kunne se blot én allel, som betyder at det andet allel er blevet deletet. Dette opfylder Knudsons Two Hit model.

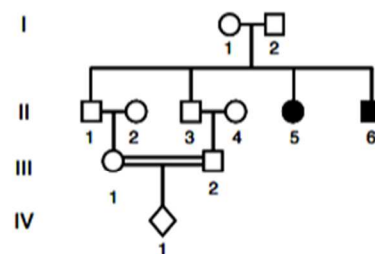
### Opgave 3

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.

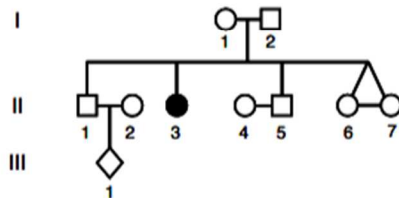
**Familie A. Incidens af sygdom 1:8500**



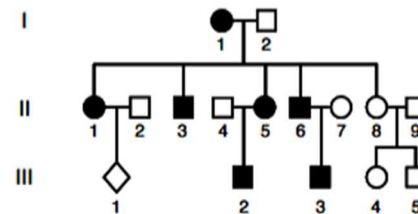
**Familie B. Incidens af sygdom 1:200000**



**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.

**Familie A** = Dette tyder på en X-bundet recessiv arvegang. Man kan nemlig kun se at mændene er syge i stamtræet, hvor de har raske mødre. Dog er mødrene bærere, og giver deres syge X-kromosom videre til deres mandlige afkom. Da mændene kun har et X-kromosom og ikke to som kvinderne, vil de derfor blive syge.

**Familie B** = Dette tyder på en autosomal recessiv arvegang. Man kan nemlig kun se at sygdommen har ramt en generation. De syge har raske forældre og kan evt. få raske børn. Der ses yderligere indgiftning i familien, som hyppigt ses i autosomale recessive sygdomme.

Familie C = Da der ses bort for nymutationer og nedsat penetrans, vil det antages at vi har at gøre med en autosomal recessiv sygdom. Det ses yderligere at der er raske forældre, og at sygdommen kun har ramt én enkelt generation.

Familie D = Dette tyder på en autosomal dominant arvegang. Man kan nemlig se at både mænd og kvinder er syge i ramme ratio. Det ses yderligere at sygdommen rammer flere generationer, hvor de syge har en syg forældre og syge børn. Man kan derudover klart se at der er far til søn transmission, som er hyppigt i autosomale sygdomme.

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

Familie A = Da dette er en X-bundet recessiv sygdom, vil man kunne antage at der er  $\frac{1}{2}$  chance for at II.5 er bærer. II.5 kan have nedarvet det videre til III.2, og derfor er der også  $\frac{1}{2}$  chance for at hun kan være bærer. Vi ser bort fra incidensen af sygdommen, da III.3 ikke er syg, ensbetydende mde at han heller ej er bærer, da han alligevel kun har et X-kromosom, som er rask.

Derimod kan moderen III.2 give sit syge X-kromosom videre.

Den samlede risiko for at det ufødte barn i familie A kan blive syg er:  $\frac{1}{2} * \frac{1}{2} * \frac{1}{4} = 1/16$

Familie B = Det ses at II.1 og II.2 er søskende til de syge. Det vil sige at begge deres forældre er bærere. Dette er ensbetydende med at II.1 og II.3 har en bærerrisiko på  $\frac{2}{3}$ . Under antagelse at II.1's og II.2's kvinder er raske, er muligheden for at deres børn III.1 og III.2 er bærer lig  $\frac{1}{2}$

Den samlede risiko for at det ufødte barn i familie B kan blive syg er derfor:

$$\frac{2}{3} * \frac{2}{3} * \frac{1}{2} * \frac{1}{2} * \frac{1}{4} = 1/36$$

Familie C = Da det er en autosomal recessiv sygdom, og søsteren (II.3) til II.1 er syg, vil II.1 have en bærerrisiko på  $\frac{2}{3}$ . Her vil vi tage udgangspunkt i incidensen for hans kone. Incidensen  $q^2$  er lig  $1/4000$ , og derfor vil vi via Hardy-Weinberg udregne hendes bærerrisiko.

$$q^2 = 1/4000$$

$$q = \sqrt{\left(\frac{1}{4000}\right)} = 0.0158$$

$$p = 1 - q = 1 - 0.0158 = 0.9842$$

$$2pq = 2 * 0.9842 * 0.0158 = 0.031$$

Den samlede risiko for at det ufødte barn i familie C kan blive syg er:  $2/3 * 0.031 * 1/4 = 0.0052$

Familie D = Da det er en autosomal dominant arvegang, skal man blot være heterozygot for mutationen. Det vil sige, at manden II.2 ikke har chance for at være bærer, da det vil medføre til at han ville blive syg. Der er derfor kun mulighed for at II.1 giver sygdommen videre, og dette er lig 50 %.

#### 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.

A = 46,XX,del(15q11.2)

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

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

A = En deletion kan påvises via FISH. Det drejer sig nemlig om en kendt deletion, og derfor vil man kunne udvikle en fluorescens mærket probe, som kan binde komplementært til det ønskede område. Da der er to kromosom 15, vil man kunne se (taget udgangspunkt i syndromet) at der kun er en fluorescens mærket probe, som vil fluorescere ved binding af området. Det betyder at området på det andet kromosom er deleteret, og derfor kan den anden probe ikke binde til det.

Hvis man ikke kendte til deletionen, vil man kunne benytte sig af Array CGH, som også er nævnt i opgavebeskrivelsen.

B = Dette kan også være muligt via FISH eller via en kromosomundersøgelse.

Via FISH kan man udføre whole chromosome paint prober, hvor man kan identificere translokationer, som er specifikke for kromosomet, som herved vil fluorescere ved binding til området.

Via en kromosomundersøgelse, vil man også kunne detektere translokationer ved at tage et kig på kromosomerne og deres tilhørende kromosombånd. Metoden foregår ved at udtage en blodprøve fra den pågældende person, og isolere de kerneholdige celler i blodprøven. De kerneholdige celler inkuberes i et medium med et celledelingsstimulans. Man vil herefter tilsætte et kemikalie som stopper celledelingen i metafasen. Cellerne vil fikseres og dryppes på et mikroskopi slide, hvor kromosomerne studeres i et mikroskopi og et karyogram opstilles. Dette giver et overblik over hvilke bånd, der har udvekslet segmenter med hinanden på de ikke-homologe kromosomer.

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

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

Prader Willi syndrom forårsaget af uniparental disomi, skyldes at man har nedarvet begge maternelle kromosomer. De maternelle kromosomer er nemlig imprintet for prader willi generne, og derfor vil dette betyde at man ikke har nogle aktive kopier af disse gener, som vil lede til syndromet.

Uniparental disomi opstår ved en meiotisk nondisjunction efterfulgt af en somatisk nondisjunction. Ved den meiotiske nondisjunction vil det resultere i at man får en gamet med to maternelle kromosom 15. Denne gamet befrugtes, hvor vi får trisomi 15. Dog grundet en somatisk nondisjunction vil dette resultere i at det paternelle kromosom 15 smides væk, og man derfor nu har to maternelle kromosom 15.

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.

PWS og AS skyldes den samme deletion: 15q11.2-13. Forskellen er om deletion er sket på det maternelle eller paternelle kromosom.

Ved PWS er deletionen sket på det **paternelle** kromosom, mens PWS generne på det maternelle kromosom er imprintet, som leder til ingen aktive kopier af generne, som vil lede til syndromet.

Ved AS er deletionen sket på det **maternelle** kromosom, mens UBE3A genet på det paternelle kromosom er imprintet, som leder til ingen aktive kopier af generne, som vil lede til syndromet.