

Opdateret: 30. April 2003

# Indholdsfortegnelse

MONOGENE EGENSKABERS ARVEGANGE .....	2
MUTATIONER .....	8
MOLEKYLÆR GENETIK, NORMALE GENER, SYGDOMSGENER.....	11
GENERS FUNKTION .....	15
GENETISK KOBLING OG GENKORTLÆGNING .....	16
CYTOGENETIK .....	18
CANCERGENETIK.....	25
KLINISK GENETIK.....	27
POPULATIONSGENETIK.....	32
MULTIFAKTORIEL ARV .....	35
IMMUNOGENETIK.....	38
FARMAKO- OG ØKOGENETIK.....	40

## Monogene egenskabers arvegange

1. *Redegøre for Mendels 1. og 2. lov*

Ved meiosen reduceres kromosomtallet til det halve, idet de to kromosomer fra et kromosompar går til hver sin dattercelle.

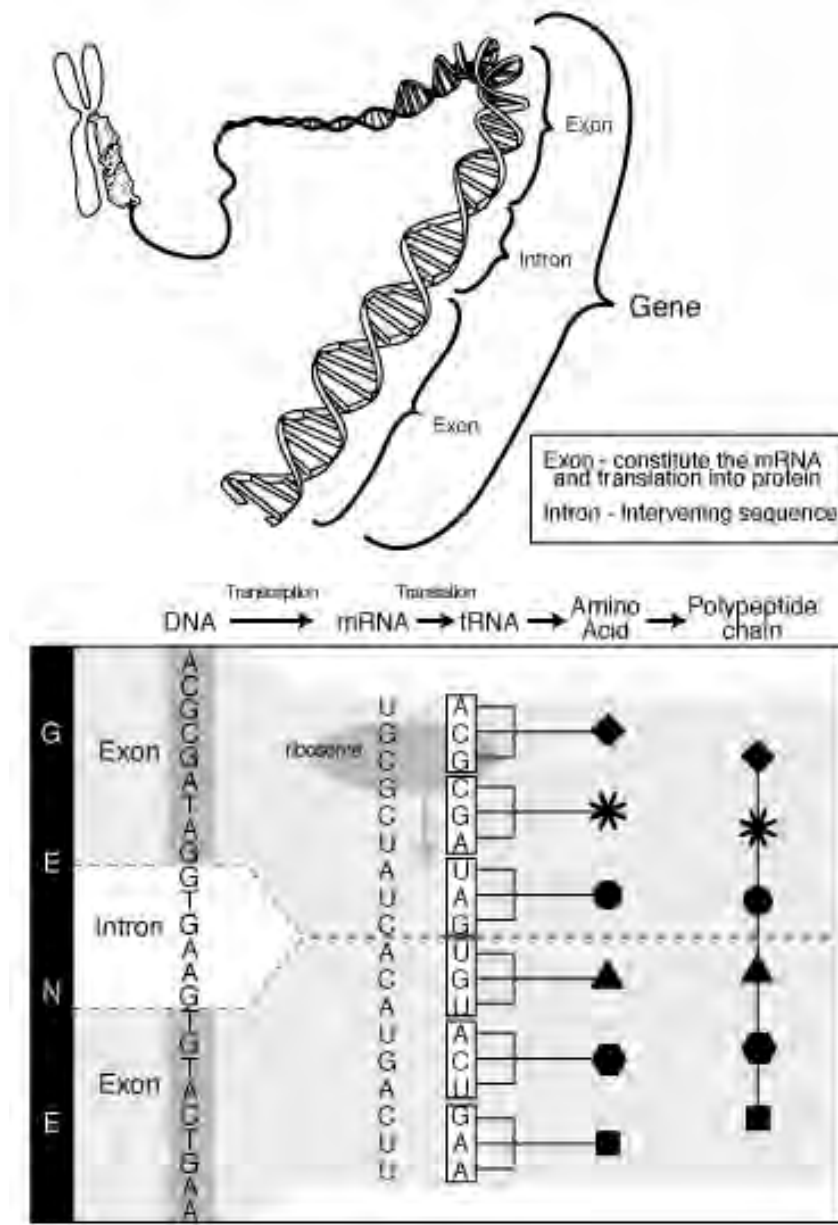
**Mendels 1. lov:** Hvis en mand er heterozygot,  $Aa$ , vil halvdelen af sædcellerne indeholde  $A$ , halvdelen  $a$ . Hvis en kvinde er heterozygot, vil halvdelen af ægcellerne ligeledes være  $A$ , halvdelen  $a$ . Ved befrugtningen bliver mulighederne  $AA$ ,  $Aa$ ,  $aa$  i forholdet 1:2:1. Dette illustrerer Mendels 1. lov, der siger, at *allele gener skilles ved gametdannelsen*.

**Mendels 2. lov:** Betragt vi to kromosompar, hvoraf det ene par bærer  $Aa$ , og det andet  $Bb$ , vil følgende gameter kunne dannes:  $AB$ ,  $Ab$ ,  $aB$  og  $ab$ . Dette illustrerer Mendels 2. lov, som siger, at *ikke-allele gener kombineres frit ved gametdannelsen*.

Dette gælder dog ikke, såfremt de betragtede genpar er koblede, dvs. ligger tæt ved hinanden på samme kromosom.

2. *Definere gen, locus, allel, multiple alleler, homzygoti, heterozygoti, hemizygoti*

**Gen:** arveanlæg, en afgrænset del af et DNA molekyle, der indeholder information til dannelse af et polypeptid eller et RNA molekyle.



**Locus:** egentlig sted. Et gens plads på et kromosom.

**Allele gener:** forskellige udgaver af et gen.

**Multiple alleler:** når der til et locus er knyttet mere end to allele gener. Eks.: allelerne i ABO systemet.

**Homozygoti:** et individ med ens alleler på samme locus på de to homologe kromosomer, f.eks. AA eller aa.

**Heterozygoti:** et individ med forskellige alleler på samme locus på de to homologe kromosomer, f.eks. Aa.

**Hemizygoti:** et individ med kun en kopi af et gen eller locus. F.eks. er mænd hemizygoter for X-bundne gener.

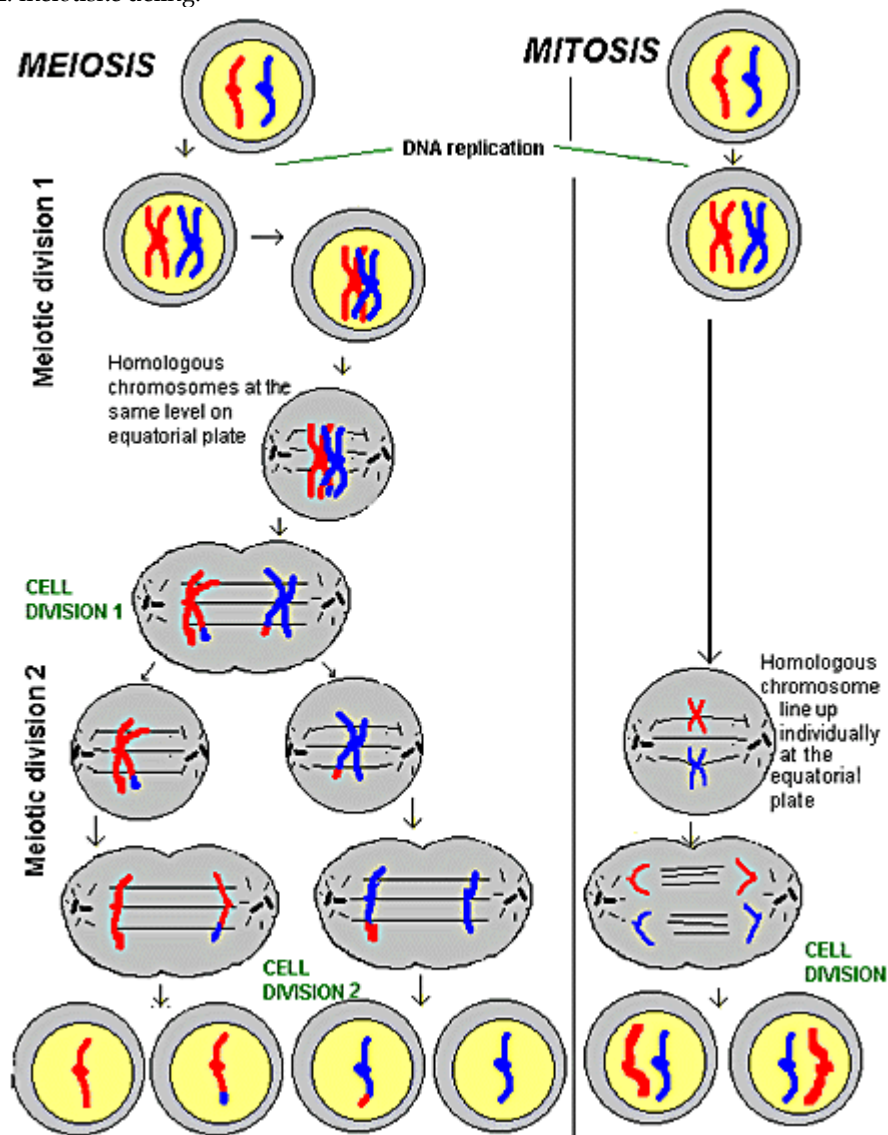
3. *Beskrive betydningen af fænotype og genotype*

Et individs fremtoningspræg, **fænotypen**, afhænger både af de arvelige egenskaber, der kaldes **genotypen** og de ydre kår, miljøet. Således vil hudfarven både være arveligt bestemt (mængden og arten af de enzymer og proteiner, der direkte eller indirekte styrer dannelsen af melanin) og påvirket af ydre omstændigheder (sollyset).

Selvom vi om få år vil kende DNA-sekvensen af alle vore gener, og dermed via den genetiske kode også aminosyresekvensen af alle vore proteiner, vil vi fortsat være langt fra at kunne forudsige ret meget om fænotypen ud fra genotypen. Det er simpelt hen, fordi fænotypen er et resultat af et samspil mellem disse gener og eventuelle miljøfaktorer.

4. *Redegøre for segregationen (Mendels 1. lov) og dens basis i meiosen*

Segregation af de 2 alleler i et locus sker under dannelse af gameter, dvs. i meiosen. Afhængigt af om der sker *overkrydsning*, og udbytning af DNA materiale mellem de 2 homologe kromosomer eller ej, sker segregationen af de 2 alleler i 1. eller 2. meiotiske deling.

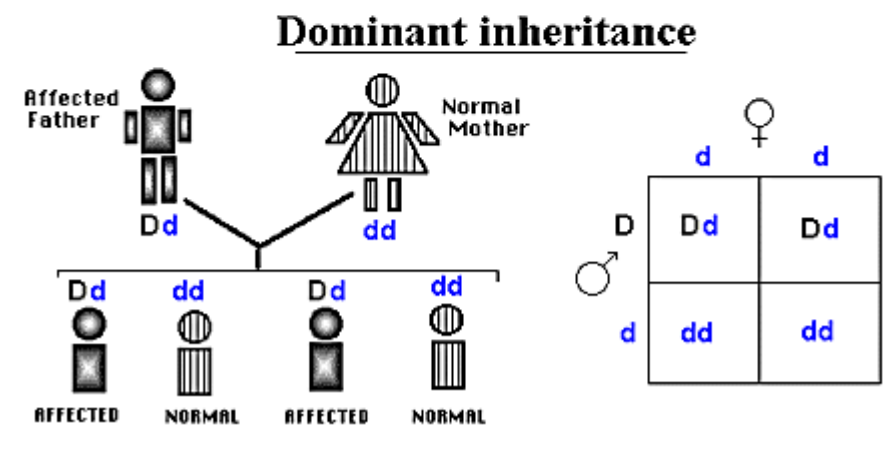
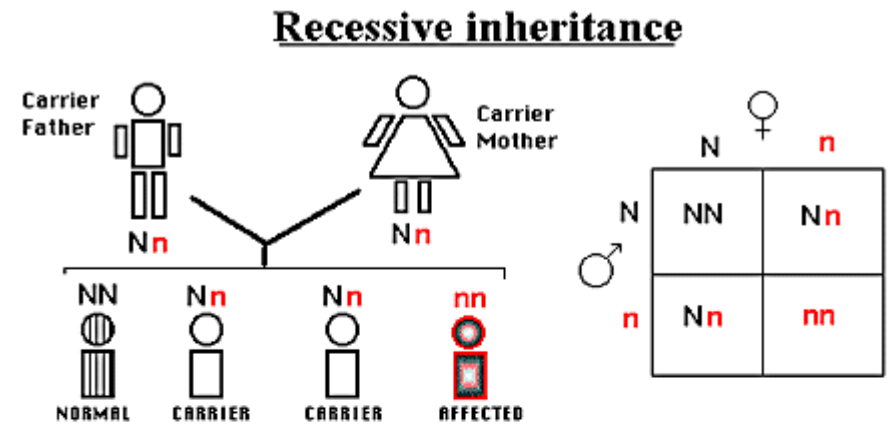


I 1. deling (reduktionsdeling) *adskilles de homologe kromosomer* og går til hver sin celle. Er der ikke sket overkrydsning, er det her segregationen finder sted.

I 2. deling *adskilles de 2 søsterkromatider*, er der sket overkrydsning adskilles de 2 alleler først her.

5. Angive karakteristika for autosomale dominant arvegang, herunder: sen manifestation, ufuldstændig penetrans, variabel ekspressivitet, homozygot manifestation

Et recessivt træk komme kun til udtryk, når individet er homozygot. Det dominante træk viser sig derimod hos den heterozygote, og man vil derfor i typiske tilfælde kunne spore et dominant arveligt træk gennem mange generationer.



#### Følgende er karakteristisk for den autosomalt dominante arvegang:

- sygdommen ses i alle generationer: "vertical inheritance".
  - at alle angrebne har en fader eller moder med sygdommen.
  - hvert barn af en angrebet forældre har 50 % risiko for at være syg.
  - raske mennesker nedarver ikke sygdommen.
  - kan nedarves far/søn, far/datter, mor/søn og mor/datter
- Husk: X-bundet dominant sygdom ingen far/søn nedarvning !*
- mænd og kvinder er lige hyppigt angrebet.

#### Undtagelser:

- ◆ Nymutation
- ◆ Nedsat penetrans: det fænomen, at personer der bærer den sygdomsfremkaldende genotype ikke udvikler sygdommens fænotype. Et alt-eller-intet forhold.
- ◆ Sen debut alder
- ◆ Germinal mosaicism
- ◆ Non-paternity
- ◆ Varierende ekspressivitet af sygdommen

6. Angive karakteristika for autosomal recessiv arvegang, herunder: konsekvensen af beslægtede forældre

#### Følgende er karakteristisk for den autosomalt recessiv arvegang:

- ✓ hvis sygdommen opstår hos mere end en person i familien, er de søskende til den syge person: "horizontal inheritance".
- ✓ 25 % af børnene viser trækket.

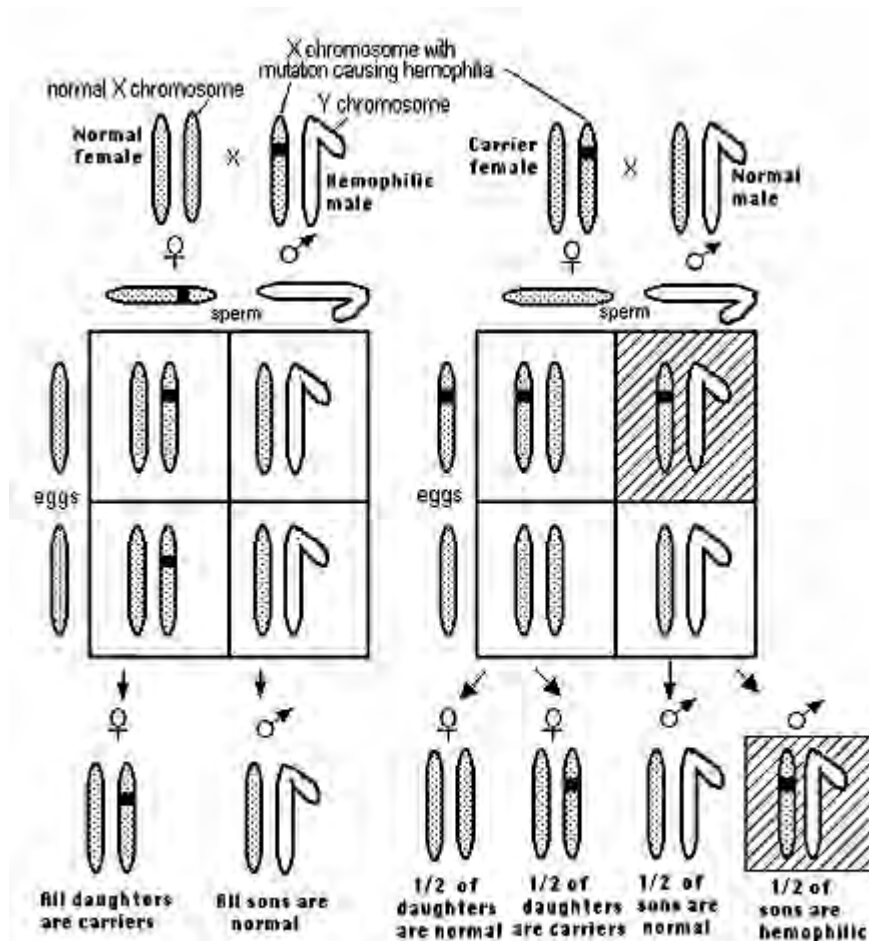
- ✓ forældre er relativt ofte beslægtede: "consanguinity".
- ✓ mænd og kvinder bliver lige hyppigt angrebet.

OBS! Quasidominant inheritance

7. Angive karakteristika for X-bunden arvegang, herunder: dominant og recessiv arvegang, relation til X-kromosominaktivering

**Følgende er karakteristisk for den X-bundet dominante arvegang:**

- ✓ Syg mand x normal kvinde:
  - Alle sønner er normale, alle døtre er syge.
  - Hvis en datter er normal eller en søn er syg, arvegangen er autosomal, ikke X-bundet.
- ✓ Både døtre og sønner af heterozygoter (syge kvinder) har 50 % risiko ligesom ved autosomal dominant sygdom.
- ✓ Sjældne X-bundet dominant sygdomme er dobbelt så hyppige hos kvinder som hos mænd. Dog er sygdommen mildere hos kvinder, da de altid er heterozygoter, hvor mænd er hemizygoter.



## Inheritance of Hemophilia

**Følgende er karakteristisk for den X-bundet recessiv arvegang:**

- ✓ Meget hyppigere hos mænd end hos kvinder
- ✓ Alle døtre af mænd med X-bundne træk vil være bærere af trækket. Deres sønner har 50 % risiko.
- ✓ X-bundne gener kan ikke nedarves fra fader til søn.
- ✓ Kan nedarves gennem en serie af kvinder:
  - Alle syge mænd i en familie vil være relateret gennem kvinderne.**
- ✓ Heterozygote kvinder er normalt ikke syge, men det kan forekomme.

**Manifesterende heterozygoter: X-inaktivering**

8. Angive karakteristika for mitokondriel (maternel) arvegang

**Følgende er karakteristisk for den mitokondrial arvegang:**

- ✓ Nedarves **kun** gennem kvinder:  
Få mitokondria i sperm
- ✓ Alle børn af en syg kvinde er syge, men kun døtre nedarver sygdommen videre.
- ✓ Mitokondrial sygdom viser tit varierende ekspressivitet:

mt-DNA:

- mutation rate of mt-DNA is 20 times higher than nuclear DNA:
  - oxygen radicales ?
  - limited repair capacity
- Mitokondria segregate independently of nuclear chromosomes: **replicative segregation**
- The proportion of mitochondria carrying mt-DNA mutation can differ among somatic cells and tissues: **heteroplasmy**

9. *Beskrive Y-kromosomets rolle for kønnet*

Det er logisk at slutte at der på y-kromosomet må ligge noget information, som kvinder ikke har og som gør at en mand bliver til en mand.

Det er allerede inden man har fundet det blevet kaldt Testes Determining Factor. I forsøg på at finde det har man undersøgt ægte hermafroditter, det har vist sig at dreje sig om en lille region som ligger umiddelbart under den pseudoautosomale region (der hvor x og y «passer sammen»). Thomson diskuterer 2 muligheder.

Et ZFY gen, med et zinkfinger protein, som kan have regulerende virkning på expression af andre gener, at det udelukkende skulle være dette gen er dog usandsynligt fordi samme region findes på X-kromosomet. Mellem ZFY locus og den autosomale region har man nu fundet en anden kandidat, SRY, kønsdeterminerende region på Y, betydningen af genet må være at det bestemmer udviklingen fra ductus mesonephricus → testes, og undertrykker ductus paramesonephricus' udvikling til kvindens gonader Når testes er udviklet produceres teststeron som søger for den mandlige udvikling af de ydre genitalier.

Er SRY ikke til stede, udvikles gonaderne i hunlig retning.

10. *Angive eksempler på egenskaber (sygdomme) der følger de karakteristiske arvege*

**Autosomt dominant:**

- Huntingtons Chorea
- Dystrophia myotonica
- Neurofibromatose -1
- Tuberos sclerose

**Autosomt recessiv:**

- Cystisk Fibrose
- Følling sygdom (Phenyl-Keton-Uri)
- Sælgcelleanæmi
- Thalassæmi

**X-bundet recessiv:**

- Hæmofili
- Duchenne Muskel Dystrophi
- farveblindhed

**X-bundet dominant:**

- D-vitamin resistent raktis
- Rett's sygdom
- Incontinentia pigmenti
- Ornithintranscarboxylase mangel

**Cytoplasmatisk arvegang:**

- Lebers opticus atrofi

**Y-bundet arvegang:**

- HY-antigen (Testes determinerende faktor)

11. *Beskrive kønsspecifik prægning (imprinting) og anticipation som fænomener der påvirker mendelsk arvegang*

**Imprinting:** aktiviteten af visse gener afhænger af, om det pågældende kromosom stammer fra moderen eller faderen.

**Anticipation:** bliver brugt til at angive de progressivt tidligere fremkomster og forøget sværhedsgrad af en sygdom i successive generationer.

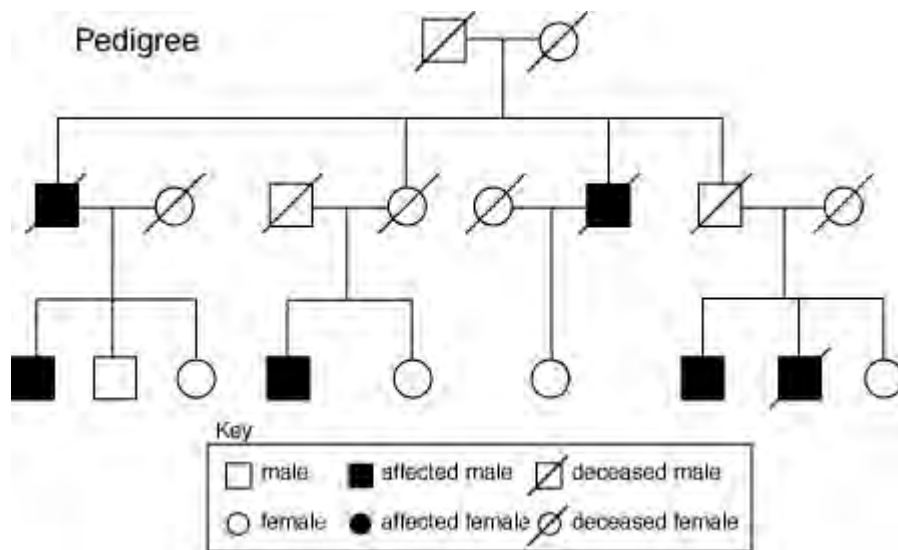
12. *Definere codominans*

**codominans:** to allele gener kommer begge til udtryk i fænotypen hos den heterozygote. Eksempler herpå er vævstyperne og blodtypesystemet AB0, hvor både A og B kommer til udtryk i blodtypen AB.

13. *Definere betydningen af modificerende gener*

Er gener som ikke direkte kan give ophav til en distinkt fænotype, men som ved at modificere ekspressionen af en eller flere gener kan spille ind. F.eks. kan nævnes ZFY genet på Y-kromosomet; trods det at det i sig selv ikke er testes determinerende, kan en modificerende funktion af dette medvirke til kønsbestemmelse.

14. *Skitsere og anvende symboler, der bruges i stamtræer (genealogiske diagrammer)*



15. *Definere fænokopi*

**Fænokopi:** tilstand, der skyldes miljøfaktorer, men ligner et genetisk betinget træk.

## Mutationer

### 16. Definere mutation og angive årsager, herunder stråling, kemiske stoffer

**Mutation:** ved mutation forstås en ændring i et gen fra et allel til et andet.

**Stråling** (røntgenstråling, stråling fra radioaktive grundstoffer) er kendt for at øge mutationshyppigheden.

**Mutagene stoffer** er kemiske forbindelser, der kan medføre mutation:

- Rygning; på individplan medfører rygning risiko for udvikling af kræft pga. somatiske mutationer (karcinogen virkning); men man må formode, at rygning også forårsager kønscellemutationer, der måske efter flere generationer kan medføre sygdom.
- Kosten; det er vist, at der via kosten, f.eks. stegt mad, indtages mutagene stoffer. Nogle af de kraftigste mutagene (og karcinogene) stoffer produceres af skimmelsvampe, hvorfor muggen mad potentielt er mutagent.
- Lægemidler; siden thalidomid-katastrofen er der ofret enorme summer på at teste nye lægemidler for mutagene, karcinogene og teratogene virkninger. Specielt under graviditeten bør man derfor så vidt muligt undgå brugen af lægemidler. Det samme gælder rygning og alkohol.

### 17. Klassificere mutationer i somatiske og gonadale

Mutationer kan være somatisk eller gonadale. Kun de gonadale føres videre til efterfølgende slægter, og det er derfor disse, der giver ophav til arvelige sygdomme.

Men da de fleste celledelinger forekommer i den samme cellelinie opstår der flest mutationer i disse. De giver sandsynligvis ophav til forskellige cancerformer. Sker mutationen i fosteret inden uddifferentiering af de germinale celler findes mutationen både i somatiske & germinale celler.

Mutationer kan deles i 3 kategorier:

1. Genome:
  - a. Nondisjunction
2. Kromosomale; synlig i mikroskopet
  - a. deletioner,
  - b. insertioner,
  - c. translokationer
3. Genmutationer; ikke synlige i mikroskop
  - a. Deletioner/insertioner
    - i. rammeskift mutationer
    - ii. codon deletion/insertion
    - iii. gen deletion/insertion
    - iv. insertion af gentagne sekvenser (Li)
  - b. Translokationer
    - i. "skæve" som medfører ins/del.

Punktmutationer vil oftest være af 2 typer

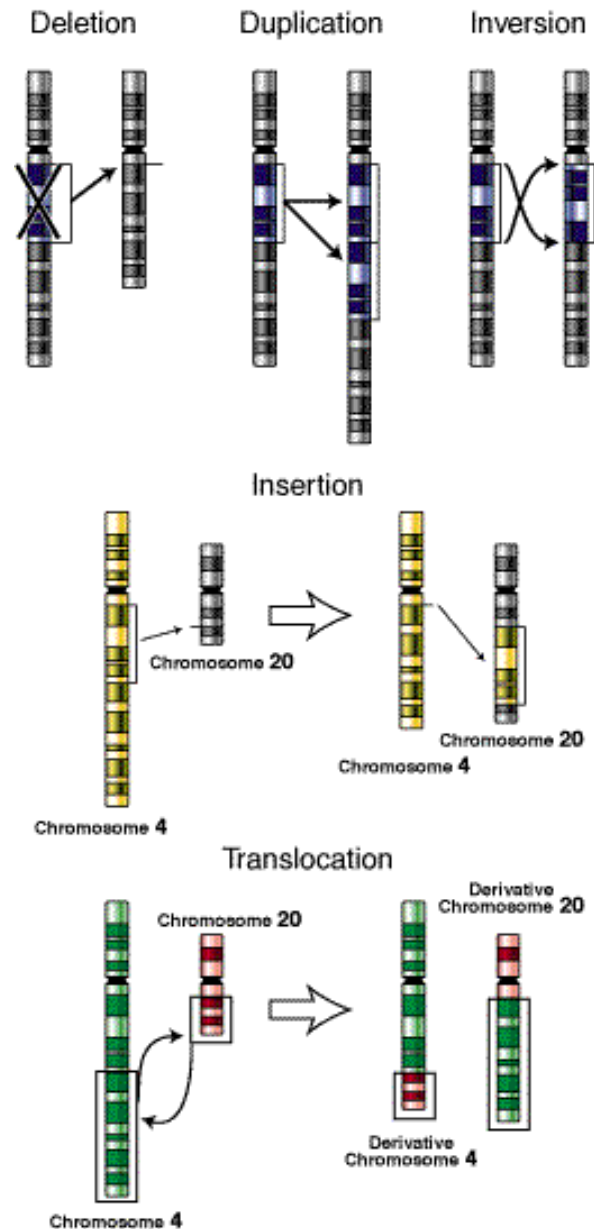
1. Transition
2. Transvertion

### 18. Definere og angive eksempler på: kromosommutationer, genmutationer (frameshift, baseudskiftning, nonsense, ekspansion af trinukleotidsekvenser)

**Kromosommutationer:** synlige i mikroskopet;

- deletioner,
- insertioner,
- translokationer.

## Types of mutation



**Genmutationer:** ikke synlige i mikroskopet;

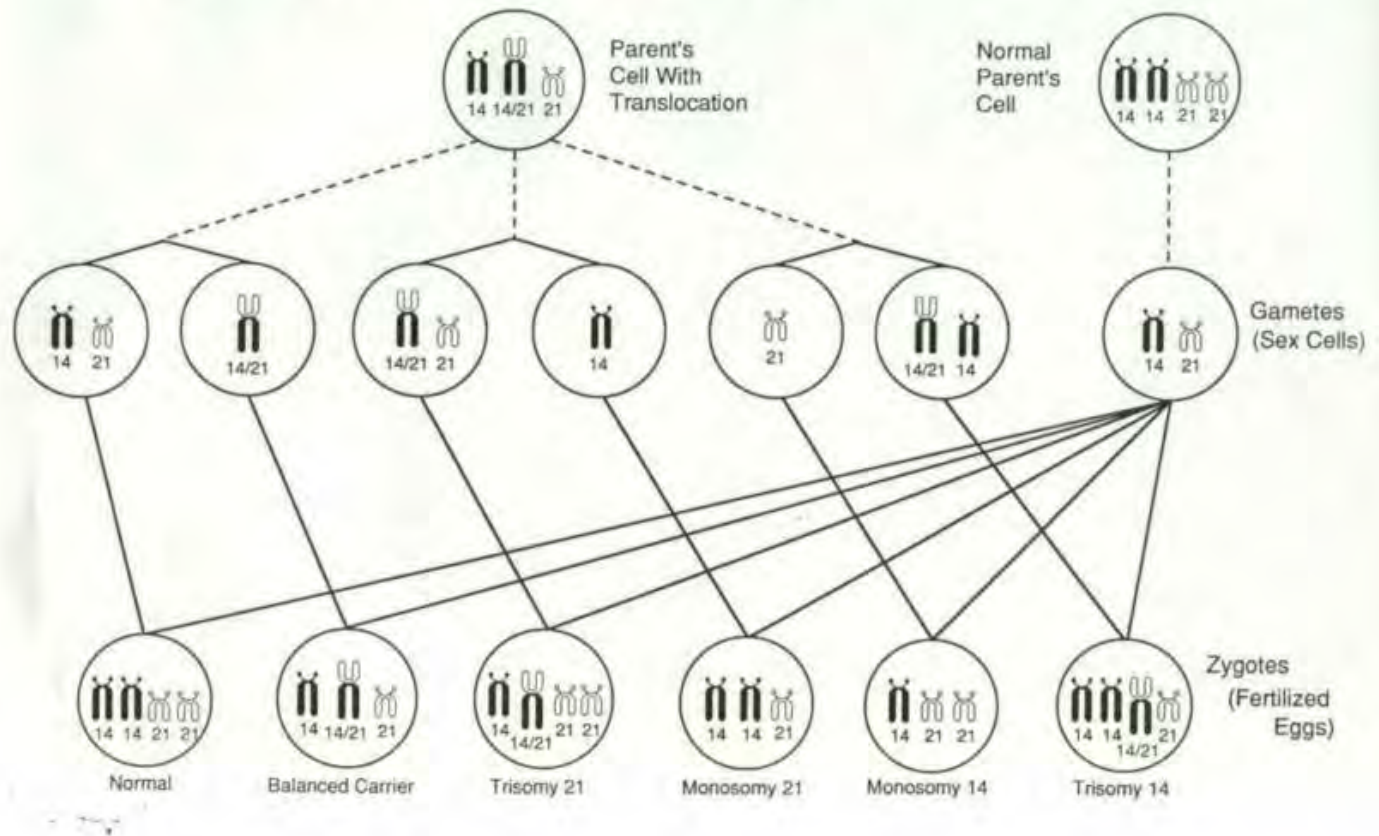
- Frameshift: hvis der tabes en base, eller flere baser, således at læserammen ændres med et skift i alle efterfølgende codons til følge.
- Baseudskiftning: punktmutation.
- Nonsense:
- Ekspansion af trinukleotidsekvenser:

19. Angive eksempler på sygdomme hvor skæv overskrydsning (*unequal crossingover*) er hyppig mutationsmekanisme
- Farvesynet medieres af tre forskellige synspigmenter, svarende til tre forskellige tap-celler. Hver tap-celle indeholder kun en type pigment (rød-, grøn- og blåfølsomme tappe). Ved farveblindhed kan det ene pigment helt mangle, eller et eller flere pigmenter kan have ændret farvefølsomhed. Rød-grøn farveblindhed er en af de hyppigste genetiske defekter overhovedet: 8% af alle mænd er rød- eller grøn-farveblinde, 3/4 af disse er primært grøn-farveblinde. Der er et enkelt gen for det røde pigment, men to, tre eller flere gener for det grønne. Disse gener er lokaliseret tæt sammen på X-kromosomet, arrangeret i gencluster. Det er kun det første "grønne" gen i rækken der aflæses, hvorfor mutationer i dette kan resultere i farveblindhed, selvom der skulle være flere intakte "grønne" gener tilstede. Basesequensen af de "røde" og "grønne" gener er 96% identiske, og denne ensartethed af tætliggende gener gør, at ikke-homologe gener har en vis tendens til at kunne parres under meiosen. Dermed kan der ske skæv overskrydsning, hvorved der kan opstå deletioner, duplikationer eller blanding af sekvenser fra et "rødt" gen med sekvenser fra et "grønt" gen. Det er en vigtig mutationsmekanisme, ikke alene ved farveblindhed, men også ved andre sygdomme hvor gencluster er involveret, f.eks. 21-hydroxylasedefekt ved binyrebarkhypoplasi.

Afhængigt af resultatet af den uens overkrydsning kan der dermed dannes X-kromosomer, hvor 'grønne' gen mangler (grøn farveblindhed), hvor det 'røde' mangler (rød farveblindhed), eller blandingsgener, hvor farvesynet vil afhænge af den individuelle blanding.

20. Redegøre for alderens (moderens) betydning for forekomst af numeriske kromosomfejl

## Segregation of a 14/21 Translocation



Langt de fleste tilfælde af Down syndrom er opstået ved non-disjunction, oftest under ægcelledannelsen. Non-disjunction er en relativ sjælden begivenhed, men det har længe været kendt, at risikoen for at få et barn med Down syndrom er stigende hos ældre mødre. Hvor risikoen for Down syndrom er ca. 1/700 totalt (inklusive de tilfælde der findes ved prænatal diagnostik), så er risikoen ved en mødre alder på

- 30 år → 1/500 ~ 0,2 %
- 35 år → 1/250 ~ 0,4 %
- 40 år → 1-2/100 ~ 1-2 %
- 45 år → 4-5/100. ~ 4-5 %

Når moderen er ældre end 45 år findes ved chorion villus prøve incidensen at være 1/10, men ca. 75 % af alle Down aborteres spontant. Trods det at risikoen stiger så markant med alderen, fødes de fleste børn med Downs syndrom af mødre under 35, fordi de føder langt de fleste børn, pga. øget opmærksomhed med prænatal diagnostik og mulighed for terminering af graviditet.

Risikoen for føtale misdannelser i almindelighed stiger også, når den gravide kvinde er over 35-40 år. En kvinde mellem 25 og 30 år har 1,5 % risiko for at føde et misdannet barn. Mellem 40 og 45 år er risikoen ca. dobbelt så stor.

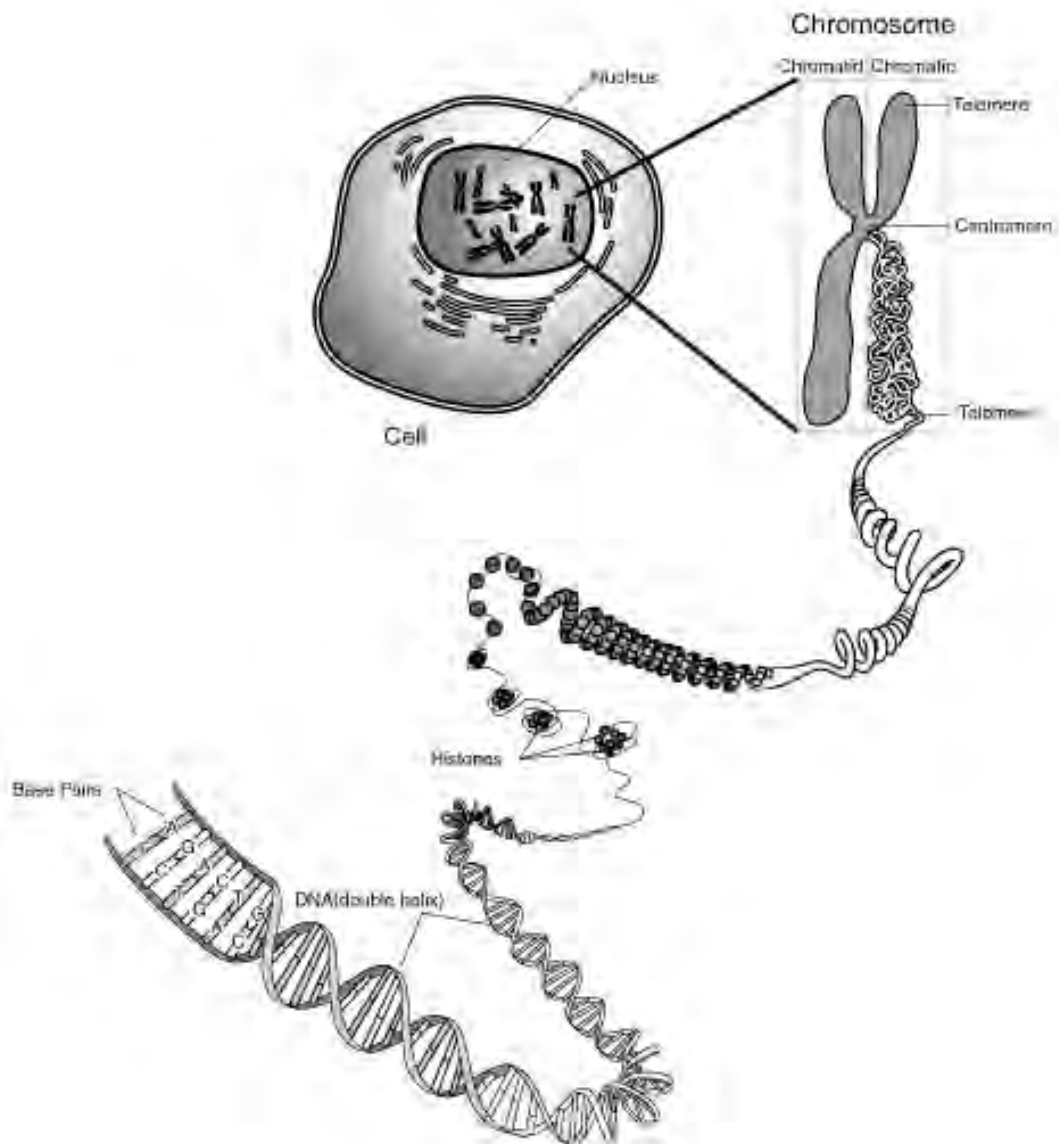
21. Redegøre for alderens (faderens) betydning for forekomst af punktmutationer

Ved flere autosomt dominante sygdomme, der skyldes nymutationer af typen aminosyreudskiftning (punktmutation), stiger risikoen med faderen alder. Klassiske eksempler er chondrodystrofi og Alpersts syndrom.

## Molekylær genetik, normale gener, sygdomsgener

### 22. Redegøre for opbygningen af genomet (kromosomer)

Arveanlæggene, generne, er DNA-molekyler, som bestemmer (koder for) sammensætningen af cellens og organismens proteiner. Hvert gen har sin ganske bestemt plads på kromosomerne. Kromosomerne kan ordnes i par (karyotyper), og der vil derfor oftest være to gener, der har med dannelsen af et bestemt polypeptid at gøre.



### 23. Angive cytoplasmatisk (mitokondrie)- DNA og muligheden for sygdom pga. mutation i dette Jvf. 8. Angive karakteristika for mitokondriel (maternel) arvegang (s. 5).

### 24. Redegøre for opbygning af et kromosom, herunder: Centromer, Telomerer, Repetitive sekvenser, Satellit DNA, Mikrosatellitter, Spredte (dispersed) repetitive sekvenser (LINE, SINE), Unikke sekvenser, bla. Gener, Gen-clustre Ca. 5-10 % af genomet koder for gener. 3/4 af genomet består af enkelt kopi sekvenser (unik DNA), mens den sidste 1/4 udgøres af repetitive sekvenser. Disse kan defineres som kortere eller længere sekvenser som gentages 100-10<sup>6</sup> gange i genomet, enten som fuldstændig ens sekvenser eller sekvenser med lille variation. De repetitive sekvenser findes i 2 former.

**Satellit sekvenser**, som ligger i klynger særligt omkring centromeret og ved telomeret (ca. 10 % af DNA).

**Spredte sekvenser** findes spredt ud over genomet totale længde. Udgør ca. 15 % af genomet

Der findes særligt 2 familier, som hver udgør ca. 3 % af genomet

ALU fam.: ca. 300 bp: længde findes i 500.000 kopier, muligvis opstået ved kopiering fra en enkelt eller nogle få forfædre.

LI fam.: Disse er længere, op til 6 kbp, men findes så til gengæld i færre kopier.

**Minisatellitter** findes spredt udover genomet men er nogle middellange sekvenser som ligger hoved til hale ligesom de øvrige satellitter, de gentager blot lidt færre gange. DISSE ER VIGTIGE SOM MARKØRER. De er blevet brugt til koblingsstudier til konstruktion af det genetiske kort.

De bruges også i koblingsstudier til prænatal og postnatal diagnosticering af syge eller bærere af en kendt sygdom. Kan også bruges i faderskabssager.

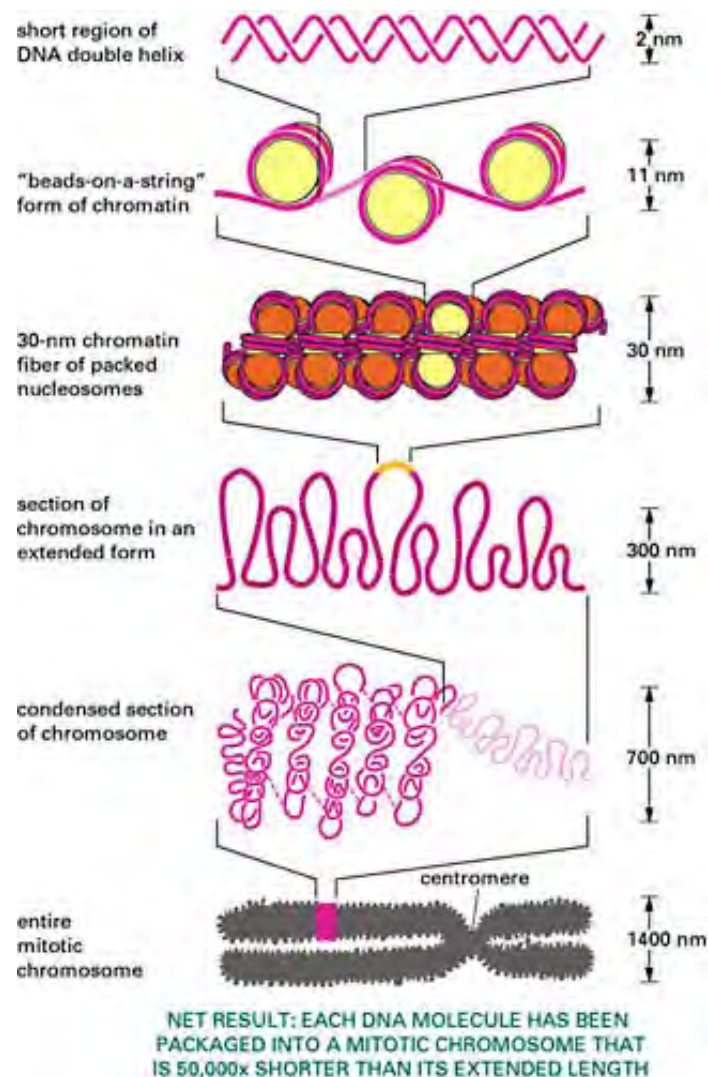
**Centromere:** jf. Redegøre for menneskets normale karyotype, herunder de morfologiske karakteristika (s. 18).

**Telomerer:** Kromosomernes ender, hvor mikrodeletioner måske optræder særligt hyppigt.

**Repetitive sekvenser:**

**Satellit DNA:**

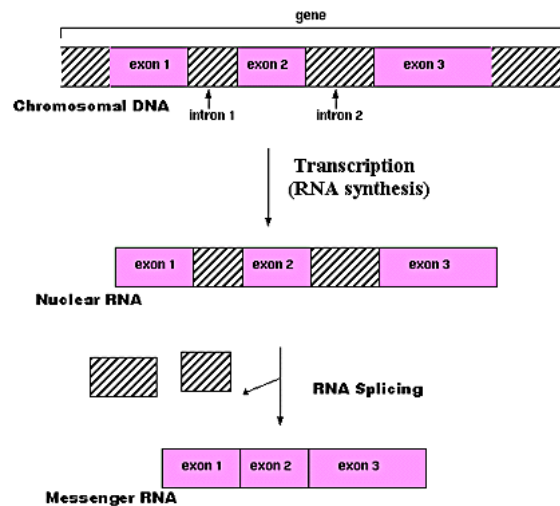
**Mikrosatellit:**



## 25. Definere introns og exons

De fleste gener (på DNA niveau) består af skiftevis segmenter der koder (**exons**) og ikke koder (**introns**) for aminosyrer i det færdige protein. Under transkriptionen oversættes både exons og introns til et langt RNA molekyle.

Introns skæres ud af RNA molekylet og exons sammensplejes i den rigtige rækkefølge til det færdige mRNA molekyle.



### RNA synthesis and processing

#### 26. Redegøre for kloning af DNA molekyler (rekombinant DNA)

Rekombinant DNA er DNA, som er sammensat af DNA fra to eller flere væsner, dvs. en ny kombination af DNA sekvenser. Målet er at indsætte det rekombinante DNA i en gæstcelle, bakterie eller gær, og ved vækst af disse i kulturer at opnå et stort antal kopier af den interessante DNA-sekvens som indsættes i vektoren. Kan anvendes som probe i bestemmelse af tilstedeværelsen af en mutation f.eks. i Southern blotting.

#### 27. Redegøre for restriktionsenzymmer

Restriktionsenzymmer er en række enzymer, fundet hos bakterier, som kløver dobbeltstrengt DNA sekvens-specifikt. Med disse enzymer kan man udskære DNA-molekyler af reproducerbar størrelse fra en organisme og sammensplejse det med DNA fra en anden organisme. Der er til dato isoleret flere hundrede forskellige restriktionsenzymmer, der kløver DNA ved forskellige specifikke sekvenser.

GCGAAAGCTTCCTA  
CGCTTTCGAAGGAT

DNA sekvens

GCGAA  
CGCTTTCGA

fragment 1

AGCTTCCTA  
AGGAT

fragment 2

#### 28. Beskrive Southern blotting og teknikkens anvendelse til RFLP-analyse

#### 29. Beskrive PCR teknikken og eksempler på anvendelse (mikrosatellit analyse, direkte mutationspåvisning)

Ved PCR teknikken tilsættes to forskellige 20 bp lange oligonucleotid primers til en opløsning med DNA. Primerne er komplementære til flankerende sekvenser til den DNA-sekvens som ønskes replikeret. Herefter tilsættes DNA polymerase, som er modstandsdygtig for høje temperaturer (fra *Thermophilus aquaticus*), samt masser af deoxyribonukleotridfosfater (dATP, dGTP, dCTP, dTTP). Herefter opvarmes gryderetten således at DNA'et denaturerer. Polymerasen får lov til at arbejde. Gryderetten afkøles/opvarmes herefter 20-30 gange, hvilket resulterer i en  $10^5$ - $10^6$  gange forøgelse af den ønskede DNA sekvens. MAM!

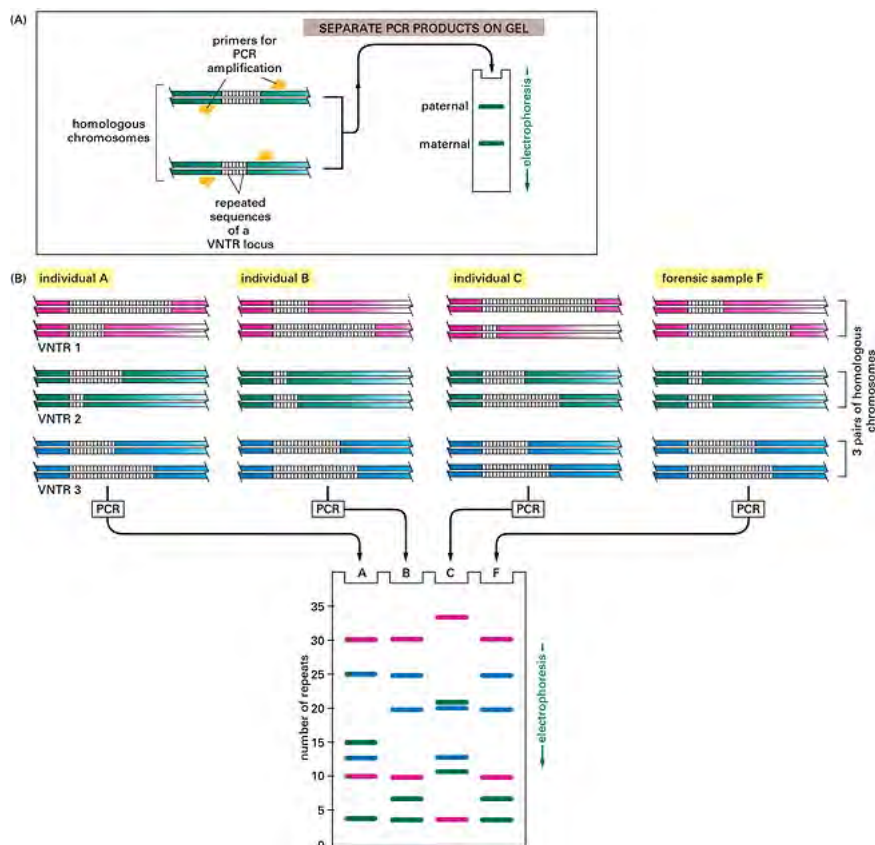
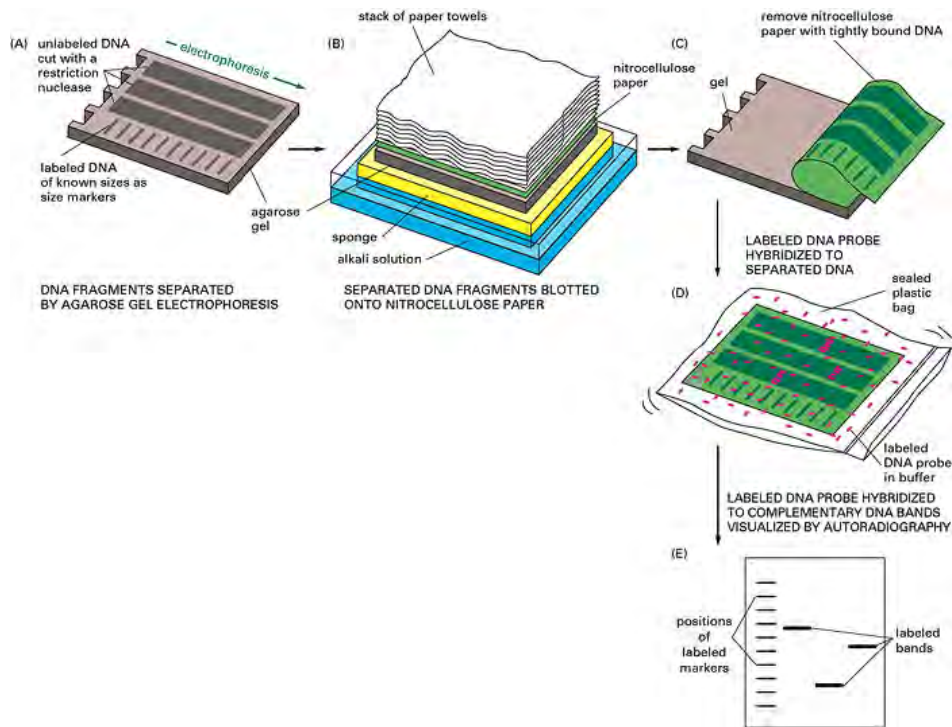
PCR er genialt til f.eks. opklaringen af mord eller sædelighedsforbrydelser. Desuden kan direkte mutationspåvisning vises ved at radiomærkede PCR produkter af dobbelt-strengt DNA. Hvis det gøres enkeltstrengt, vil det folde sig på en bestemt måde. En ændring i DNA sekvensen (en mutation) vil medføre at strengen foldes anderledes (*single stranded conformational polymorphism* eller SSCP).

#### 30. Beskrive DNA sekventering og eksempler på anvendelse til diagnostik

Ved DNA sekventering tilsættes en enkeltstrengt DNA template (fået ved f.eks. PCR), en primer, radioaktivt mærkede deoxyribonukleotridfosfater (dATP, dCTP, dGTP, dTTP) samt DNA polymerase til 4 forskellige reagensglas, hver med en lille mængde dideoxyribonukleotridfosfater (ddATP, ddCTP, ddGTP, ddTTP). Da disse mangler -OH gruppen i 3' enden, vil replikationen stoppe når en ddNTP sættes på den syntetiserede DNA-streng. De fire glas sættes på en gel og elektroforeres, således at man har en A, C, G og T kolonne. Herefter kan man simpelthen aflæse DNA-sekvensen på gelen. For at gøre opgaven lettere kan gelen aflæses med en computerstyret laser.

DNA sekventering bruges til at sekventere det humane genom, samt til mutationspåvisning for monogene sygdomme.

31. *Beskrive praktiske anvendelser af repetitiv sekvenser (mikrosatellitter) til diagnostik vha. koblingsanalyse*  
 Jf. Redegøre for opbygning af et kromosom, herunder: Centromer, Telomerer, Repetitive sekvenser, Satellit DNA, Mikrosatellitter, Spredte (dispersed) repetitive sekvenser (LINE, SINE), Unikke sekvenser, bla. Gener, Gen-clustr (s. 11).



## Geners funktion

32. *Beskrive geners pleiotrope effekt*

En forstyrrelse i et gen kan medføre en hel række af fænotypiske træk, - et syndrom. Der kan nævnes Marfan syndrom, hvor en abnormalitet i det fibrøse bindevæv medfører abnormalitet i øjets linse, knogler, hjerteklapper og de store kar.

33. *Definere genetisk heterogenitet og give eksempler herpå*

Genetisk heterogenitet vil sige, at den samme eller lignende fænotype kan opstå på grundlag af forskellige mutationer:

- Allel heterogenitet: når forskellige mutationer i samme gen giver varierende grader af samme sygdom, eller forskellige sygdomme.
- Locus heterogenitet: Når mutationer i forskellige gener giver samme sygdom.

Er et karakteristisk træk for f.eks. lysosomale ophobningssygdomme (bla. Tay sach), men ses også for de fleste alfa og beta-thalasemier.

34. *Beskrive forekomsten af geners regulatoriske DNA sekvenser (promotorer, enhancere) og deres mulige virkningsmekanismer*

Spørgsmålet om hvordan en nervecelle og en levercelle kan være så forskellige både morfologisk og i deres funktion når de indeholder det samme DNA er endnu ikke besvaret fuldt ud. Men at cellerne udtrykker forskellige proteiner må skyldes en forskellig transkription af DNA sekvenserne. Dette kan forklares vha. genregulatoriske proteiner eller RNA sekvenser som bindes til DNA og enten fasciliterer transkription (positiv regulation) eller hæmmer transkription (negativ regulation).

35. *Beskrive regulation af genaktivitet ved genomisk prægning (imprintning) X-inaktivering*

**Imprintning**: modifikation (prægning) af et gen eller en kromosomregion alt efter, hvilken forælder det er arvet fra, dvs. maternel eller paternel imprintning. Prægningen resultere i inaktivering af genet hos afkommet.

Tidligt i fosterlivet (hos mennesket omkring 16 dage efter befrugtningen) sker der en inaktivering af det ene af de to X-kromosomer i de hunlige celler. Denne inaktivering rammer i flæng X-kromosomet af paternel eller maternel oprindelse. Når den enkelte celle deler sig videre, fastholdes inaktiveringen af det pågældende X-kromosom. Der dannes derved en "klon" af celler med samme X-kromosomale aktivitet som den oprindelig celle.

36. *Angive at mange gener udviser dosis-effekt, og tab af/ekstra kopier af disse kan forbinde med udviklingsdefekter*

## Genetisk kobling og genkortlægning

### 37. Definere koblede gener

Gener hvis loci ligger i nærheden af hinanden (i en afstand  $< 50$  cM) på samme kromosom, kaldes for koblede. Hvis de ligger meget tæt og har en fælles funktion kaldes de et "gen-cluster".

Eksempler på genclusters er rhesus-blodtyperne på kromosom nr. 1 og vævstyperne på kromosom nr. 6.

### 38. Redegøre for genetisk kobling, herunder koblingsfase (cis/trans) og haplotype

Gener, som er genetisk koblede har tendens til at nedarves sammen. De sidder på samme kromosom i cis koblingsfase, dvs. på samme homologe kromosom.

At gener har tendens til at nedarves sammen skyldes, at de sidder så tæt på kromosomet, at der kun i sjældne tilfælde sker overkrydsning mellem de 2 gener i meiosens profase. Alleler som nedarves som en enhed kaldes en haplotype.

### 39. Angive meiotiske overkrydsning og chiasma-dannelse som baggrund for rekombination af koblede gener

Koblede geners tendens til at nedarves sammen angives i *Morgan*. Gener, som sidder så langt som én Morgan fra hinanden adskilles altid, idet der på én Morgan forekommer én rekombination pr. meiose.

Eksempel: hvis 2 loci er 1cM væk fra hinanden, vil der i gennemsnittet ske 1 overkrydsning for hver 100 meioser ( $\theta = 0,01$ ).

Gener er kun koblede, hvis afstanden  $< 50$  cM, dvs. der er mere end 50 % chance for at de nedarves sammen.

Tæt koblede gener sidder f.eks. i 3 cM afstand, men selvom de er tæt koblede vil der altså alligevel i 3 % af meioserne ske en overkrydsning via chiasmadannelse og de koblede gener går til hver sin gamet.

### 40. Beskrive rekombinationsfrekvenser (i cM) som udtryk for relative genafstande

Geners indbyrdes afstand på et kromosom kan angives som fysisk afstand eller som genetisk afstand. Enheden i en genetisk afstand er den kromosomlængde hvorpå der gennemsnitlig ses én overkrydsning pr. meiose (Morgan).

I det totale haploide genom er  $3 \times 10^9$  bp. I dette ses gennemsnitligt 50 overkrydsninger. Det humane genoms genetiske længde er derfor ca. 3.000 cM svarende til at 1 cM ca. lig 1.000 kb par. Og svarende til at der skulle ses ca. 30 rekombinationer pr. meiose.

Fysisk og genetisk genomlængde er derfor to forskellige mål, som skal holdes adskilt.

### 41. Angive forskelle i frekvensen af overkrydsning inden for genomet og betydningen heraf

I nogle kromosomregioner sker overkrydsning oftere - disse regioner kaldes for "hot-spots". Overkrydsning sker ofte i telomeren og næsten ikke ved centromerene. Dette betyder at der er mindre sandsynlighed for mutation - pga. overkrydsning - i 'vigtige' områder af kromosomet.

### 42. Redegøre for genkortlægning ved segregations- og koblingsanalyser, herunder "Lod-score" begrebet

Genkortlægning ved hjælp af koblingsanalyser går kort sagt ud på, at man undersøger om et gen med en kendt position er koblet til et gen med ukendt position.

Men for at starte helt fra bunden kan man se på hvilke muligheder der er for to uafhængig geners fordeling i en meiose.

1. Generne kan sidde på hvert sit kromosom, de vil derfor fordeles tilfældigt. For gener med 2 alleler er der nu 4 muligheder for fordeling i gameterne, aB, ab, AB Ab
2. Generne kan sidde på samme kromosom, men med en vis afstand, således at der kan ske overkrydsning; igen vil alle 4 kombinationer ses, men de relative mængder afhænger af hvor ofte der ses overkrydsning.
3. Generne kan sidde på samme kromosom, så tæt at der ikke kan ske overkrydsning. Der vil derfor kun være mulighed for dannelse af 2 forskellige gameter, udseendet af disse vil afhænge af om A sidder cis eller trans med B, sidder de cis bliver gamet typerne AB & ab.

Altså for at kunne fastsætte et kendt gens placering på genkortet skal man finde en markør med kendt placering som er koblet til genet - genets nærhed til markøren afhænger så af, i hvor mange procent af meioserne der sker overkrydsning og generne adskilles.

Koblingsanalyse kan bruges i familier til at undersøge om et medlem har arvet et sygdomsgen (i de tilfælde hvor sygdommen har ufuldstændig penetrans, som stadfæster forskellige expressivitet, eller i recessive sygdomme hvor patienten så kun er bærer).

Der stilles følgende krav.

1. Man skal kende en markør som er koblet til sygdomsgenet.
2. Markøren skal være polymorf.
3. Familien må være informativ, det vil sige sygdomsgen og rask gen skal følges med forskellige alleler, (Der skal med andre ord være heterogenitet ved markør lokus).
4. Man skal kende koblingsfasen. Dvs. man skal vide om sygdomsgenet er koblet med den ene eller den anden af de to markører.

Med disse redskaber kan man nu undersøge et barn af en forælder med sygdommen/genet. Hvis barnet har arvet den polymorfe markør som var bundet til sygdomsgenet er barnet sandsynligvis sygt. Sandsynligheden afhænger af hvor tæt markøren er koblet til sygdomsgenet idet, jo længere afstand, jo større mulighed for overkrydsning, jo større risiko for fejl diagnose.

En LOD-score angives i forhold til en given overkrydsnings-fraktion. F.eks. betyder en LOD-score på 4 til  $\theta=0,05$  at der  $10^4 = 10.000$  gange så stor sandsynlighed for at to alleler er koblede (dvs. mindre end 5 cM fra hinanden). Normalt siger man at en LOD-score på +3 eller større er konfirmation for at allelerne er koblede og en LOD-score på -2 eller mindre er konfirmation på at allelerne ikke er koblede.

43. *Beskrive kortlægningen af menneskets genom fra etablering af et genetisk kort, over et fysisk kort af overlappende genomiske fragmenter, til sekventering og identifikation af gener*  
Først blev der etableret et genetisk kort, ved brug af polymorfe sekvenser med en afstand på 10 cM igennem hele genomet. Herefter blev der etableret et fysisk kort ved bl.a. fluorescent in situ hybridisering (FISH) samt somatisk cellehybridisering. Til slut blev DNA'et sekventeret, dog kun de dele som ikke var "fyld". Herefter kan forskergrupper over hele verden benytte genkortene til at identificere gener og deres placering i det humane genom.
44. *Beskrive fysiske metoder til genkortlægning: in situ hybridisering, somatisk celle hybridisering*  
Jf. Beskrive teknikken bag fluorescens in situ hybridisering (FISH) og hvilke typer af prober man benytter til diagnostik (whole chromosome paint, centromer-specifikke, telomer-specifikke, locus specifikke) – s. 19.
45. *Redegøre for diagnostisk markøranalyse, herunder intra- og ekstragene DNA markører samt betydningen af flankerede markører*  
Hvis man kan finde markører, som ligger på begge sider af sygdomsgenet kan man give bærer/prænatal diagnose med en meget større sikkerhed.
46. *Beskrive betydningen af koblingsuligevægt, eksempelvis i HLA-regionen*  
Koblingsuligevægt vil sige, at man i populationen ser meget hyppigere kobling af 2 alleler end man ville forvente, hvis man tager i betragtning hvor mange forskellige alleler, der er i de 2 loci.  
Et vigtigt eksempel er den foretrukne kobling mellem visse sygdomme, og bestemte HLA antigener. F.eks.
  - HLA DR2 og narcolepsi
  - HLA DR3 og/eller 4 og Diabetes Mellitus.
47. *Redegøre for forskelle og sammenhænge mellem kobling og association*  
**Association:** påfaldende hyppig samtidig optræden af to evt. genetisk betingede træk, f.eks. blodtype 0 og sår på tolvfingertarmen.

**Kobling:** gener som ligger tæt ved hinanden på samme kromosom siges at være koblede, fordi de med stor sandsynlighed vil følge hinanden til næste generation. Koblede gener følger ikke Mendels 2. Lov. Jvf. Overkrydsning.

## Cytogenetik

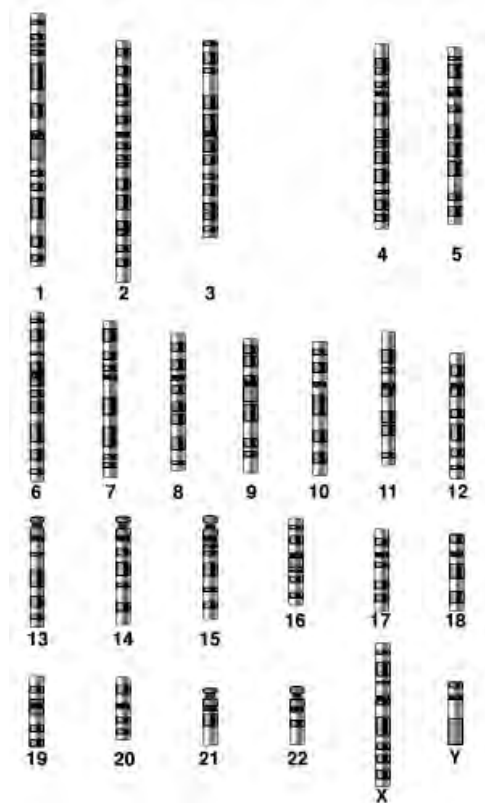
### 48. Beskrive teknikken bag fremstilling af kromosomer fra en perifer blodprøve

For at kunne udføre en kromosomanalyse, må man først dyrke en celleklon, for at få flere celler at lave analyse på. Cellerne tages fra en blodprøve, hvor lymfocytterne benyttes.

- til lymfocytterne tilsættes phytohæmaglutinin (øger mitose aktiviteten) og derefter colchicin (hæmmer dannelse af mitosetenen). Det fastholder cellerne i metafasen - og efterhånden ophobes flere og flere celler i denne fase.
- der tilsættes en hypoton væske, så cellerne svulmer op og lysere => kromosomfrigivelse.
- kromosomerne fikseres og anbringes på objektglas og farves.

### 49. Redegøre for menneskets normale karyotype, herunder de morfologiske karakteristika

Kromosomerne identificeres vha. deres størrelse, centromerets beliggenhed og de tværgående bånd. Det normale menneske har 46 kromosomer i de somatiske celler. De består af 23 par, 22 autosomer samt kønskromosomerne (XX, XY).



Kromosomerne nummereres 1-22 ifølge deres længde, således at nr. 1 er længst (dog er nr. 22 længere end nr. 21). Kromosomerne kan yderligere inddeles efter centromerets placering i:

- Metacentriske; centromeret deler kromosomerne i to omtrent lige store dele. (1, 3, 16)
- Akrocentriske; centromeret nær den ene ende af kromosomet. (13, 14, 15, 21, 22)
- Submetacentriske (resten)

Ved centromeret, som holder de to søsterkromatider sammen, ses en indsnævring, *den primære konstriktion*. På de akrocentriske kromosomer ses desuden en sekundær konstriktion, - en "stilk" som fastholder en lille satellit. Kromosomerne som er submeta- og akrocentriske, få en kort arm, benævnt *p*, og en lang arm, benævnt *q*.

### 50. Definere kromatid, søsterkromatider, homologe kromosomer

**Kromatiderne** er de 2 identiske DNA sekvenser, som opstår når DNA fordobles under S-fasen. I anafasen skilles kromatiderne fra hinanden og bliver nu til kromosomer i hver sin dattercelle.

**Søsterkromatider** er de 2 identiske DNA sekvenser, som i det enkelte kromosom er holdt sammen af et centromer.

**Homologe kromosomer** er de 2 kromosomer i et kromosompar. Der kommer et fra faderen og et fra moderen, og er altså ikke ens, men indeholder de samme loci og gener.

51. *Beskrive kromosomale båndfarvningsmetoder (G-, Q- og R-bånd)*

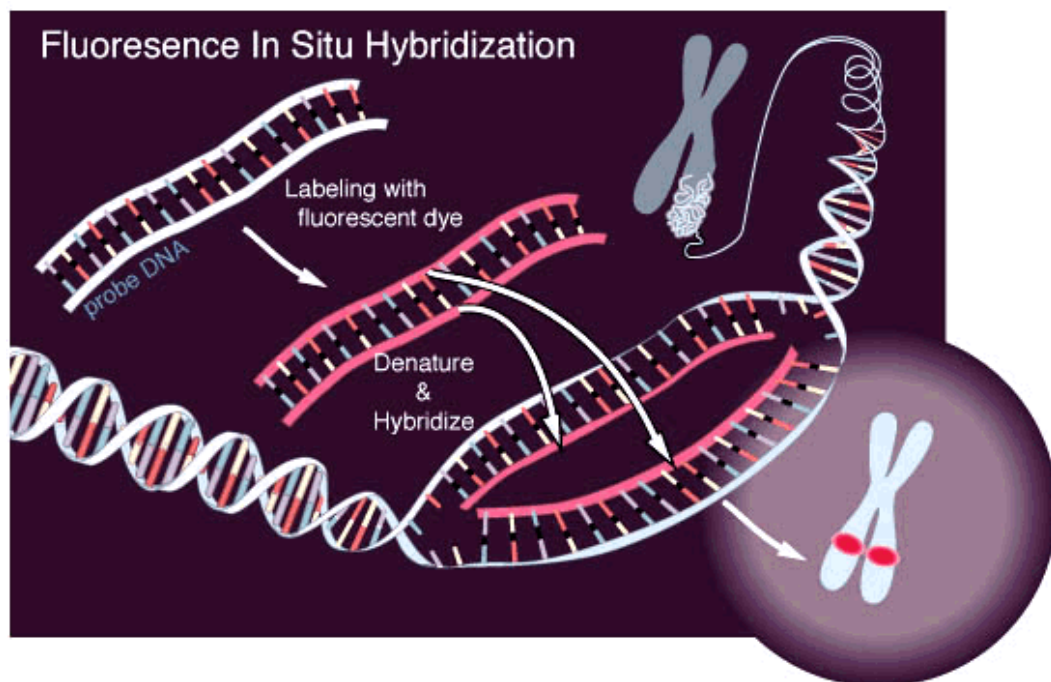
Farvning af kromosomer bruges til at identificere kromosomerne og adskille dem fra hinanden, idet hvert kromosompar har en unik båndfarvning. De kan også farves "solidt".

**G-farvning** bruges mest, først denatureres proteinet med trypsin, derefter farves DNA med Giemsa farve som preferentielt bindes til A-T nukleotider.

**Q-farvning** er flouriserende. Quinacrine farven, som benyttes, flouriserer når det bindes til A-T rige DNA sekvenser.

**R-farvning:** her benyttes også Giemsa, men inden farvningen opvarmes DNA, hvilket medfører at det nu er de G-C rige DNA sekvenser der farves.

52. *Beskrive teknikken bag fluorescens in situ hybridisering (FISH) og hvilke typer af prober man benytter til diagnostik (whole chromosome paint, centromer-specifikke, telomer-specifikke, locus specifikke)*



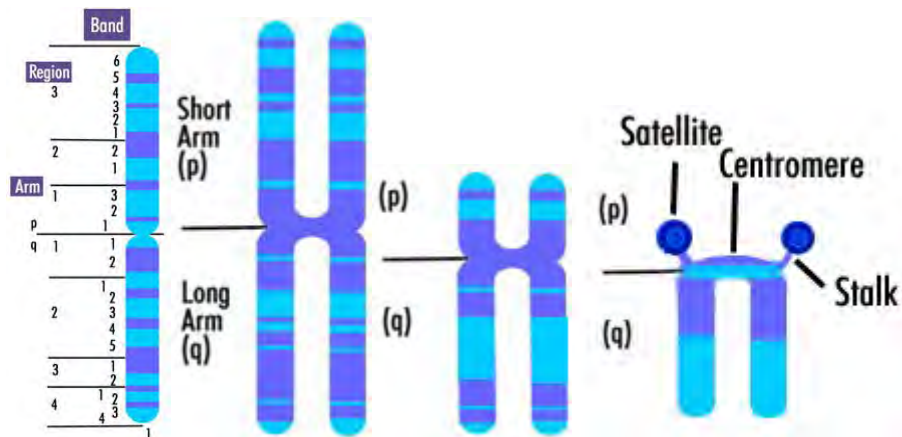
Ved FISH (Fluorescens-in-situ-hybridisering) mærkes en DNA-probe direkte eller indirekte med et fluorescerende stof. Ved at hybridisere denne probe til konventionelle kromosompræparater, vil man i mikroskopet direkte kunne se det specifikke signal på den kromosomregion, der er komplementær til sonden. Ud fra valget af probe kan man derved synliggøre specifikke gener, DNA segmenter eller hele kromosomer. Proben har en størrelse på over 10 kb og kan derfor **ikke** anvendes til punktmutationer.

Dette benyttes både til forskning (f.eks. genkortlægning) og diagnostik. F.eks.

- Centromerspecifikke prober angiver centromerets beliggenhed, som evt. kan være ændret pga. en inversion eller translokation eller anden kromosomabnormitet. Proberne kan laves, så de er specifikke for fx centromer 1.
- Telomerspecifikke prober binder til de repeterende telomer sekvenser. Disse sekvenser ses altid i enderne af kromosomerne, men kan ved kromosommutationer undertiden ses andre steder.
- Proberspecifikke for unikke DNA sekvenser kan anvendes til at bestemme beliggenheden af enkeltgener og til at påvise ganske små deletioner (mikrodeletioner).
- "Whole Paint" prober er specifikke for et enkelt kromosom og kan påvise fx translokationer mellem forskellige kromosomer. De kan også anvendes til at identificere ukendt DNA (hvilket kromosom stammer DNA'et fra).

53. *Angive og læs nomenklaturen for kromosom-båndstrukturen*

Efter båndfarvning inddeles disse i regioner og bånd, for begge bens (p & q) vedkommende således, at de laveste tal ligger tæt på centromeret. Dette er en international nomenklatur som letter beskrivelsen af et gens placering.

54. *Definere gamet og zygote*

**Gamet** er en kønscelle (æg- eller sædcelle), som indeholder 23 kromosomer.

**Zygote** dannes ved sammensmeltning af en kvindelig og en mandlig gamet. Den består af 23 kromosompar – 46 kromosomer.

55. *Definere mosaik og kimære*

**Mosaik:** en person er en mosaik, hvis man har 2 forskellige (eller flere) cellelinier med forskellige karyotype eller genotype. Cellelinierne er opstået fra en enkelt zygote.

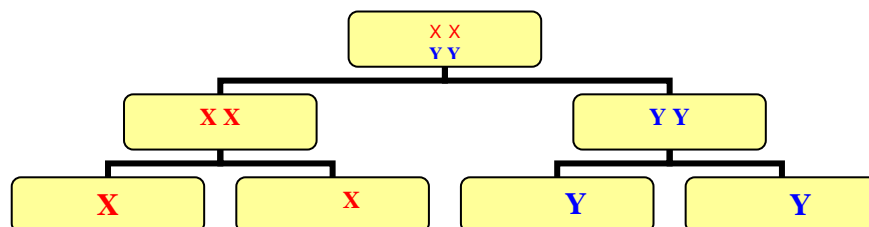
**Kimære:** en kimære består af celler fra 2 forskellige zygoter, dvs. 2 forskellige individer kan opstå, hvis dizygot tvillinger udbytter hæmopoetiske celler i uterus eller meget sjældent, hvis 2 zygoter smelter sammen og danner et individ.

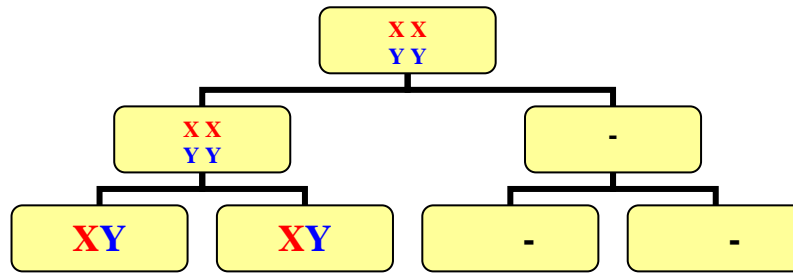
56. *Redegøre for meiosens celledelinger, herunder konsekvenserne af non-disjunction i 1. og 2. kønscelledeling hos henholdsvis kvinde/mand*

Meiosen er dannelsen af gameter. Kimceller, som giver ophav til kønscellerne, reduceres fra at være diploide til at være haploide. Det sker gennem to på hinanden følgende delinger, uden mellemliggende DNA-syntese.

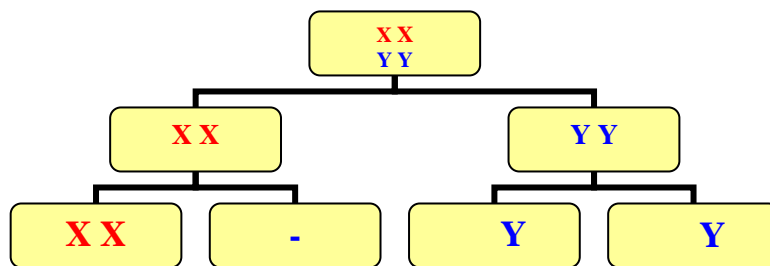
Først sker som i mitosen en duplikation af DNA, således at cellerne indeholder 23 kromosompar.

1. meiotiske deling kaldes reduktionsdeling, da den indebærer en adskillelse af parrene, således at det materielle kromosom går til den ene dattercelle mens det paternelle går til den modsatte. De fordeles uafhængigt, således at hver dattercelle indeholder både materielle og paternelle kromosomer.

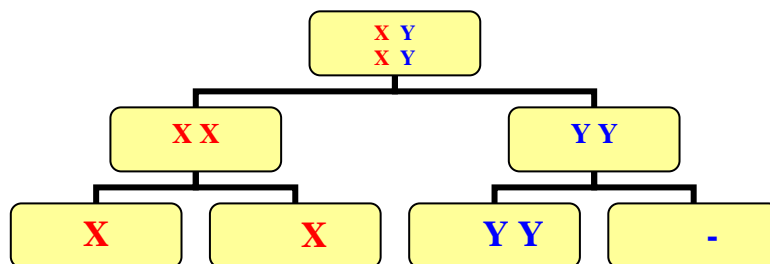
Normal (Male):Non-disjunction i Meiosis-I (Male):



### Non-disjunction i Meiosis-II (Male):



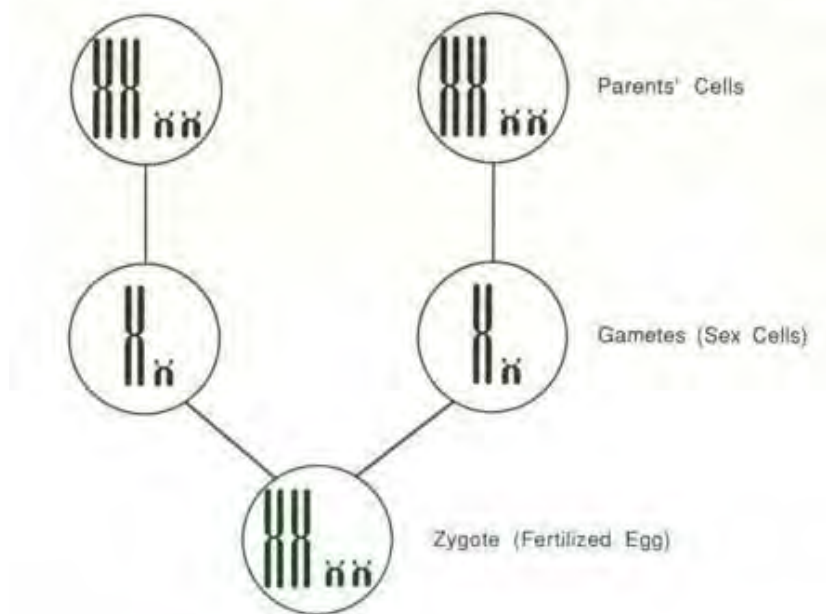
eller:



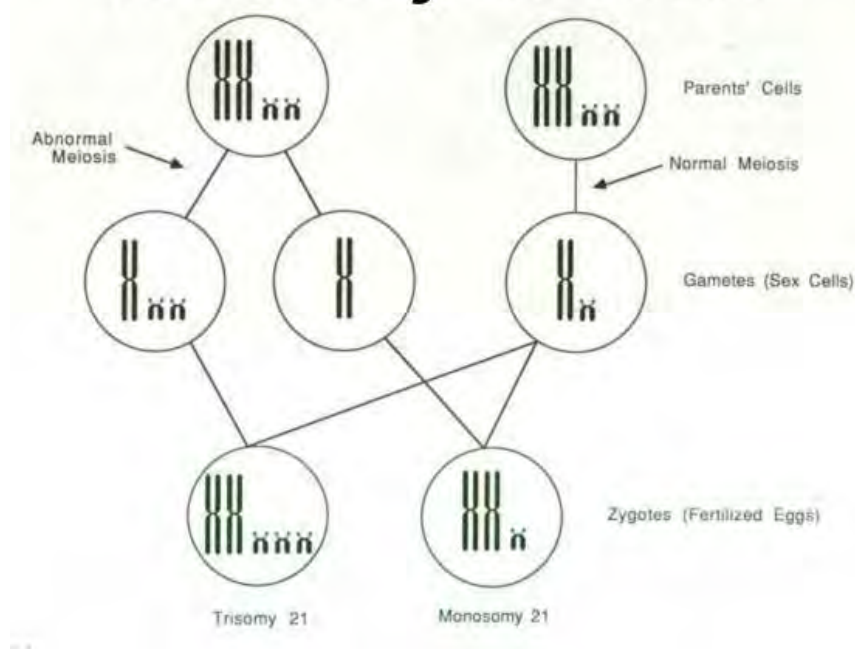
#### 57. Redegøre for kønsspecifik prægning (imprinting) og relationer til uniparental disomi (UPD)

Årsagen til UPD er oftest kromosomal non-disjunction. Non-disjunction kan omfatte ethvert kromosom, og i de fleste tilfælde sker det i en oocyt, dvs. er af maternel oprindelse. Resultatet er f.eks. en trisomi 15, hvor der er to kromosomer nr. 15 fra moderen, plus et fra faderen. Trisomi 15 er letal, dvs. aborteres spontant. Men i sjældne tilfælde kan der ske en ny non-disjunction lige efter befrugtningen, hvorved det ene af de tre kromosomer nr. 15 forsvinder igen.

## Normal Chromosome Distribution in Reproduction



## Nondisjunction



58. *Angive hyppigheden af kromosomfejl blandt spontane aborter og nyfødte*  
Der findes kromosomfejl i ca. 50 % af alle spontane aborter (andre undersøgelser siger 70 - 80 %). 0,7 % af alle nyfødte (ca. 1/160) fødes med kromosomfejl. Hos mødre over 35 år findes kromosomfejl hos 2 % af alle fostre.
59. *Redegøre for kromosomfejl som årsag til udviklingsanomali, herunder mikrodeletioner og mikroduplikationer*  
En kromosomafvigelse, der er så stor at den er synlig i lysmikroskopet er i størrelsesordenen 3.000-5.000 kb par, hvori der kan indeholdes mange gener. Det er derfor klart, at kromosomafvigelser vil medføre omfattende syndromer, også ved udvikling.
60. *Beskrive nomenklaturen for den normale karyotype, og ved kromosomfejl*  
En abnormalitet i karyotypen er en abnormalitet, der kan ses i lysmikroskopet. En abnormalitet kan være numerisk (forkert antal kromosomer).
- Euploide: antallet af kromosomer er deleligt med 23

- Diploide: det normale antal (46)
- Triploide: 69 kromosomer
- Tetraploide: 4 x 23, XYY el. XXXX
- Noneuploide: enten flere el. færre end de 46 kromosomer
- Trisomier: 13, 16, 18 og 21. Hyppigst 21. 16 ses hyppigst i aborter.
- Monosomi: kun en levedygtig kendes (Turner; 45,X)
- Noneuploide i kønskromosomer:
  - 45,X: Turner. Incidens 1:3.000 piger
  - 45,Y/
  - 46, XX: mænd
  - 46, XY: kvinder
  - 47, XXY: Klinefelter. Incidens 1:1.000 drenge
  - 47, XYY mænd
  - 47, XXX kvinder: 1:1.000 kvinder
  - 48, XXXY syndrom
  - 49, XXXXY syndrom
- Balanceret:
  - Robertsonsk translokation
  - Reciprok translokation: ulige overkrydsning.
- Ubalanceret:
  - Deletion (terminal, interstitiel):
  - Duplikation
  - Ringkromosomer
  - Isokromosomer
  - Dicentriske kromosomer

Balancerede medfører normalt ikke sygdom. Symptomerne ved ubalancerede afhænger af hvilke kromosomer og hvilke gener der er indblandet. Eks.

- Cri-du-chat: del 5 p-
- 4p-syndrom:
- XY kvinde: del Yp-
- XX mand: 46,XY + insYp

#### 61. Beskrive strukturelle kromosomabnormiteter

Jvf. 60. Beskrive nomenklaturen for den normale karyotype, og ved kromosomfejl (s. 22).

#### 62. Definere translokationsheterozygot (translokationsbærer) og risikoen ved befrugtning

**Translokationsheterozygot** er bærer af en Robertsonsk eller en reciprok translokation. De er balancerede og medfører derfor ingen symptomer hos bæreren, men pga. problemer med synapse dannelse mellem de homologe kromosomer under meiosen er der risiko for videregivelse af en ubalanceret strukturelt translokation til afkommet. Der dannes dog både normale og unormale gameter.

For en Robertsonsk translokation er der mulighed for dannelse af 5 gameter:

- I indeholder de 2 normale
- II indeholder den Robertske translokation
- III den Rob. translokation og en normal
- IV den Rob. translokation og det andet normale
- V den Rob. translokation og 2 normale

For III, IV og V: non-disjunction, trisomi eller 2 x trisomi. Og det teoretiske forhold mellem normale/unormale børn skulle så være 2/3.

For en reciprok translokation "parrer" kromosomerne i en tetraeder og segregeringen kan ske på 3 måder:

- Alternat => 1 normal, 1 bærer
- Adjacent 1 => 2 ubalancerede
- Adjacent 2 => 2 ubalancerede

Det teoretiske forhold mellem raske/syge børn skulle så være  $2/6 = 1/3$ .

Empiri: drenge ca. 5 %, piger ca. 10 – 15 %

Dog er der også mulighed for nondisjunction medførende endnu

- 3 ubalancerede
- 2 x enkelt trisomi

- 1 x dobbelt trisomi

medførende et forhold på 2/7.

63. *Redegøre for de kliniske og cytogenetiske forhold ved autosomale og kønskromosomale defekter, herunder det fragile X*

Ved specielle dyrkningsforhold vil man hos nogle drenge kunne finde et meget tyndt afsnit på X kromosomet, hvor kromatinet ikke kondenseres under mitosen. Kvindelige bærere kan være mentalt retarderet, men er det ikke nødvendigvis.

Symptomer:

- Mental retardering
- Store testikler (macro-orchidism)
- Large size
- Tendens til at undgå øjekontakt
- Hyperaktiv adfærd
- Store pande og/eller øre med en prominent kæbe

64. *Redegøre for alderens betydning for forekomst af Down's syndrom*

Jvf. 20. Redegøre for alderens (moderens) betydning for forekomst af numeriske kromosomfejl (s. 10).

65. *Redegøre for indikationerne for kromosomanalyse*

Prænatal diagnostik/rådgivning tilbydes i følgende tilfælde:

1. Hvor kvinden er fyldt 35 år ved graviditetens indtræden (aldersindikationen).
2. Hvor kvinden tidligere har haft tre eller flere spontane aborter.
3. Hvor en af forældrene har fået et barn med kromosomsygdom eller selv har en kromosomafvigelse.
4. Hvor en af forældrene har fået et barn med alvorlig monogen sygdom, selv har en sådan sygdom eller er bærer af genet herfor.
5. Hvor en af forældrene har fået et barn med en polygen eller multifaktoriel sygdom eller misdannelse, eller selv har fået konstateret en sådan lidelse.
6. Hvor en af forældrene har fået et udviklingshæmmet, misdannet på anden måde alvorligt sygt barn eller et dødfødt barn, og der ikke foreligger afklaring af årsagen hertil.
7. Hvor en af forældrene har været eksponeret for stoffer eller stråling eller andre ikke-infektive eksogener, der kan mistænkes for at fremkalde mutationer eller misdannelser.

Endvidere bør der tilbydes rådgivning og vurdering af evt. prænatal diagnostik, hvor en af forældrenes søskende eller søskendebørn:

8. Har fået konstateret en kromosomafvigelse.
9. Har fået konstateret en alvorlig monogen sygdom.
10. Har fået konstateret en polygen eller multifaktoriel sygdom eller misdannelse.

## Cancerogenetik

### 66. Definere cancer

Cancer er en overordnet betegnelse for sygdomme, hvor en celle undergår uhæmmet proliferation førende til dannelse af en tumor som invaderer omkringliggende væv og evt. metastaser.

Cancer kan også opfattes som en genetisk sygdom på det cellulære plan, hvor ophobede mutationer, der både aktiverer væksthæmmende gener, og inaktiverer væksthæmmende gener, skal forekomme, før cellen vokser ukontrolleret. Typisk er en cancercelle monoklonal, dvs. at den er opstået af en celle.

### 67. Redegøre for genetiske og miljøbetingede faktorerens betydning ved cancerudvikling

Cancer opstår ALTID pga. mutation i et eller flere gener. Denne mutation kan enten findes i eller ske sporadisk i en kønscelle, og afkommet af denne arver mutationer. Mutationen kan også ske direkte i en somatisk celle. Dette medfører, at mange cancerformer både findes i en arvelig og en erhvervet form. De fleste cancertyper kræver mutation i mange gener, og ikke i et enkelt gen, for at udvikle fuld malignitet. En person, som har arvet en af disse mutationer har derfor en større sandsynlighed (er prædisponeret) for at udvikle en fuld malign cancer end en person, som skal erhverve hele rækken af mutationer.

Der findes mere end 50 Mendeliansk arvelige sygdomme, hvor risikoen for cancer er meget høj. Disse skyldes mutation i et enkelt locus. De fleste findes både i en arvelig, og en sporadisk form:

- retinoblastom
- Wilms tumor
- Familiær polyposis coli
- NF-1
- Li Fraumeni
- Bryst cancer
- Fejl i DNA repair
  - Ataxia telangectas
  - Bloom syndrom
  - Fanconi anæmi
  - Xeroderma pigmentosa

De fleste cancerformer er dog sandsynligvis multifaktorielle, hvor nogle af mutationer til cancerudviklingen er nedarvet, og resten af mutationerne sker ved påvirkning med karcinogener fra omgivelserne:

- ioniseret stråling
- UV lys
- Kemikalier
- Fødevarer

Atombomberne i Nagazagi og Hiroshima tyder på, at så meget som 75 % af cancerisikoen skyldes miljøbetingede faktorer.

### 68. Redegøre for onkogener, tumor suppressor gener og DNA-repair gener, og den rolle de kan spille for udvikling af visse cancerformer

#### Onkogener:

De fleste onkogener er aktiverede former af et normalt gen, proto-onkogenet, der koder proteinsekvensen i proteiner med betydning for cellens udvikling og vækst:

- Signal transducerende proteiner
- DNA bindende proteiner
- Vækst faktorer
- Vækst faktor receptorer.

Den aktiverede form er enten ændret, eller udtrykkes i for stor, mængde => ukontrolleret vækst. Onkogenenerne er dominante af natur, dvs. kun en af allelerne behøver at være muterede for udvikling af cancer. Derimod er det et typisk træk for onkogener, at udvikling af cancer kræver mutation i en række gener, og altså er en multi-step proces. I nogle tilfælde kan et protoonkogen aktiveres ved en translokation. Sandsynligvis flyttes protoonkogenet hen på 3' siden af en promoter, som så øger transkriptionen af protoonkogenet. Det ses i kronisk myelogen leukemi og Burkitt lymfom. Onkogener kan også indsættes i det humane genom af RNA-vira.

Tumor suppressor gener er kort sagt gener som hæmmer vækst og proliferation. Inaktivering af tumor suppressor gen ved mutation ophæver denne vækstkontrol og kan derfor føre til cancer. Disse gener er recessive af natur, dvs. begge alleler skal være muterede for udvikling af cancer. Mange tumor suppressor gener er involveret i forskellige cancerformer med Mendelsk arvegang.

De fleste af disse sygdomme nedarves dominant trods tumor suppressor genernes recessive natur. Det skyldes, at alle kroppens ca.

$10^{13}$  celler indeholder mutationen i den ene allel, og der er stor sandsynlighed for at der sporadisk vil ske en mutation i det andet allel i blot en af disse celler, hvilket er nok til udvikling af cancer pga. dennes klonale udvikling. Dette er dog begrænset af det faktum at de arvelige cancerformer kun udvikles i et bestemt væv. Cancerens dominante nedarvning ses derfor især i væv med mange celler (retina,  $10^6$ ), eller mange mitoser (tarm). Et typisk træk for cancerformer med mutation i tumor supressor gener er tab af heterozygositet.

**DNA-repair gener** koder for reparationen af DNA, når der opstår fejl i denne. Hvis der fra fødslen er en defekt i det ene DNA-repair gen, og man så pga. senere mutationer/deletion eller lign. mister det andet gen, vil der være en højere mængde ikke reparerede mutationer i genomet førende til især colon cancer. Samme forhold ses i Bloom's syndrom.

69. *Beskrive cancer med mendelsk arvegang (f.eks. polyposis coli, retinoblastom, brystkræft)*

Cancer med Mendelsk arvegang er typisk mutationer i tumor supressor gener. Den ene mutation arves, og den anden erhverves. For nogle af disse nedarves det som et dominant træk, det ses som nævnt hvis canceren udvikles i væv med et stort celleantal eller væv med mange mitoser.

**Retinoblastom:** Cancerudvikling i retina ses både i arvelig (40%) form, og erhvervet (60%). I den arvelige form er der ofte mange tumorer, og begge øjne er påvirket. Den udvikles allerede i barndommen, og børnene har større tendens til udvikling af mesenchymale tumorer. Der ses tab af heterozygositet i området omkring RB allelen.

**Familiær Polyposis coli** nedarves også dominant. De påvirkede udvikler i løbet af de første 20 leveår masser af benigne udvækster, polypper, i colon som i sig selv er ganske fredelige. Men i de allerfleste tilfælde udvikles en eller flere i malign retning. Behandlingen af fjernelse af colon. Der ses tab af heterozygositet.

**Brystkræft** opstår ved en kombination af miljø samt arvemasse. Ved amplifikation af onkogene *erb-B1*, *erb-B2*, *myc* samt *int-2* samt tab af heterozygoti i nogle kromosom-sites (1q, 3p, 11p, 13q, 17q). Noget tyder på at akkumulation af de nævnte mutationer fører til brystkræft. Desuden spiller miljøet også ind. Kvinder som bliver gravide tidligt har mindre risiko for at få kræft. Samtidigt har kvinder, som får deres første menstruation sent, større risiko for at få brystkræft.

70. *Redegøre for Knudsons teori ("two-hit") som hypotese for udviklingen af cancer*

Knudsons teori henviser til at cancerformer som opstår pga. mutation i proto-onkogene, kræver mutation i begge alleler for udvikling af cancer pga. proto-onkogeners recessive natur. Dette kan opstå på 2 måder:

- i kønsceller (nedarves)
- i somatiske celler

71. *Angive betydningen af øget sister chromatid exchange (SCE) til in vitro test af carcinogener og mutagener*

Et mutagen eller et carcinogen er et stof, som inducerer kromosomale eller genetiske forandringer i større mængder end det normalt ses. Normalt ses en beskeden sister chromatid exchange. Hvis denne udbytning øges dramatisk ved tilsætning af et stof til et cellevækst medium må dette stof antages at være mutagen, idet SCE er et tegn på kromosom instabilitet. Ses meget udtalt i Bloom syndrom.

72. *Redegøre for tilstedeværelsen af karakteristiske kromosomtranslokationer ved visse cancerformer*

Som tidligere nævnt kan en translokation medføre aktivering af et protoonkogen. Dette ses bla. ved Philadelphia kromosomet, hvor en del af kromosom nr. 9 er flyttet hen på kromosom nr.22 og omvendt. Genet fra kromosom nr. 9 er et protoonkogen. Når det placeres på 5' siden af BCR regionen på nr. 22 produceres et længere protein med øget tyrosin kinase aktivitet => kronisk Myelogen leukæmi. Et andet eksempel er Burkitt lymfom hvor et protoonkogen fra kromosom nr. 8 flyttes hen foran en transkriptionsaktiverende sekvens i en af immunoglobulin klyngerne på kromosom nr. 2, 14 eller 22. Den hyppigst forekommende er translokation til krom nr. 14, at de 2 øvrige også kan findes, synes blot at støtte hypotesen.

## Klinisk genetik

### 73. Angive relativ hyppighed af arvelige og genetiske betingede sygdomme

Incidensen af arvelig sygdomme varierer fra land til land, men en stor undersøgelse i USA har vist at mere end 5% af alle under 25 år har en genetisk forstyrrelse som er enten enkeltgen, chromosomal eller multifaktoriel.

Dette tal vil stige, idet de almindelige forstyrrelser i voksenlivet med multifaktorielle karakteristika ikke ses i den undersøgte aldersgruppe.

1/3 af alle får cancer af en eller anden form. 1/5 får NIDDM. Den hyppigste dødsårsag i Danmark er hjertekarsygdomme.

Alle disse 3 menes også delvist at være genetisk bestemt, via multifaktoriel arvegang, set på denne måde har genetiske sygdomme en enorm indvirkning på sundheden i befolkningen.

Enkelt gen: 0,36% af levende fødte

Kromosom: 0,7% af levende fødte = 1/160

### 74. Redegøre for stamtavler

Stamtavler er et godt redskab til at danne sig et overblik over en families genetiske historie. Ud fra stamtavler er det muligt at forudsige/beregne sandsynligheder for arvning af genetiske sygdomme

### 75. Beregne risiko for arvelig sygdom, herunder anvendelse af Bayes' formel

Bay's formel bruges til at udregne risikoen, efter at der er indtrådt hændelser, der vil ændre sandsynligheden for et givet udfald, f.eks. når en potentiel bærer har fået 4 raske børn. Herefter vil risikoen (rent statistisk) være blevet mindre.

$$\text{BayesTheorem: } \frac{P(H_1) \times P(\text{data}|H_1)}{(P(H_1) \times P(\text{data}|H_1)) + (P(H_2) \times P(\text{data}|H_2))}$$

### 76. Redegøre for familieanamesens betydning for diagnostik af arvelige og genetisk betingede sygdomme

For at vurdere om sygdommen overhovedet er genetisk, om der er tale om en ny mutation, eller der er tale om en sygdom, der er blevet nedarvet gennem generationer, er det vigtigt at lave en grundig familieanamnese.

Hvis det er en ukendt sygdom, men noget tyder på, at den er genetisk kan arvegangen bestemmes, hvilket fører til at risikoen for videreførelse i kommende generationer kan bestemmes.

### 77. Angive mikrosymptomer ("minor symptoms")

Mikrosymptomer er små symptomer på at en person er disponeret for en arvelig sygdom. Symptomerne er dog ofte så små, at hverken personen selv eller andre ser sammenhængen mellem symptomet og opståen af en alvorlig defekt hos et barn (meget lav ekspressivitet). Det kan f.eks. være en skæv finger som tegn på for klohånd lav ekspressivitet eller et indhak i øreflippen som tegn på disposition for døvhed, lav ekspressivitet. Eller et lille hak i læben, som tegn på disposition til læbe/gane spalte, disponering.

Mikrosymptomer ses også hos heterozygote kvinder. De udviser en mosaik fænotype, idet den normale allel er inaktiveret ved X-inaktivering. F.eks. har kvinder som bærer hæmofili-genet større tendens til at få blå mærker, men man kan ikke konkludere noget udelukkende ud fra symptomerne, da mange kvinder let får blå mærker.

### 78. Angive formålet med genetisk rådgivning

At give indblik og forståelse. At nedsætte angst og nervøsitet. Give mulighed for valg, og derved nedsætte videreførelse af genetiske sygdomme.

### 79. Redegøre for de elementer, der indgår i genetisk rådgivning

Genetisk rådgivning implicere ikke kun en enkelt person, men også personens familie. Genetisk rådgivning kan opdeles i 4 dele.

- **Diagnose:** undersøgelse af den henviste, indsamling af familiemateriale dels ved samtale, dels ved klinisk undersøgelse og laboratorietests.
- **Information:** behandlingsmuligheder, prognose, henvisning til specialister, støttegrupper, psykologisk støtte.
- **Recurrens risiko:** vurdering af risiko for flere tilfælde både for forældre til et barn, for barnet selv, søskende eller slægtninge længere ude. Vha. stamtætræ og diagnose og brug af Bayes formel.
- **Prænatal Diagnose** + Screening for heterozygote bærere: brug af markør analyse (indirekte metode) eller brug af cDNA eller oligonukleotider (direkte metode).

### 80. Redegøre for "det isolerede tilfælde" af f.eks. misdannelse eller syndrom

Misdannelser behøver ikke nødvendigvis at være genetisk baserede. De kan sagtens være sket som følge af fysiske påvirkninger. F.eks. manglende ekstremiteter (arm, ben, fingre) pga. amnionbånd, der har "skåret" f.eks. fingrene

over under udviklingen. Enkeltstående syndromer (som Down's) kan opstå på grund moderens høje alder, eller som følge af påvirkninger under graviditeten (thaledomid børn, alkohol m.v.).

81. *Definere "anticipation"*

11. Beskrive kønsspecifik prægning (imprinting) og anticipation som fænomener der påvirker mendelsk ... (s. 6).

82. *Angive obligate anlægsbærere ved X-bundne sygdomme*

Obligate anlægsbærere ved X-bundne sygdomme er døtre af syge fædre, og evt. mødre med syge drengebørn.

83. *Definere empirisk risiko*

Er den risiko, der er observeret tidligere under de givne forhold.

84. *Angive empirisk risiko for hyppige, arvelige sygdomme*

85. *Redegøre for de forskellige "niveauer", på hvilke man kan gøre diagnostiske undersøgelser (gen, genprodukt, fænotype)*

Ved diagnostik af gener kan man ved f.eks. FISH undersøge mikrodeletioner, mutationer i kromosomer osv. Undersøgelse af genprodukt kan vise forekomst eller mangel af f.eks. enzymer eller antistoffer. Ved diagnostik på fænotype niveau undersøger man de fysiske og fysiologiske symptomer (f.eks. nedsat intelligens og fysiske ansigtstræk).

86. *Redegøre for metoder til anlægsbærerdagnostik*

En bærer kan være obligat. Det bestemmes ved kendskab til sygdom hos en forældre og ses ved:

- en far med X-bunden sygdom => datteren er obligat bærer
- en forældre er homozygot for en recessiv sygdom => alle børn er obligate bærere

Hvis der er mistanke om at en person er bærer, kan det undersøges som beskrevet tidligere på protein, RNA og DNA niveau.

87. *Beskrive antikonception, heterolog insemination, sterilisation og prænatal diagnostik som metoder til "forebyggelse" af arvelige sygdomme*

I det tilfælde, at man har fastslået, at der er en risiko for at forældrepar vil få et barn med en alvorlig genetisk sygdom kan man gå ind og hjælpe dem på forskellig vis, afhængig af deres overbevisning, ønsker og behov.

- De kan beslutte sig for ikke at få børn, og beskytte sig mod dette vha. antikonception eller sterilisering, evt. kan mulighed for adoption overvejes.
- Hvis faderen er bærer af sygdomsgenet kan tilbud om kunstig befrugtning være en mulighed, hvor et af moderens gameter befrugtes med sæd fra en anden mand.
- Hvis moderen er bærer af en X-bundet recessiv sygdom, og dermed kun drenge får den, kan flere æg kunstigt befrugtes med faderens sæd. Efter kort tid i kultur kan drengefostrene frasorteres, og kun pigefostre indsættes i livmoderen. Omvendt hvis det er en sygdom, som udelukkende manifesterer hos piger.
- Prænatal diagnostik kan tilbydes, og abort hvis barnet viser sig at have den pågældende sygdom, og forældrene ikke ønsker et sådan barn.

88. *Beskrive indikationer for prænatal diagnostik*

Først og fremmest skal sandsynligheden for sygdom være større end risikoen ved at udføre prænataldiagnostik.

1. moderens alder. Fastsat > 35 år, hvor risikoen for Down syndrom stiger dramatisk. Ved 35 år er risikoen dog knap så stor som abortrisiko ved fostervandsprøve (Amniocentese) ved 36 år er denne risiko lige store.
2. tidligere barn med De novo kromosomfejl. Her bør man først analysere forældrenes karyotype. Men mulighed for mosaik i forældrenes gameter forekommer
3. der ses en balanceret kromosomfejl hos en forældre
4. Familie historie af en genetisk forstyrrelse som kan diagnosticeres prænatalt.
5. Kønsbestemmelse i tilfælde af en X-bunden sygdom som endnu ikke kan diagnosticeres prænatalt.
6. nervøsitet uden grund hos forældre.

89. *Beskrive amniocentese, chorion villus biopsi og ultralydundersøgelse*

**Amniocentese:**

Forstervandsprøve. Ved hjælp af en kanyler opsamles amnionvæske transabdominalt. Amnionvæsken indeholder føtale celler, som kan dyrkes i medium, og undersøges efter ca. 14 dage. Prøven udføres i 14-16 uge (menstruelle). Risiko for abort er ca. 0,5%.

**Chorion Villus prøve: Moderkage biopsi.**

Ved hjælp af en sonde tages en biopsi fra moderkagen. Den kan tages transabdominalt eller gennem cervix kanal. Risiko for abort er dog størst ved sidstnævnte.

Cellerne som danner moderkagen er ligesom fosteret opstået fra den oprindelige zygote, og har derfor det samme genetiske indhold. Prøven tages i 10 uge. Risiko for abort er ca. 1 %. Risiko for fejldiagnostisering er en del større end ved amniocentese. Der ses ofte mosaik enten pga. tilblending af moderligt decidualvæv eller fordi der er sket en mutation der har skabt en cellelinie i moderkagen som ikke findes i fosteret

### **Ultralydsscanning:**

Kan bestemme fosterets alder, om der er tvillinger, fosterets køn, morfologiske anomalier, om der er liv, enkelt. gen sygdomme med karakteristiske morfologiske træk achondropasi, Polycystisk nyre, skeletdysplasi. Hvis der ses multiple morfologiske anomalier, vil der ofte være tale om kromosom fejl, trisomi 13 (læbe-ganespalte, polydactyli), turner (cervikalt hygrom) Multifaktorielle: hjertefejl, læbe-ganespalte, NTD, anencephali, meningocele.

Det kan udføres under hele graviditeten, og der er ikke observeret nogen risiko for fosteret. Hvis der er unormale fund vil man ofte følge op med en karyotype bestemmelse på grundlag af Amniocentese eller hvis det haster ved opsamling af blod fra navlestrengen, chordocentese, som ikke behøver dyrkning.

## 90. Redegøre for metoder til behandling af arvelige sygdomme

Behandling.

1. kirurgisk behandling af morfologiske abnormaliteter.
  - a. Enkeltgen: hjerte/kar kirurgi (f.eks. Marfans syndrom)
  - b. Kromosom: hjertekirurgi hos down
  - c. Multifaktorielle:
    - i. pylorisk stenose
    - ii. hjertefejl
    - iii. læbe-ganespalte
    - iv. kolektomi ved polyposis coli
2. Behandling af in-born errors af metabolisme.
  - a. Indgift af coenzym (vitamin)
  - b. Øget produktion af enzym ved stimulering af transkription
  - c. Indgift af enzym
  - d. Diæt
  - e. Undgå bestemte stoffer
    - i. malaria midler,
    - ii. sulfon midler ved 6GDP-mangel,
    - iii. isoniazider ved langsomme acetylatorer
  - f. Omkørsel af ophobede produkter
  - g. Hæmning af et andet enzym
  - h. Tømning af det ophobede.

Lægemedelterapi: insulin indgift

Genmodifikation: vævstransplantation, gen overførsel evt. ved hjælp af vira. Støtte, opbakning og stimulation, måske især ved mental retardering.

## 91. Redegøre for mulig anvendelse af genterapi

Er en permanent korrektion af den pågældende sygdom ved indsættelse af en normal kopi af det syge gen i patientens genom. Målgruppen er sygdomme, hvor det er tilstrækkeligt at tilføje et nyt rask gen uden at fjerne det syge gen. Da knoglemarvsceller er de eneste celler, som har god replikationsevne, og er progenitorceller for mere differentierede celler, er de sygdomme der kommer i betragtning. Sygdomme, som påvirker blodcellerne, immunologiske eller metaboliske sygdomme, hvor substrat og produktet kan transporteres via blodet.

- ADA
- Thallasæmier
- Seglcelleranæmi
- Kronisk granulomatøs sygdom
- Phenyl Keton Uri

## 92. Angive betydning og anvendelse af genetiske registre

Betydningen af genetiske registre er dels, at det letter forskningen. Man har viden om hvor man kan finde personer med den sygdom, man forsker i. derudover har den også betydning for de enkelte familier ved risiko-beregning. Man kan vha. disse registre finde ud af om en person er beslægtet med nogle, som har en sygdom, og derfor muligvis selv en bærer.

## 93. Beskrive screening af population, risikogrupper og familier for arvelige og genetiske betingede sygdomme

Populations-screening, dvs. undersøgelse af alle udføres ved fødslen for nogle relativt hyppige forekommende sygdomme, hvor behandling er mulig, og tidlig behandling er påkrævet for at undgå svære symptomer, eks.

- PKU
- Galaktoseæmi
- Kongenit hypothyroidisme (myxødem)

Alle disse 3 medfører svær mental retardering såfremt behandling ikke påbegyndes tidligt. Screening af risikogrupper og familier, der er 3 indikationer.

1. Screening for om begge forældre er bærere af en relativt hyppig forekommende allel for en autosomal recessiv sygdom. (Tay-Sachs sygdom hos Ashcerazi jøder, B-Thallasemi, seglcelle anæmi). Både for Tay Sachs sygdom og B-thallasemi har det vist sig at have en storvirkning på sygdomsincidensen.
2. Screening for om moderen er bærer af en X-bundet recessiv sygdom.
3. Screening for bærere af en dominant sygdom med varierende penetrans/expressivitet eller med sen manifestation

Det kan skabe problemer især for sygdomme med sen manifestation som H.D., idet mange ikke ønsker at vide om de vil få sygdommen.

94. *Beskrive kombineret læbe-/ganespalte, isoleret ganespalte som multifaktorielle tilstande og som led i syndromer*  
 Kombineret læbe-ganespalte, og ganespalte kan både ses som led i et syndrom og som en multifaktoriel sygdom. Kombineret læbe-ganespalte ses ofte som et led i trisomi 13 syndromet og andre kromosomale forstyrrelser. Det ses også i enkeltgen syndromer eller som isoleret enkeltgen form. Man mener dog at mange af tilfældene nedarves multifaktorielt fordi incidensen i søskende er større jo alvorligere første tilfælde. Det er dog ikke klarlagt hvordan det nedarves
95. *Redegøre for gendefekter ved dystrophia musculorum progressiva af henholdsvis typen Duchenne og typen Becker*

#### Ætiologi:

- Mangel på eller fravær af dystrofin i muskelcelle membraner som opretholder struktur og integritet af disse.
- X-bunden recessiv.

#### Symptomer:

- Muskelsvaghed.

#### Diagnose:

- forhøjet serum kreatinin kinase.

#### Anlægsbærer- og prænatalt diagnostik:

- 1/3 ny mutation, 2/3 bærer mødre, begge for **DMD**
- 10 % ny mutationer, 90% arves fra syge fædre og bærer mødre, begge for **BMD**
- Diagnose af bærer
  - Serum kreatinin kinase,
  - DNA metoder
- Prænatalt
  - PCR,
  - Southern blotting

#### Behandling & forebyggelse:

- Symptomatisk
- Transplantation af myoblaster med dystrofin.
- Gentransplantation?

#### Gendefekter i BMD eller DMD.

Skyldes oftest deletroner for begge sygdomme. Deletionerne ses oftest i 5' enden eller i en central region muligvis indikerende et "hot spot".

Forskellen på deletroner i BMD & DMD er ikke nødvendigvis størrelsen, men den mindre udtalte fænotype ved BMD kan skyldes at deletronen udgør en med 3 deleligt antal nucleotider, så læserammen derfor ikke ændres. Proteinet kan derfor stadig være aktivt, om end muligvis mindre aktivt eller mindre stabilt. Ved DMD er der enten fuldstændig mangel på dystrofin eller kun meget lidt.

96. *Redegøre for ætologi, symptomer, diagnose, anlægsbærer- og prænataldiagnostik, behandling og forebyggelse af fenyketonuri (PKU), cystisk fibrose, neurofibromatose og chorea Huntington*

#### PKU: Phenyl-Keton-URI

#### Ætologi:

- Mutation i genet til fenyalaninhydroxylase,
- autosomal recessiv.

**Symptomer:**

- mental retardering (pga. ophobning af fenylalanin);
- evt. anfald;
- behaviorale problemer,
- hyperaktivitet

**Diagnose:**

- klinisk måling af phenyl alanin i blodet,
- DNA teknikker.

**Behandling & forebyggelse:**

- Diæt,
- screening.

Cystisk Fibrose
-----------------

**Ætiologi:**

- Incidens: 1:4.700 nyfødte i DK
- Gendefekt: delta-F508 for 70% af Caucasianere bærer på kromosom nr. 7
- abnormal membran transport (Cl<sup>-</sup> pumpe),
- autosomal recessiv.

**Symptomer:**

- meget mukøs sekret i lungerne
- pancreas cyster

**Diagnose:**

- øget sved chlorid.

**Anlægsbærer- og prænatalt diagnostik:**

- Populationsscreening for delta-F508, men kun 70% opdages. Kravet er 95%.
- For familier i risiko.
  - Linkage analyse,
  - DNA analyse,
  - måling af interstinalt enzym

**Behandling & forebyggelse:**

- Diæt,
- screening.

Neurofibromatosis - von Recklingshausen
---

**Ætiologi:**

- incidens 1:3.000
- autosomal dominant.
- 50% nye utationer, mutation i mulig tumor supressor gen

**Symptomer:**

- 100% Penetrans, men meget variabel expression
- café-au-lait pletter
- fibrøse knuder i hud og iris
- øget tumor frekvens

**Diagnose:**

- Klinisk. I visse familier med DNA teknikker

**Anlægsbærer- og prænatalt diagnostik:**

- i visse familier med DNA teknikker

**Behandling & forebyggelse:**

- Symptomatisk

## Populationsgenetik

97. *Beregne genfrekvenser, geno- og fænotypefrekvenser*
98. *Redegøre for Hardy-Weinberg ligevægt, herunder effekten af mutation, immigration (indvandrere) og emigration*  
 I en "ideal" befolkning vil genhyppigheden være uændret fra den ene generation til den næste. Denne lov gælder såfremt population er i Hardy-Weinberg equilibrium, dvs. såfremt den opfylder de følgende omstændigheder:
1. Stor population (for at undgå bias fra "drift")
  2. panmixi (Der er tilfældigt partnervalg, uafhængig af ovennævnte faktorer)
  3. ÷ mutation (der er en konstant mutationsrate)
  4. ÷ selektion mod en bestemt fænotype
  5. ÷ migration.

**En ændring i mutationsraten**, (feks. ved øget stråling pga. radioaktivt udslip) vil ændre forholdet mellem p & q og det vil føre til en ændring i frekvensen af fænotyperne i næste generation.

**Immigration** kan medføre at indvandrene kommer med en anden fordeling af allelemer end den oprindelige population. Hvis den indvandrene gruppe er stor nok vil det give en ændring i forholdet mellem p & q.

**Emmigration** skulle for så vidt ikke have nogen betydning hvis det er et normalt udsnit af befolkningen der emigrerer. Er det derimod en stor familie/race, med en frekvens af en bestemt genotype der er langt over gennemsnittet, vil der forsvinde en del af de atleler der giver ophav til denne fænotype, og ligevægten mellem p & q ændres.

99. *Definere Hardy-Weinberg loven*

I en befolkning, der opfylder følgende betingelser

- befolkning er ensartet; en befolkning, der er sammensat af flere elementer, f.eks. indeholder mange indvandrere, vil ikke kunne beskrives genetisk på en enkel måde.
- forældrekombinationer sker uafhængigt af genotyperne; for en række egenskaberne er det ikke tilfældigt, f.eks. er der en tendens til overensstemmelse mellem ægtefællers højde og ligeså mellem deres intelligens.

Man kan ret let beregne forholdet mellem genotyperne  $aa$ ,  $Aa$ , og  $AA$ , hvis der kun er to allele gener  $A$  og  $a$ .

Kalder vi hyppigheden af  $a$  for  $p$  og af  $A$  for  $q$ , vil  $p + q$  altid være 1,0. Og hyppigheden af de tre mulige genotyper vil være  $aa = p^2$ ,  $Aa = 2pq$  og  $AA = q^2$ .

Altså:  $p + q = 1$       &       $p^2 + 2pq + q^2 = 1$

100. *Beskrive genetisk polymorfi*

**Balanceret polymorfi:**

Hvis selektive kræfter arbejder i begge retninger, mod fjernelse og opretholdelse af et skadeligt gen, således at den heterozygot status er mere levedygtig end den homozygot, opretholdes polymorfien, og der er tale om en balanceret polymorfi. Eks. Seglcelleanæmi og Cystisk Fibrose.

**Ubalanceret polymorfi:**

Hvis der sker en forandring i denne selektive balance, vil der også gradvist ske en ændring af forholdet mellem allel frekvens, og der er nu tale om en ubalanceret polymorfi.

101. *Beskrive metoder til påvisning af polymorfier*

På fænotypisk niveau: Hvis der i en population findes feks. 2 forskellige alleler, som hver giver ophav til en forskellig fænotype, vil polymorfien kunne aflæses direkte.

På protein niveau: Elektroforese + kobling af antistof hvortil fluoriserende stof er koblet Viser at vandring under elektroforese er forskellig = størrelse er forskellig.

Aminosyre sekventering.

På RNA niveau:

- Northern blot
- Forskellig længde af RNA synliggøres ved kobling af en radioaktivt mærket probe til det interessante RNA.

På DNA niveau:

- Southern Blotting

- Skæring med restriktionsenzym
- Elektroforese
- Tilførsel af probe
- Sekvens-analyse
- Fingerprint viser, hvor forskellige vi er, idet disse er meget forskellige for forskellige individer
- Tilsætning af en VNTR sekvens

102. *Angive eksempler på blodtype-polymorfier, enzym- og andre protein-polymorfier samt restriktion-fragment-længde-polymorfier (RFLP)*

**Blodtype-polymorfi:** ABO, Rhops, Rhneg, MN.

**Enzym polymorfi:**  $\alpha$ -antitrypsin, G6PD

**Protein polymorfi:** Albumin, hæmoglobin.

**RFLP-polymorfi:** en mutation, som ændrer et kløvnings-site for et restriktionsenzym medfører en ændret længde af et eller flere restriktionsfragmenter. Der er meget udtalt individualitet for enkelte personer, af de restriktionsfragmenter, der kommer ud af skæring med et bestemt restriktionsenzym. Det er dette der påvises ved fingerprintning.

103. *Redegøre for den teoretiske og praktiske anvendelse af genetiske polymorfier*

- ◆ Den vigtigste anvendelse må være til koblingsstudier. Man anvender polymorfierne som markører, og kan vha. forældrenes haplotype, vurdere sandsynligheden for sygdom hos et barn eller et foster.
- ◆ Kan også bruges til at undersøge om alle tilfælde af en sygdom har samme forfader vha. haplotype analyse, stadig med polymorfier som markører.
- ◆ Kan bruges til at se hvor i verden en allel er opstået ved at se på fordelingen af allelen i de forskellige kontinenter.

104. *Skitsere virkningen af selektion over for autosomale og X-bundne gener, dominante/-recessive*

**Autosomal dominant:** Fuldstændig selektion dvs.  $f=0$  medfører et drastisk fald af incidensen, til den rate der opretholdes ved mutation, i løbet af en enkelt generation. For  $S=0,2$  vil det tage 5 generationer.

**Autooral recessiv:** Da de fleste sygdomsalleler findes hos heterozygote vil fuldstændig selektion mod homozygote kun medføre et meget langsomt fald i sygdomsincidensen.

**X-bundet dominant** Der er selektion både mod mænd og kvinder. Mønsteret er det samme som autosomal dominant.

**X-bundet recessiv:** Der er effektiv selektion mod mænd, idet alle bærere af genet er syge. Kvinder derimod kan enten være homozygote (hvilket er sjældent) eller heterozygote, og derved bære genet videre uden at blive selekteret imod. Fuldstændig selektion vil medføre et fald som tigger et sted mellem faldet for Autosomalt dominante og autosomalt recessive.

105. *Angive heterozygotfordel (positiv selektion af heterozygote)*

Positiv selektion for heterozygote ses, hvis begge homozygote genotyper har reduceret fitness. Det er det, der har givet ophav til så stor en frekvens af bærere af segclleanæmi,  $\beta$ -thalassemier, GP6D mangel, med flere i malariaområder, idet bærere er beskyttet mod malaria.

106. *Beskrive genetiske populationsforskelle*

Menneskeheden er inddelt i 3 forskellige racer, hvor der forekommer mange undergrupper. Alle har samme antal kromosomer, og de samme loci, men der er en meget stor variation i frekvensen af alleler mellem både undergrupper og racer.

Den isolation som menneskegrupper tidligere var udsat for, og de forskellige miljøpåvirkninger har ført til at forskellige mutationer er blevet bevaret i forskellige grupper, og først nu hvor isolationen stort set er ophævet kan disse mutationer overføres til andre poæuiationsgrupper.

Som eksempler på mutationer der findes med høj frekvens i nogle etniske grupper, og kun meget lav frekvens i andre kan nævnes:

- Z allel i Danmark 1/2.000
- USA sorte 1/100.000
- TaySack i Ashkenazi jøder 1/36.000 ?
- Ikke Ashkenazi jøder 1/360.000
- CF hos caucasianere 1/2.000, meget sjælden hos andre.

107. *Definere genetisk drift*

Langsom diffusion af alleler henover en geografisk eller race determineret grænse. F.eks. B blodtype allelet som menes at været blevet spredt ud i verden fra Asien ved genetisk drift.

108. *Definere "fitness"*

Sandsynligheden for at overføre et givet gen til næste generation, og dets sandsynlighed for overlevelse i denne generation for atter at blive ført videre i forhold til gennemsnittet for populationen for en anden allel i samme locus. Dvs. genets overlevelsessevne fra generation til generation.

$$fitness = \frac{\text{antal børn (hos bærer af givet allel)}}{\text{antal børn (hos personer, som ikke er bærer af allel)}}$$

109. *Definere "founder effekt"*

En høj frekvens af en lille ellers sjælden sygdom i en population, som for de fleste tilfælde kan spores tilbage til en fælles forfader, som var bærer af sygdomsgenet. Ses hvor en relativ lille gruppe har givet ophav til en større population, og hvor én i lille gruppe var bærer af et sygdomsgen.

F.eks. Afrikanerpopulationen i Sydafrika, blev grundlagt af en lille gruppe Hollændere hvor en var bærer af et sygdomsgen for hæg syntesen (Varregat porphori).

110. *Redegøre for forhold der kan medføre ændringer i befolkningens genpulje og sygdomsgener*

**Konsangvinitet:** Ændring i giftmønsteret således at der oftere opstår ægteskaber mellem slægtninge.

**Øget mutationsrate:**

- Øget stråling,
- Øget udsættelse af kemiske giftstoffer,
- medikamina,
- infektioner.

**Ændret selektivitet:** F.eks. forbedret behandling af sygdomme som tidligere havde en fitness på 0, førende til en forøget fitness.

**Immigration** af store befolkningsgrupper med en anden allel fordeling end den oprindelige befolkningsgruppe.

111. *Beskrive valggifte, indgifte og incest, sygdomsrisiko ved konsangvinitet*

**Valggifte:** der er ikke panmixi, men partneren vælges ud fra bestemte træk Det er ofte en positiv udvælgelse, således at partnerne har disse træk tilfælles:

1. Hudfarve, sprog
2. Religion
3. Intelligens
4. Interesser etc.

En vigtig klinisk observation er, at folk med et medicinsk problem ofte har tendens til at vælge en partner med samme medicinske problem. Øger antallet af homozygoter.

**Panmixi:** Der er tilfældigt partnervalg, uafhængig af ovennævnte faktorer

**Random mating:** Et eksempel er, at man ikke ofte hører nogle sige: Jeg er selv AS Rh pos, derfor skal jeg giftes med en der er AB Rh pos eller jeg skal giftes med en med samme HIA antigenet.

**Indgift:** giftermål inden for familien. Øger antallet af homozygoter og derved antallet af syge. I Danmark har man dog valgt at sige, at fætter kusine forhold er tilladt, fordi den øgede risiko ikke er så stor 1/30/1/50 ?.

Forældre/barn forhold- hvor frekvensen af de samme gener er meget stort (1/2). Her er der en stor tendens for at få et barn med en sjælden recessiv sygdom, da vi alle bærer rundt på 3-6 gener for en sjælden recessiv sygdom. Risikoen for børn af beslægtede forældre vurderes ud fra "indavls koefficienten" er sandsynligheden for, at barnet har modtaget 2 identiske alleler fra samme forfader. Det gen som moderen viderefører, er sandsynlig... for at faderen videregør det samme: muligheden for at har det samme x muligheden for at han giver det videre x frekvensen af fælles alleler.

## Multifaktoriel Arv

112. *Skitsere fordelingen af fænotyper ved multifaktoriel og monogen arv (såvel kvantitative som kvalitative egenskaber)*  
**Kvalitativ variation:** egenskaber, der bestemmes af gener på et enkelt locus, udviser en kvalitativ variation, det betyder, at egenskaberne kan have et begrænset antal karakterer, der ikke går over i hinanden. F.eks. kan man have blodtyperne A, B, AB eller 0.

**Kvantitativ variation:** de multifaktorielt betingede egenskaber siges derimod at variere kvantitativt. Det betyder, at de kan have en hvilken som helst værdi mellem to som regel vilkårligt definerede yderpunkter.

113. *Redegøre for multifaktoriel arvegang og "tærskelmodellen" herfor*

Multifaktoriel arvegang viser sig som fænotyper, der er bestemt af multiple årsager, forskellige genetiske årsager (major gener, minor gener, additive gener) og muligvis også miljømæssige årsager.

Multifaktoriel sygdomme går igen i familie, men ikke på en så karakteristisk måde som Mendelianske. Man kan inddele multifaktoriel arvegang i 3 klasser:

**Kontinuerlig variation** i populationen (højde, intelligens, hudfarve).

**Treshhold traits.** Dvs. fænotyper som falder i 2 distinkte grupper rask/syg, men som har en underliggende kontinuerlig variation i tilbøjeligheden/sandsynligheden for at udtrykke dette træk. Genotyperne er normalt fordelt, men kun de ekstreme genotyper viser sig i den unormale fænotype. Når en vis tærskelværdi overtrædes i denne tilbøjelighed udtrykkes sygdommen (Pylorisk stenose, hareskår-ganespalte, medfødt hjertefejl, spina bifida osv.).

**Almindelige forstyrrelser i voksenlivet.** Hvor genetiske forhold menes at spille en rolle, men hvor miljøfaktorer tilsyneladende også spiller en stor rolle. De kan betragtes som treshhold traits, men en stor mængde risikofaktorer som kan lede til overtrædelse af tærskelværdien (Diabetes Mellitus, artherosclerose, fedme).

114. *Beskrive den additive model*

En multifaktoriel arvegang, hvor fænotypen bestemmes af flere gener med lige store effekt.

Hvis et ægtepar får et barn med en abnorm fænotype, er sandsynligheden for at næste barn også får denne fænotype større, fordi forældrene har genotyper som adderes til at give denne effekt.

Der er altså ikke tale om, at der findes et major gen og evt. nogle modificerede gener, der giver fænotypen, men at der er en gruppe gener med en individuel effekt. Jo flere af disse gener hos et enkelt individ, jo større disposition for at udtrykke den abnormale fænotype.

115. *Angive forskel på polygen og multifaktoriel arv*

**Multifaktoriel arvede** fænotyper skyldes som nævnt flere forskellige årsager, som kan være multiple genetiske årsager (major gener + minor gener / additive gener), men hvor miljøfaktorer også kan spille en rolle.

**Polygent arvede** fænotyper har en multifaktoriel arvegang, men skyldes *udelukkende* multiple genetiske faktorer, miljøfaktorer spiller altså ingen rolle (f.eks. fingeraftryk).

116. *Beskrive heritabilitet*

Heritabilitet bruges til en vurdering af hvor stor den genetiske faktor (modsat den miljømæssige) der er i bestemmelsen af en given fænotype. Heritabilitet er den del af den totale fænotypiske varians der skyldes genetisk varians.

$$\text{Genetisk varians} / \text{fænotypisk varians} = h^2$$

$$\text{DZ varians} - \text{MZ varians} / \text{DZ varians} = h^2$$

Hvis heritabiliteten går mod 100 => spiller miljømæssige faktorer en *meget lille* rolle.

Hvis heritabiliteten går mod 0 => spiller miljømæssige faktorer en *meget stor* rolle.

117. *Angive eksempler på frekvens og heritabilitet af multifaktorielle normale egenskaber og sygdomme*

Sygdom	Frekvens	Heritabilitet
Skizofreni	1,0	85
Astma	4,0	80
Pylorus stenose	0,3	75
Hjerte- karsygdomme	3,0	65
Neuralrørsdefekter	0,3	60
Kongenitte Hjertesygdomme	0,5	35

118. *Redegøre for de genetiske forhold ved diabetes mellitus, skizofreni og andre psykoser samt medfødte misdannelser*

**Diabetes mellitus.**

Der er 2 typer, den juvenile insulin afhængige IDDM. Den insulin uafhængige som sætter ind senere i livet NIDDM. Man mener på grundlag af konkordans studier, at begge typer har en arvelig faktor, nedarvet på multifaktoriel vis. Som for alle complex disorders af Adult life har miljøfaktorer tilsyneladende mere indflydelse end almindelig threshold traits, men ellers har de samme træk som threshold traits, med en bestemt tærskel som skal overskrides. NIDDM har en meget høj MZ concordans, ca. 100% tydende på at genetiske faktorer i høj grad spille en rolle. IDDM har en MZ konkordans på ca. 50%. DZ ca. 10%, også tydende på en genetisk faktor. Desuden har man fundet at IDDM er assosieret med nogle bestemte HLA antigener HLA DR3 & HLA DR4, særlig udtalt hvis vedkommende er HLA DR3/HLR DR4.

**Skizofreni & andre psykoser.**

Menes også at nedarves multifaktorielt, selv om skizofreni muligvis kan være en enkelt gen sygdom. Også her er HZ konkordans ca. 50 % og DZ ca. 10% tydende både på en miljøfaktor og en genetisk faktor. Frekvensen af sygdommen er 1-2 %.

**Medfødte misdannelser.**

F.eks. pylorisk stenose, hjertefejl, læbe/ganespalte. Går under den kategori af multifaktorielle træk som kaldes threshold traits. Dvs. disponering til sygdommene synes at være normalt fordelt i populationen, men når denne disponering når over en vis grænse (tærskelværdien) optræder sygdommen. Den kan sandsynligvis forklares ved den additive model, hvis 2 forældre med en relativ høj disponering, som dog ikke overskrider tærskelværdien får et barn, overskrides denne tærskel muligvis pga. addering af forældrenes disponering → misdannelser. Miljøfaktorer er også medvirkende til at øge tilbøjeligheden til at udtrykke den syge fænotype. Det er meget svært at forudsige hvilke. Der ud over kan medfødte misdannelser også udelukkende skyldes Teratogener.

119. *Redegøre for genetisk og miljøbetinget disposition for sygdomme ("liability")*

Nogle sygdomme skyldes udelukkende genetiske årsager; enkeltgen- og kromosomsygdomme. Mens andre hovedsageligt skyldes miljøet; skudsår, brækket ben pga. trafikuheld. For multifaktorielle sygdomme har flere gener, og evt. også miljøet betydning for sygdommens opståen. Det vil nok vise sig, at de fleste sygdomme som ikke er medfødte hører til den kategori at både genetik og miljø spiller en rolle: fedtlever ved alkoholindtagelse osv.

Genetisk disposition & miljømæssig disposition kan adderes, og medføre at en sygdom udtrykkes. For forskellige sygdomme er det meget individuelt hvor stor rolle disse 2 faktorer hver især spiller. Det kan undersøges ved tvilling studier hvor man måler konkordans mellem DZ tvillinger som udtryk både for genetisk og miljømæssige indvirkning og konkordans mellem MZ som udtryk for den miljømæssige faktors betydning. Hvis der er fuld konkordans mellem MZ spiller miljøfaktorer ikke en stor rolle. For at bestemme hvor stor en rolle genetiske faktorer spiller kan man sammenholde resultaterne fra tvillingstudier og udregne heritabiliteten.

120. *Beskrive associationen mellem HLA alleler og sygdom, og association mellem alfa-1-antitrypsin deficiens og lungesygdom henholdsvis leversygdom*

**HLA alleler & sygdom.** Ses især ved autoimmunsygdomme. Den stærkeste association ses for Narkolepsi og diabetes.

Alfa Antitrypsin er et protein som hæmmer mange proteolytiske enzymer. Dens hovedfunktion er at hæmme elastase der frigives fra leukocytter, og som nedbryder elastinen i lungevævet, hvis det ikke inaktiveres.

**Alfa-1 Antitrypsin mangel** er en meget almindelig autosomal recessiv sygdom i Danmark (incidens: 1/2.000).

Der er mange forskellige alleler, nogle med normal funktion og nogle med nedsat funktion. Z allelen er dem der i Danmark oftest giver ophav til sygdommen.

Alfa-1-Antitrypsin mangel er et godt eksempel på, hvordan en miljøfaktor kan adderes til genotypen og medvirke til fremkomst af den syge fænotype. Cigaretrøg oxiderer alfa Antitrypsins active site og nedsætter dets affinitet til elastase 2.000 gange. Således får Z/Z homozygoter - som ryger - emfysem langt tidligere end ikke-rygere.

Heterozygoter for Z eller S, som normalt ikke ville få emfysem synes også at have større tendens til astma og lungesygdom hvis de ryger. Alfa, Antitrypsin mangel kan (hos ZIZ homozygoter) også lede til levercirraose. Det skyldes dog ikke nedsat enzymaktivitet, men at en stor del af enzymet ophobes i det ru endoplasmatiske retikulum i leveren hvor det dannes.

Det skyldes muligvis at proteinet ikke kan opnå sin tertiære struktur pga. mutationen, og derfor tilbageholdes, eller det skyldes at proteinet er ustabil. Ca. halvdelen af levertransplantationer skyldes alfa Antitrypsin mangel.

121. *Beskrive familie- og tvillingundersøgelser ved multifaktoriel arv*

**Tvillingeundersøgelser:** Hvis der er større konkordans for egenskaber blandt monozygote end blandt dizygote tvillinger, tyder det på en arvelig komponent.

Forskellige typer **familieundersøgelser** kan vise om der er en ophobning af sygdomstilfældene, uden at der dog ses en regulær monogen arvegang.

**Associationsundersøgelser.** Hvis et bestemt allel ofte ses hos de syge, kan man mistænke allelet for at disponere for sygdommen.

Ved **immigrationsundersøgelser** ser man om de indvandrede efter nogle generationer stadig har samme "sygdoms" frekvens som i hjemegnen (=vigtig genetisk komponent) eller om frekvensen er ændret til det nye område (= stor miljøkomponent).

*122. Redegøre for multifaktoriel arv som årsag til genetisk/eksogen udv. anomali*

## Immunogenetik

### 123. Beskrive den genetiske baggrund for ABO-, Rhesus- og HLA-systemet

Ved en blodtype forstår man et antigen på de røde blodlegemers overflade. Antigenet er en kemisk struktur, der er genetisk bestemt. Da der kan findes flere allele gener, inklusive mangel på alleler, svarende til et blodtypesystem, består de fleste systemer af adskillige typer, f.eks. ABO systemets fire A, B, AB og 0.

**ABO-system** blev opdaget i år 1900 og var det først kendte. I modsætning til alle andre blodtypesystemer indeholder blodet antistoffer mod disse antigener, uden at der først har været tale om uforligelig transfusion eller graviditet med et foster med anden blodtype. ABO-systemet er styret af tre allele gener A, B og 0. 0 er recessivt og kommer kun til udtryk hos den homozygot, der har blodtype 0. Både A og B dominerer fuldstændigt over 0, og der er derfor ingen fænotypisk forskel på genotyperne AA og AO, som begge har blodtypen A. Tilsvarende gælder for blodtype B. I blodtype AB kommer både AB-allelerne til udtryk, dvs. A og B er codominante.

Genotype	Blodtype	Serum antistoffer
AA AO	A	anti-B
BB BO	B	anti-A
AB	AB	---
00	0	anti-A anti-B

DNA-analyse af personer med forskellige rhesus-blodtyper har sandsynliggjort, at rhesus-systemet består af et simpelt gencluster på kromosom 1 med to forskellige gener, CE og D. Rhesus-positive personer har begge gener på mindst et kromosom, hvorimod D-genet mangler homozygot hos rhesus-negative donorer. Den tidligere forestilling om, at der til D skulle være et recessivt allel d er derfor forkert.

Ved rhesus-systemet findes ingen medfødte antistoffer. Disse dannes ved immunisering, idet rhesusnegative personer danner rhesus-antistoffer, anti-D, rettet mod det totalt fremmede polypeptid D, som findes på overfladen af røde blodlegemer fra rhesus-positive personer. Dette forklarer samtidigt, hvorfor rhesus-positiv (D) klinisk dominerer over rhesus-negativ (D-).

Rhesus positiv				Rhesus negativ	
Homozygot D+		Hetrozygot D+		Homozygot D-	
◆ CE	◆ CE	◆ CE	◆ CE	◆ CE	◆ CE
✱ D	✱ D	✱ D	-	-	-

Det vigtigste vævstypesystem kaldes for HLA systemet (= Human Leucocyte Antigen) systemet, fordi antigenerne først blev påvist på de hvide blodlegemers overflade.

HLA-generne ligger i et cluster på den korte arm af kromosom nr. 6 i form af en serie loci, der ligger tæt sammen (er koblede). Man skelner mellem to typer af HLA-antigener, klasse I- og klasse II-antigener. Til hver klasse findes der flere loci (A, B og C til klasse I; DP, DQ og DR til klasse II), og til hvert locus findes der et stort antal allele gener. Kombinationsmulighederne på et enkelt kromosom er derfor utallige. En given kombination kaldes en haplotype. Den kan f.eks. se sådan ud: A1/B8/C4/D6/DR3.

HLA-typerne nedarves autosomt codominant, dvs. alle de nedarvede anlæg udtrykkes. Da mennesket har to kromosomer nr. 6, vil genotypen derfor bestå af to haplotyper. Ved bestemmelse af en persons vævstype vil man ikke direkte kunne udlede de to haplotyper. Men da loci ligger så tæt, sker der sjældent overkrydsning imellem dem. De enkelte haplotyper arves derfor ofte intakte fra generation til generation. Derfor kan man ved undersøgelse af vævstyperne i to eller flere generationer af en familie ofte regne ud, hvordan haplotypen er for de enkelte kromosomer.

Barn og forældre har en haplotype tilfælles, i 25 % af tilfældene har søskende begge tilfælles.

### 124. Beskrive generne for immunoglobulinernes lette og tunge kæder

Generne for immunoglobulinerne findes på 3 forskellige kromosomer. Generne for de tunge (H) kæder findes på kromosom nr. 14. En H-kæde udgøres af 2 regioner, en *variabel* og en *konstant*, ligeledes findes der i genet områder, der koder for de variable og de konstante områder. Der findes 5 forskellige typer Ig, defineret af 5 forskellige konstante kæder.

På genet findes derfor 5 forskellige (C) gener, og under hver af disse findes også undertyper, som trods navnet er lidt variable. Den variable region er kodet ud fra 3 forskellige segmenter V, D og J, af hvilke der hver især findes mange forskellige.

De kombineres uafhængigt af hinanden, og giver derved ophav til de store variationer i V området af immunoglobulineme.

125. *Beskrive den genetiske baggrund for immunoglobulinerne*

Generne for de lette kæder (Kappa og Lambda) findes på hhv. kromosom nr. 2 & 22.

De lette kæder udgøres også af en konstant og en variabel region. Den variable region udgøres her af et V og et J segment.

På kromosom nr. 22 er der færre V segmenter, og disse kombineres med en speciel C segment (i modsætning til på kromosom 2 & 14 hvor dette varierer). De variable regioner samles ved Somatisk Rearrangering, men disse samles med den konstante region ved almindelig RNA splicing.

126. *Redegøre for de mekanismer der ligger til grund for den store variation i immunoglobulinernes struktur*

Den meste opsigtsvækkende grund til den store variation er *somatisk rearrangering* som gør at genet som koder i netop denne celle nu er fastlåst til kun at kode for den ene immunoglobulin. DNA er hermed blevet ændret. Ved siden af det at de variable regioner sammensættes udefra et meget stort antal segmenter sker der også andre ting, som øger variabiliteten.

- ◆ Rekombinatorisk sortering af forskellige gen segmenter.
- ◆ Mange variater af de enkelte gen segmenter.
- ◆ Unøjagtig sammensætning af segmenterne.
- ◆ Somatiske mutationer i V region segmenterne.
- ◆ Forskellige muligheder for parring mellem H & L kæder.

## Farmako- og Økogenetik

### 127. Definere farmakogenetik

Det område af genetikken, som behandler genetiske betinget variation i metabolismen af medicin og stimulanser.

### 128. Definere økogenetik

Den genetiske betingede variation i modtagelighed for udefra kommende påvirkning (e.g. fødemidler, cigaretrøg, UV-bestråling).

### 129. Beskrive genetisk variation ved omsætning og virkning af farmaka

Det er kendt, at forskellige personer reagerer forskelligt på en bestemt mængde medicin. Derfor fastsættes medicins funktion efter en dosis som hos 50 % af befolkningen giver en given effekt. Forskellen i respons kan være jævnt fordelt og danne en normalfordeling i et koordinatsystem. Det tyder på en multifaktoriel arvelighed.

Responset kan også fordele sig i 2 eller flere klart adskilte grupper, visende sig som en bi- eller tri-modal fordeling i et koordinatsystem. Det tyder på, at det involverede enzym kodes af et gen med 2 eller flere distinkte alleler.

### 130. Angive forskelle i inaktivering af henholdsvis isoniazid og succinylcholin

Ved behandling med isoniazid (bruges ved tuberkulose) kan det måles, at nogle personer omsætter stoffet langt hurtigere end andre. Der vil i et koordinatsystem ses en bimodal fordeling af fjernelsesraten for isoniazid fra plasma. Det skyldes, at der for det enzym, som acetylerer stoffet, findes 2 alleler; en dominant hurtig acetylerende, en recessiv langsom acetylerende.

Ved brug af succinylcholin som muskelrelaktant vil man i nogle tilfælde se, at den muskelrelaxerende virkning strækker sig over flere timer i modsætning til normalt nogle minutter. 1/3.300 personer er homozygote for en allel (A) i genlocus for enzymet cholinesterase, som hydrolyserer succinylcholin med en meget lav rate.

### 131. Beskrive sammenhængen mellem G6PD-genotype og indtagelse af primakin, fenacetin, sulfonamider

**G6PD-mangel** findes i 300 forskellige variationer; giver nogen beskyttelse mod malaria hos heterozygoter. Homozygoter udvikler derimod hæmolytisk anæmi ved indtagelse af oxiderende stoffer som primakin til malaria behandling.

Sulfonamider mod infektioner.

Det skyldes, at enzymet G6PD indgår i pentose phosphat pathway som ender med dannelsen af NADPH, den vigtigste reduktant i de røde blodlegemer, til reducere af GSSG  $\rightarrow$  2GSH (glutathion).

Ved tilførsel af oxiderende stoffer bruges al NADPH på reduktion af disse og medfører-mangel på reduceret glutathion => oxidativ skade på erythrocyttemes membran => hæmolyse.

Ved alvorlig G6PD mangel kan indtagelse af favabønner medføre disse symptomer pga. favabønnernes indhold af oxiderende stoffer (Favisme).

### 132. Beskrive genetiske forhold af betydning for omsætning af ethanol

Den normale alkohol metabolisme ser ud som følger:



Der er 3 loci for enzymet alkohol dehydrogenase. En abnorm allel i AD2 medfører øget enzymaktivitet, hvilket fører til en ophobning af acetaldehyd medførende meget ubehagelige symptomer.

90 % af japanerne har dette, hurtig alkohol dehydrogenase, men kun 15 % af caucasianere har det.

### 133. Angive arvelige sygdomme, hvor der kan optræde bivirkninger ved indtagelse af medicamina

G6PD mangel: X-bundet recessiv. 300 alleler.

Langsom acetylering: autosomal recessiv.

Varigat Porfyri: autosomal dominant.

÷ Barbiturater, ÷ Serum cholinesterase: autosomal recessiv

Fejl i Ca<sup>2+</sup> kanal i sarkoplasmatiske retikulum: autosomal dominant.

### 134. Angive genetisk disposition for sygdomme betinget af miljøfaktorer

F.eks højt metaboliserende personer for enzymet aryl hydrocarbon hydroxylase, enzymet omdanner de polycykliske carbonhydrider til epoxid som lettere udskilles, men epoxid er et carcinogen. Folk som har et højt inducibelt

AHH enzym danner mere epoxid og er mere modtagelige for lunge-cancer. Denne modtagelighed øges yderligere ved cigaratrygning som yderligere inducere enzym aktivitet.

Bærere af bestemte HLA antigener, så som HLA DR4 og HLA DR3 har større risiko for at få diabetes mellitus. Man ved blot ikke hvilke miljøfaktorer der inducerer sygdomsudviklingen.

Heterozygoter for DNA repair fejl er muligvis mere modtagelig for cancer ved udsættelse for carcinogener. Homozygoter er uden tvivl meget modtagelige for cancerudvikling ved udsættelse for røntgen stråling eller UV lys.