

Indholdsfortegnelse

1. Monogene egenskabers arvegange	2
2. Mutationer	12
3. Molekylær genetik, normale gener, sygdomsgener	16
4. Geners funktion	21
5. Genetisk kobling og genkortlægning	23
6. Cytogenetik	32
7. Cancergenetik	46
8. Klinisk genetik	51
9. Populationsgenetik	65
10. Multifaktoriel arv	71
11. Immunogenetik	76
12. Farmako- og økogenetik	78

1. Monogene egenskabers arvegange

1.1. Redegøre for Mendels 1. og 2. lov

Mendels 1. lov (segregation)

- Seksuelt reproducerende organismer indeholder gener
- Gener forekommer i par
 - Kun 1 videregives til afkom (=segregation)
- Forbliver adskilte og intakte (blandes ikke med andet gen)
- Beskriver opførsel af kromosomer i meiosen
 - Gener segregerer i løbet af meiosen
 - Som uafhængige enheder
- (Mendel kendte ikke gen, kromosomer)

Mendels 2. lov (uafhængig nedarvning)

- Gener på forskellige loci nedarves uafhængigt af hinanden
- (fx ærteform (rund, rynket)/ højde af plante(lav, høj))

(Gregor Mendel 1865)

1.2. Definere gen, locus, allel, multiple alleler, homozygoti, heterozygoti, hemizygoti

Gen

- Del af kromosoms DNA molekyle, som dirigerer syntesen af bestemte polypeptid (EMERY)
- = DNA sekvens, der transkriberes til funktionelt RNA molekyle
- Basale enhed i arvegang (koder for proteiner)
- Gennem denne videreføres egenskaber (fx fysiske (fx øjenfarve), sygdomme)

Locus

- Gens placering på et kromosom = locus

Allel (=allelomorph)

- Gen kan variere i DNA sekvens blandt individer (følge af mutationer)
- Forskellige former af gen (sekvenser) = alleler

Multiple alleler

- Eksistens af mere end 2 alleler på en bestemt locus i en population

Homozygoti (SE S. 59 JORDE)

- Organisme har 2 identiske alleler = homozygot (fx HH/hh)

Heterozygoti

- Organisme har 2 forskellige alleler = heterozygot (fx Hh)
- Ene allel kan skjule den anden = dominant
- Den skjulte = recessiv

Hemizygoti

- Mænd har kun 1 køns X-kromosom = hemizygot (har jo også Y)
- (hemizygot for kromosom og alleler)
- Kvinder = hetero/homozygoter for alleler på dette X-par

1.3. Beskrive betydningen af fænotype og genotype

Genotype

Alleler på en given locus kaldes personens genotype (individets genetiske sammensætning)

Kan ikke ændre på denne

Fænotype

Hvad man observerer fysisk eller klinisk

Genotype svarer ikke specifikt til fænotype

Fx homozygot / dominant heterozygot -> samme fænotype (fx cystisk fibrose)

Fx samme genotype -> forskellige fænotyper (alt efter omgivelser/miljø)

(fx phenylketonuri...normal ved fødsel/-> mental retardering)

(behandling -> normal fænotype med samme genotype)

(miljø inkluderer gener på andre loci)

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

SE 1.1; SE 6.9.

1.5. Angive karakteristika for autosomal dominant arvegang, herunder: sen manifestation, ufuldstændig penetrans, variabel expressivitet, homozygot manifestation

Generelt

Ses hos ca. 1/200 individer

Ses normalt ved parring af 1 heterozygot (syg) og 1 normal forælder

-> 0,5 sandsynlighed for sygt barn (SE FIG 4-6 S. 65 JORDE)

Samme sandsynlighed for videregivning af syge allel for mænd/kvinder (autosomal)

ALLE generationer er afficeret (springer ikke over)

(!dog opmærksom på nedsat penetrans / variabel expressivitet)

(hvis barn har sygdom -> 1 forælder har) (medmindre = ny mutation)

(vertikal videregivelse)

Fader-søn videregivelse ses (i modsætning til X-bundet arvegang)

Nye mutationer associeret med forøget paternel alder

Sen manifestation

Nogle sygdomme træder i karakter i voksenalder

Mindsker naturlig selektion mod sygdommen (træder i kraft efter fertil alder)

-> øget frekvens i befolkning

fx Huntingtons chorea (-> efter 30 år) (s. 71 JORDE);

ideopatisk hæmokromatose; familiær Alzheimers; mange nedarvede cancer-former

Ufuldstændig penetrans

Individ har genotype, men udtrykker ikke fænotype

-> kan videreføre sygdomsgenet til næste generation

pga modificerende gener (minor genes) / interaktion med miljømæssige

faktorer

fx Retinoblastom (s. 72 JORDE)

ca. 90% (dvs 10% får ikke retinoblastom)
pga multiple-hit (vis %-del får via sandsynlighed ikke 2. hit)
(SE CANCERGENETIK / JORDE s. 225)

-> tillader sygdomsgen at forekomme med øget frekvens i befolkning

Variabel expressivitet

Forskellig grad af udtrykkelse af sygdommens fænotype blandt individer
(penetrans kan være komplet)

-> tillader sygdomsgen at forekomme med øget frekvens i befolkning

Grunde (ofte ikke kendt)

Miljømæssige faktorer

Modifier gener (kan forklare forskelle i samme familie)

Allel heterogenitet (sygdom skyldes forskellige mutationer - samme locus)

Fx osteogenesis imperfecta (s. 73 JORDE)

Mutationer i prokollagen

Alvorligere C-terminalt <-> N-terminalt

(også Modifier gener / fraktur øger alvorligheden af sygdom)

fx Neurofibromatose, Type I (s. 74 JORDE)

variabelt antal neurofibromer

Homozygot manifestation

Meget ualmindelig (pga lav heterozygot forekomst)

Alvorligere fænotype

Fx achondroplasi, familiær hypercholesterolæmi

Samme fænotype

Fx Huntingtons chorea

Ingen fænotype

Ses i sjældne tilfælde (fx nogle tilfælde myotonisk dystrofi)

Eksempler

Postaxial polydactyly (ekstra finger)

Porphyria variegata (se fig 6.3 s. 99 EMERY)

Tuberous sclerosis

Myotonisk dystrofi

Observation ud fra stamtavle (se fig 6.2 s.99 EMERY)

Mænd & kvinder er ligeligt afficeret

Videreføres fra 1 generation -> næste (ses i hver generation)

Alle former for transmission mellem køn ses

1.6. Angive karakteristika for autosomal recessiv arvegang, herunder: konsekvenser af beslægtede forældre

Generelt

Relativt sjældne i befolkning (ligesom dominante)

Heterozygote carriers er meget hyppigere (end homozygote syge personer)

Normal fænotype (har dog ofte nedsat enzym aktivitet; kan ofte måles)

Forældre af homozygot begge heterozygote (normalt); (SE FIG 4-9 S.66 Jorde)

Børn: $\frac{1}{4}$ normale homozygot; $\frac{1}{4}$ syge homozygot; $\frac{1}{2}$ heterozygote carriers

Sygdom ses først hos 1/flere søskende (ikke i tidligere generationer) (horisontal

nedarvning)

Mænd/kvinder = lige hyppigt (som autosomal dominant)

Pseudodominant nedarvning (= quasi-dominant)

Homozygot & carrier -> afkom (50% risiko for sygdom)

Locus heterogenitet (se 4.2.)

Samme fænotype pga mutation af forskellige loci

Fx sensineuralt hørehæmmede (døvhed)

2 homozygote -> afkom = dobbelt heterozygote (kan høre)

døvheds loci på næsten alle kromosomer

Sygdomme med samme fænotype pga forskellige genetiske loci = genokopier

Samme fænotype pga miljømæssige årsager = fænokopi

Konsekvenser af beslægtede forældre (consanguis; indavl)

-> større risiko for børn med autosomt recessiv afficerede børn

pga stort antal fælles gener

andel kan regnes ud (SE JORDE S. 85)

hver person er carrier 1-5 recessive gener, der ville dræbe afkom (hvis parret)

-> større risiko ved indavl

evt mental retardation

Ses oftere, jo mere sjælden recessiv sygdom, vedkommende er afficeret med

Fx sjældne alkaptouri

Eksempler

Albinisme (type, hvor tyrosinase = defekt)

Cystisk fibrose

Seglcelleanæmi / Thallasamier

Observation ud fra stamtavle (se fig 6.6 s.100 EMERY)

Mænd & kvinder er ligeligt afficeret

Afficerer typisk kun individer i 1 generation i søskendepar

Konsangvinitet er typisk

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

Generelt

Kønsbundet arvegang

Gener på enten X eller Y kromosom

Dominant arvegang (se evt tabel 5-1 S. 99 JORDE)

Færre / mindre klinisk signifikant <-> recessive (udover fragile X)

Heterozygote kvinder = mindre afficeret <-> tilsvarende mænd (som regel)

Kvinder = afficeret ca. 2* så hyppigt som mænd (pga 2 X)

Fædre -> kan IKKE give sygdom til sønner

-> alle døtre syge (-> 0,5 af deres afkom -> syge)

Mødre -> 50% syge børn

Eksempler

Hypophosphatæmisk rickets (engelsk syge) (vitamin D resistent)

Incontinentia pigmenti, type 1 (s. 96 JORDE)

(ses kun for kvinder...mosaik; afficerede mænd dør inden fødsel)

Observation ud fra stamtavle (se fig 6.15 s. 105 EMERY)

Mænd & kvinder er afficeret; kvinder hyppigere
Kvinder ofte mindre alvorlig fænotype <-> mænd
Fædre -> alle døtre; kvinder -> sønner og døtre

Recessiv arvegang

Kvinder

Har 2 kopier af X (-> kan være heterozygot/homozygot)
-> heterozygot = ligesom ved autosomal heterozygot
Kun 1 X = aktivt i hver celle (-> dosis compensation...på nær regioner uden X-inakt.)
-> ½ celler udtrykker sygt gen/ ½ udtrykker raskt gen (heterozygot)
-> 50% gen produkt (-> oftest normal fænotype)
kan have variabel expression
fx X-bundet okular albinisme
kvinder har mosaikmønster på iris
få -> syge (manifesting heterozygote)
idet X-inaktivering = tilfældig
Hvis gen-frekvens = $q \rightarrow q^2$ kvinder er afficeret
-> homozygot (fx rød-grøn farveblindhed: 1/150)
Kvinder med 1 X (fx Turner syndrom) -> syge recessivt

Mænd

Kun 1 X (hemizygot) -> Recessiv = Dominant for mand.
Ingen normal allel på Y til at kompensere
Hvis gen-frekvens = $q \rightarrow q$ mænd er afficeret
-> MEGET hyppigere for mænd <-> kvinder (forskul større, når q =lav)
Fader -> Søn arvegang ses IKKE (modsatning til autosomale)
Syg fader -> giver alle døtre syge X (obligate carriers) (50% af disses sønner -> syge)
-> ser ud som om sygdommen springer generation over ("løber" - mønster)
(SE FIG 5-6; 5-7; 5-8 S. 95/96 JORDE for parring)

Eksempler

Hæmofili A (Se JORDE s.92-94)
Duchennes muskel dystrofi (Se JORDE s.97-99)
Fitness = 0 -> ingen videregivelse fra mænd
Rød/Grøn farveblindhed (SE JORDE s. 103-104) (1/12 mænd)

Relation til X-kromosominaktivering

1 X-kromosom i hver somatisk celle hos kvinder er inaktiveret (Lyon hypotesen)
(lyonisering)
-> lige mængde gen produkt for mænd/kvinder (fx G6PD) (S. 90 JORDE)
Inaktivering sker tidligt i embryons udvikling (ca. 15-16 dage efter fertilisation) (ca. 1000 celler)
Ca. ½ udtrykker paternelt X; ca. ½ maternelt. (tilfældig)
Alle celleafkom -> udtrykker samme X (fastlåst inaktivering)
-> kan give skæv x-inaktivering (-> evt manifesting heterozygot)
-> kvinder er mosaikker (jvf flerfarvet kat) (fx okular albinisme...retina = mosaik)
(se fig 5.13 s. 93 EMERY)
ca. 1000 stamceller -> X inaktiveres
Startes på 1 sted på X-kromosomets lange arm (inaktiverings centrum)

-> spreder sig herfra
i extraembryonisk væv -> kun paternelt X inaktiveres
X reaktiveres i kvindelige kimceller

Inaktiverings mekanismen

Sker ved *XIST*-gen (X-Inaktiverings specifikt transkript) (*Xq13.3*)

Udtrykkes på begge X, men.....

Normalt dannes dsRNA (dobbelstregen)

Med antisense-gen *Tsix* (omvendt *Xist* på template streng)

Tsix udtrykkes KUN på aktive X

Ingen udtrykkelse -> inaktivering

DsRNA nedbrydes (sker på aktive X)

-> mRNA -> bliver i nucleolus -> coater inaktive X

-> evt signal til anden del af inaktivering

Methylering af mange CG-nukleotider i 5' regioner på gener

Vedligeholder især inaktivering

Barr-legemer ses i nucleolus af kvindelige somatiske celler

= inaktive X

Dens DNA repliceres senere i S-fasen end and kromatin (-> kondenseret)

Altid 1 mindre end antal X-kromosomer (eksempler se s. 91 JORDE)

Inkomplet inaktivering

Flere regioner forbliver aktive (ca. 20% gener)

Især spidser af korte & lange arm

Mange af disse gener har homologt gen på Y-kromosom

Kan give problemer med carrier detektion (hvis man bruger biokemisk assay)

Observation ud fra stamtavle (se fig 6.9 s. 102 EMERY)

Kun mænd afficeret (normalt)

Transmitteres via raske carrier kvinder -> sønner

INGEN mand -> mand videregivelse

Køns-begrænset træk (autosomal, men knyttet til bestemt køn)

Fx skægvækst, skaldethed

(kan virke som mærkeligt stamtræ)

1.8. Angive karakteristika for mitochondriel (maternel) arvegang

Generelt (se fig 6.21 s. 111 EMERY)

Hver celle har flere 100 mitochondrier (evt flere)

Hver har egne DNA-molekyler (mtDNA)

Flere kopier / organel

Cirkulære molekyler

16.569 basepar

2 ribosomal RNAs

22 tRNAs

13 polypeptider -> oxidativ phosphorylering

(90 andre kommer fra nukleær DNA)

Ingen introns

Transkription sker i mitochondrier (uafhængigt af nucleolus)

Findes i cytoplasma

- Nedarves langt overvejende kun maternelt
 - MtDNA fra spermier går ikke ind i æg
- Mutationsrate er ca. 10 gange højere <-> nukleær DNA
 - Pga ingen reparationsmekanismer
 - + evt skade fra frie oxygen radikaler fra oxidativ phosphorylering
- Heteroplasmmy
 - Heterogenitet af DNA molekyler
 - Kan være nogle muterede; nogle normale
 - > variabel expression (alvorligere jo flere syge mtDNA)
- Replikativ segregation
 - Proportion af syg/normal mtDNA kan ændres
 - Fx selektiv fordel for mtDNA med deletions (kortere, hurtigere repliceret)
- Celler kan tåle vis udslag af [ATP]; under vis tærskel -> død
 - > især væv med stort forbrug afficeres først: CNS (hjerne, muskler)

Eksempler

- Missense
 - Fx Leber Hereditary Optic Neuropathy (LHON) (protein-gen)
 - Hurtigt synstab i centrale synsfelt (ofte i 3. årti af liv)
- Enkelt-base mutationer
 - Fx Myoklonisk epilepsi (MERRF) (mutation i tRNA)
 - Epilepsi, demens, ataksi, myopati
- Duplikationer/deletions
 - Kearns-Sayre disease
 - Muskel svaghed, cerebellar skade, heart failure
 - Pearson syndrom
 - Infantil pankreatisk insufficiens
 - Pancytopeni
 - Laktat acidose
- + andre norm sygdomme

1.9. Beskrive Y-kromosomets rolle for kønnet

Y-kromosomet

- Ca. 70Mb DNA
- Relativt få gener (ca. 2 dusin Y-bundne = holandriske)
- Gener til
 - Embryonal differentiering -> hankøn
 - Testis Determining Factor
 - Primær faktor for kønsbestemmelse
 - > udløser række begivenheder, involv. Bl.a. SOX9
 - > differentiering af gonader -> testes
 - Leydig celler -> danner testosteron
 - > stimulerer udvikling af indre/ydre mandlige kønsorganer
 - Testis-specifikke spermatogenese faktorer (flere gener)
 - Minor histocompatibility complex, HY
 - Flere housekeeping-gener (homologe gener på X; undgår inaktivering)

Y-bundet arvegang (se fig 5-16 s. 102 JORDE)

Kun afficerede mænd; fædre -> nedarver til sønner (Giver lidt sig selv)
Fejl -> evt azoospermia

1.10. Angive eksempler på egenskaber (sygdomme), der følger de karakteristiske arvegange

SE UNDER ENKELTE ARVEGANGE

1.11. Beskrive kønsspecifik prægning (imprinting) og anticipation som fænomener, der påvirker mendelsk arvegang

Kønsspecifik prægning (imprinting)

“Differential aktivering af gener alt efter, hvilken forældre de er nedarvet fra”

Association til methylering (men evt kun betydning for vedligeholdelse af ↑)

Kun lille del af menneskelige genom = imprinted

Deletion af 3-4Mb på lange arm af kromosom 15 (15q11-13)

1/15.000 individer (70% af deletions; ellers fx uniparental disomi)

Visse gener aktive på paternelle kromosom; andre på maternelle kromosom

Deletion her (interstitiel) -> manglende produkt > sygdom

Resten maternal uniparental disomi (25%) (Prader-Willi)

Funktionelt som deletion af faders gener

Få paternal uniparental disomi (3%) (Angelman)

Nedarvet fra faderen -> Prader-Willi syndrom

Fænotype

Lav (kort statur)

Hypotoni

Små hænder & fødder

Fedme

Mild -> moderat mental retardering

Hypogonadisme

Gener

Flere involveret

Fx SNRPN (-> nukleært riboprotein i hjerne)

Kan også ske ved lille deletion af imprinting center (bestemt region)

Sekvens -> bruges til at set/reset selve imprintet

Nedarvet fra moderen -> Angelman syndrom

Fænotype

Kraftig mental retardering

Krampeanfald

Ataktisk holdning/ gangart

Upassende latter

Gen

-> protein i ubiquitin-medieret protein nedbrydning (ubiquitin prot. ligase)

under hjernens udvikling

(gen på maternelt kromosom alene aktivt i hjerne)

Punktmutation her -> kan også give Angelman (15%)

Beckwith-Wiedemann (få af disse skyldes ↑)

Grund/Gener

Bl.a. IGF2 (insulin-like growth factor 2) (kromosom 11)
2 kromosomer fra faderen -> dette
pga overexpression af growth factor gen

Fænotype (se s. 291 JORDE)

Stor (for alder)
Stor tunge
Omphalocele
Prædisposition for Wilms tumor
Nyrecancer

Anticipation

"nogle genetiske sygdomme udviser tidligere og tidligere debut og/eller kraftigere udtrykkelse for fremskridende generationer"

Fx Myotonisk dystrofi (billede se s. 81 JORDE)

1/8000 individer

Autosomal dominant

Fænotype

Progressiv muskel-svækkelse/nedbrydning
Cardiel arrytmi
Testikulær atrofi
Grå stær (cataract)

Grund / Gen

Sygdom i gen for Protein kinase (kromosom 19)

Udvidet CTG repeat

Antal repeat stærkt korreleret med alvorlighed af sygdom

5-30 -> normal fænotype (ikke syg)

50-100-> mildt syge / ingen symptomer

100-flere 1000 -> Alvorlig sygdom

I 3' ikke-translaterede del af genet (transkriberet; ikke translateret)

Antal repeats øges ved fremskridende generationer

Mildt syg forælder med fx 80 -> barn med fx 1000+ repeats

Pga ustabil nedarvning

Mange andre sygdomme udviser fænomen (se tabel 4-3 s.83 JORDE)

Fx Huntingtons chorea, fragile X

1.12. Definere codominans

Definition

Effekter af begge (2) alleler hos heterozygot kan observeres (fx både M & N/både A&B)
(se evt JORDE s. 60)

ABO system

Fænotyper: A, B, AB (codominant), O

Genotyper AO, AA, BO, BB, AB, OO

1.13. Definere betydningen af modificerende gener

Se ufuldstændig penetrans & variabel expressivitet 1.5

"fænotypisk variabilitet som konsekvens af interaktion med andre gener"

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

SE S.64 JORDE - DER SKAL TERPES!!!

SE s. 98 EMERY

1.15. Definere fænokopi

Definition

"Individer med en fænotype, lignende andre med kendt genotype, men uden noget
kendt sygdoms-bærende gen"

pga miljømæssige faktorer

fx nogle former for brystkræft

2. Mutationer

2.1. Definere mutation og angive årsager, herunder stråling, kemiske stoffer

Mutation

"ændring af DNA-sekvens (genetisk materiale)"
(al genetisk variation stammer herfra)

Årsager til mutation (ting/stoffer der forårsager mutation = mutagener)

Spontane mutationer (sker naturligt under replikation / deling af kromosomer)

Inducerede mutationer

Stråling

Ioniserende (-> alle typer celler)

Fx røntgen/gamma-stråler / radioaktivt-nedfald/ α & β - partikler / neutroner

-> ejicerer elektroner fra atomer

-> ioner

-> Kan ændre DNA-baser (hvis i nærheden)

-> Kan bryde dobbelt-streng DNA

Non-ioniserende (-> ikke gonadale celler)

Fx UV-stråling (sollys)

-> flytter elektroner ml. orbitaler

-> kemisk ustabil atom

-> kovalente bindinger mellem nabo-pyrimidiner

pyrimidin dimer -> kan ikke parres ordentligt med

puriner under replikation

-> UV absorberes i epidermis

-> evt hudkræft

Kemiske stoffer (mange hundrede kendes)

Base-lignende stoffer

Fx 5-bromouracil

Kan substituere for en rigtig base under replik.

-> parringsfejl (senere repl.)

ikke helt = base

Insertioner

Fx acridin farvestoffer

Inserer sig mellem eksisterende baser

-> kan evt give frameshift mutationer

Ændring af baser

Fx nitrous acid (slå op)

-> kan ændre DNA baser -> replikationsfejl

fx : cytosin -> uracil (nitrous acid)

-> basepar substitution

Fx

Sennepegas, formaldehyd, Benzen, Coffein (IKKE MERE KAFFE, TAK!)

2.2. Klassificere mutationer i somatiske og gonadale

Somatiske

Kan føre til cancer

Gonadale (celler, der producerer gameter)
Kan videreføres fra generation -> generation

2.3. Definere og angive eksempler på: kromosommutationer & genmutationer, herunder typer af mutationer (frameshift, baseudskiftning, nonsense, expansion af trinukleotid-sekvenser)

Kromosommutationer (mikroskopisk detekterbar store ændringer) (SE 6.14.)

Duplikationer

Duplikation af del af kromosom / gen

Fx Charcot-Marie-Tooth sygdom (PNS sygdom)

-> progressiv atrofi af distale extremitets muskulatur

Dosis sensitivitet for gen (SE 4.5.)

Deletion / insertion / inversion / translokation

Genmutationer (submikroskopisk ændring: 1 eller få basepar involveret)

Mutationstyper

Baseudskiftning (punktmutation)

(almindeligste form for mutation)

1 basepar udskiftes med et andet

-> giver evt. Ændring af aminosyresekvens

dog sjældent pga degenereret genetisk kode (= silent mutations)

pyrimidin -> pyrimidin / purin -> purin = transition (fx C -> T; A -> G)

sker oftere <-> transversion

pga mange CpG dinukleotider i genom methyleres

deaminering: C -> T

hot spots for mutation

Pyrimidin -> purin (el. omvendt) = transversion

Insertion / deletion

1 eller flere basepar

Strukturelle effekter af mutation på protein

Stille/synonym mutationer (pga degenereret genetisk kode)

Ikke-synonym mutation: ↓↓

Frameshift (se evt fig 3-2 s, 30 JORDE)

Kan ske ved deletion / insertion af 1/flere basepar

-> giver evt manglende/flere aminosyrer

fx fleste tilfælde cystisk fibrose (europa)

-> mere skadelig hvis antal basepar ikke er multiplum af 3

= frameshift mutation (ændret reading frame)

-> kan ændre alle downstream codons

-> ofte for tidligt stop-codon

Missense mutationer

Ændring af 1 aminosyre

Konservativ substitution

-> kemisk lignende aminosyre

ingen funktionel forskel

Non-konservativ substitution

-> kemisk anderledes aminosyre

-> protein struktur -> anderledes

-> ændret/ tab af biologisk aktivitet

Nonsense

- > danner stopcodon (UAA, UAG, UGA)
- > stopper translation til mRNA
- > for kort protein (ofte ufunktionelt)

Ændring af stopcodon -> aminosyre

- > abnormt forlænget polypeptid

Expansion af trinukleotid-sekvenser (= Dynamisk mutation)

Tandem repeats ses i visse DNA sekvenser nær sygdomsgener

- > typisk 3 bp lange
- Normal har få repeats (fx 20-30)
- > repeat-antal kan øges kraftigt under meiose/tidligt føtal udv.

Ustabile mutationer

(SE 1) (se tabel 2.4 s. 22 EMERY)

fx Huntingtons sygdom, Myotonisk dystrofi, fragile X

Anticipation ses hos afficerede (når repeatantal når vis størrelse)

Promoter mutationer

- > mindske affinitet af RNA polymerase for promoter site
 - > mindsket produktion af mRNA (-> protein)
- (lignende effekter fra mutation i transkriptionsfaktorgener/enhancer sekvenser)

Splice site mutationer

Ved ændring ved 3' (AG) eller 5' (CT) splicesitet -> evt splicesitemutationer

Eller sekvenser tæt på disse (evt ved kryptisk splicesite)

- > fejlsplejsning (flere muligheder)

Helt intron klippes ikke ud

Ved kryptisk splice-site (inde i exon)

- > partiel deletion af et exon

Del af intron transkriberes til mRNA

Transposons (mobile elementer)

DNA sekvenser der kan danne kopier af sig sig

- > sættes ind andre steder på andre kromosomer
- > evt frameshift mutation

fx neurofibromatose type I, familiær brystkræft, colon cancer, hæmofili A & B

2.4. Angive eksempler på sygdomme, hvor skæv overkrydsning (unequal crossing-over) er hyppig mutationsmekanisme

Generelt

Sker i meiosen

- > tab af kromosom-materiale på ene homolog / tilførelse af materiale på anden homolog

Faciliteres (nok) af høj grad af lighed i DNA-sekvens

Eksempler

Fx rød-grøn farvblindhed på X-kromosom (se s. 103-104 JORDE)

1 rødt gen

flere grønne gener (sletning af disse -> sygdom)

(langt hyppigere blandt mænd pga kun 1 X)

fx hæmoglobin-kæder (Hb Lepore)

SLÅ EVT ANDRE OP!!!

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

Numeriske kromosomfejl

Downs syndrom (se fig 6-10 s. 119 JORDE) (SE fig 17.1 s. 250 EMERY)

1/1000 for mødre under 30

1/400 for mødre på 35

1/100 for mødre på 40

1/50 for mødre over 45

Fleste andre trisomier også stærkt korreleret med moderens alder (13, 18) (inklusiv dem, der dør inden fødsel)

Grund

Øget nondisjunction blandt ældre mødre

Ægceller = så gamle som moderen selv

Øget tid i profase I -> hæmmet normal disjunction

Evt manglende rekombination -> større % for non-disjunction

Idet chiasmata holder kromosomer sammen

Manglende ↑ -> for tidlig adskillelse

-> tilfældig segregation til datterceller

Evt. unormalt tetradsapparat ved deling

Evt øget overlevelse af trisomier (pga aldersnedsat immunologisk komp.)

Evt bestråling, forsinket fertilisering efter ovulation

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

Betydning af faderens alder

Øget forekomst af punktmutationer ved øget paternel alder

Ses ved flere enkelt-gen sygdomme

Fx Marfan syndrom, achondroplasi

Marfan syndrom (se fig 3-10 S. 41 JORDE)

Risiko = 5 gange højere ved far over 40 <-> 20'ere

Grund (formentlig)

Delende gamet-stamceller -> deler gennem hele livet (mand på 50 - har delt sig flere 100*)

-> bygger progressivt DNA-replikationsfejl op (1/10.000 under replikation)

DNA repair ordner ikke alt

3. Molekylær genetik, normale gener, sygdomsgener

3.1. Redegøre for opbygningen af genomet (kromosomer)

Interfase (se evt cellebiologi...histologi)

Eukromatin (lyse, aktive)

2nm fiber

Selve dobbeltstrenget DNA

10nm fiber

146 bp bundet op omkring histonkerne (2*H2a,H2b,H3,H4)

=nukleosom

forbundet med linker-DNA (20-60bp)

Heterokromatin (mørke, inaktive)

30nm fiber

nukleosomer danner helisk solenoid

hver omdrejning har 6 nukleosomer

Mitose

Kromatin loops (300nm,,,se evt Geneser, Cellekernen)

Solenoider organiseres til kromatin loops

Bundet ind til et protein scaffold (rammeværk)

Hver loop har ca. 100.000 bp

→ kromosomer (arme ca. 700nm)

Kromosomer (somatiske celler = diploide celler)

23 par forskellige kromosomer (-> 46 i alt)

medlem af hvert par = homologe (for hinanden)

pga næsten identisk DNA-sekvens

1 par kønskromosomer (XY eller XX)

22 par autosomer

Gameter (haploide)

Kun 23 kromosomer

Beskrives i metafase (ses ikke ellers)

2 søsterkromatider forbundet ved centromer

3.2. Angive cytoplasmatisk (mitochondrie)-DNA og muligheden for sygdom pga mutation i dette

Mitochondrie DNA

Hver celle har flere hundreder/tusinder mitochondrier i cytoplasma

Hver mitochondrie har eget DNA-molekyle

Flere kopier / mitochondrie

SE 1.8.

3.3. Redegøre for opbygningen af et kromosom, herunder:

Centromer,

Telomerer,

Repetitive sekvenser:

satellit DNA,

Mikrosatellitter,

Spredte (dispersed) repetitive sekvenser (LINE, SINE)

Unikke sekvenser, bl.a. gener

Gen-clustre

Centromer (se evt s. 27 JORDE)

Består af heterokromatin (i interfase)

Simpel sekvens, hvor søsterkromatider er forbundne (som kromosom)

1 på hvert søsterkromatid

Her forbindes kromosomet til tetrådsapparatet (via kinetochorer)

Nødvendig for replikation og stabil ned arvning af DNA

Indeholder CEN-sekvenser

Repetitivt DNA (flere 100 kb)

Telomerer (se evt s. 338 ALBERTS - gammel udgave)

Spids af hvert søsterkromatid (2 per søsterkromatid)

Nødvendig for replikation og stabil ned arvning af DNA

Forsejler ender

Opretholder strukturel integritet

Telomerisk DNA

Terminal del af telomerer har tandem repeats af 6bp sekvens (TTAGGG)

15kb lang

Bruges som template for RNA primer

Kræves for replikation (til lagging strand)

For at undgå forkortelse hver gang bruges telomerase

-> extenderer telomerisk DNA periodisk

sammenhæng med levetid

Repetitive sekvenser (25% af genom)

Satellit DNA (ca. 10% af genom)

Sekvenser kan adskilles ved centrifugering i cæsiumchlorid densitets gradient

Satellitter er klumpet sammen i tandem på bestemt kromosom-lokationer

Tandem: Ene lige efter den anden

Alpha-satellit DNA

Tandem repeats af 171bp sekvens

Længde: Flere Mbp (eller mere)

Minisatellitter

Tandem repeats af 20-70bp

Længde: Flere 1000 Bp

Mikrosatellitter

Tandem repeats af 2,3 eller 4 Bp (1Bp = SNPs)

Længde: under et par 100 Bp (oftest)

Kraftigt polymorfe

Pga forkert parring under replikation

Evt pga unequal cross-over

Mikro & minisatellitter

Specielt interessante

Varierer i længde blandt individer (polymorfe)

Brugbare til gen-kortlægning

Spredte (dispersed) repetitive sekvenser (LINE, SINE) (ca. 15% af genom)

Spredt over hele genomet
SINEs (Short Interspersed Elements)
Ca. 750.000 i genom
90-500 Bp
Alu = en af vigtigste SINEs
Ca. 300Bp
Har DNA-sekvens, der kan klippes af RE *AluI*
(restriktionsenzym)
300.000-500.000 repeats fordelt i genom (2-3%)
Kraftig lignende DNA-sekvens
Nogle er transposable elements (SE 2)

LINEs (Long Interspersed Elements)
Op til 7000 kBp
LINE-1 = mest almindelige
100.000 kopier af 6000bp sekvens
ca. Hver 50kb
Koder for en reverse transkriptase

Unikke sekvenser (bl.a. gener) (single-copy DNA)
75% af genom (ca. 3 mia. Bp)
10% udgøres af gener (~40.000 i humane genom)
Resten = introns, DNA sekvenser mellem gener
Pseudogener
Ligner strukturelle gener
Udtrykkes ikke (manglende promoter)
Opstået ved duplikation / via reverse transkriptase

Gen-clustre
Gener, der sidder sammen i grupper (ofte dannet via duplikationer)
Fx hæmoglobin kæder til forskellige tidspunkter i liv...sidder sammen
 α -kæder (kromosom 16); β -kæder (kromosom 11)
se fig 2.5 s. 15 EMERY
Fx Grøn-opsin

3.4. Definere introns og exons

Gen

Hver region af DNA helix, som bliver til et funktionelt RNA molekyle
(inkl. mRNA, tRNA, rRNA)

Primært transkript

Herfra splejses introns -> modne mRNA

Introns

Mellemliggende ikke-kodende sekvenser

Udgør størstedelen af de fleste gener

Splejses ud via spliceosom

Kan evt indeholde andre gener (fx i NF1 genet: modsat retning i intron; Faktor VIII gen)

Exons

Kodende sekvens (del, der overlever og translateres til protein)

3.5. Redegøre for kloning af DNA molekyler (rekombinant DNA)

SE KLONING af DNA Sekvenser/gener i CELLEBIOLOGI NOTER!!!!

(se evt 208-215 LODISH)

In vivo baseret DNA kloning

Generering af DNA fragmenter (2 metoder ↓)

Skæring af DNA med Restriktions Enzymer(RE) + skære vektor med samme RE

Køre PCR -> få opformeret sit DNA + sørge for at have rigtige sites til vektor

Rekombination af DNA fragmenter (har som regel overhang...evt blunt)

Ønsket DNA og vektor liggeres sammen vha DNA ligase (ATP til stede)

Vektorer (mange typer findes...bruges alt efter sit DNA)

Bruges til at opformere DNA molekyle i værtsorganisme (findes naturligt i visse bakterier)

Polylinker (mange kunstigt indsatte Skæringssites til forsk. RE)

Promotorregion (sørger for transkriptionsinitiering)

Gen for antibiotika resistens (ofte fx mod ampicillin)

Tranfektion af værtsorganisme (fx E. Coli)

Celler gøres kompetente (så vektorer kan trænge igennem membranen)

Vha udsættelse for divalente kationer (fx CaCl_2) / elektrisk stød

Optagelse af DNA-fragmenter = transfektion

Screening for rekombinante vektorer (efter celler har multipliceret sig i inkubator)

Overføres til agarplade i petriskål

Heri er tilsat antibiotikum (så ikke-tranfekterede celler -> dør)

Herfra kan laves replika -> probe for ønsket DNA (hvis lavet med DNA bibliotek)

In vitro DNA kloning

Kan foregå via PCR (dog kun op til ca.1kb)

3.6. Redegøre for restriktionsenzymer

SE DNA TEKNOLOGI I CELLEBIOLOGI NOTER

SE tabel 4.2 s. 56 EMERY

3.7. Beskrive Southern blotting og teknikkens anvendelse til RFLP-analyse

SE DNA TEKNOLOGI I CELLEBIOLOGI NOTER

Se fig 3-12 & fig. 3-13 hhv. S. 43 & 44 JORDE

Hvis RFLP ligger tæt op ad sygdomsgen (kan også ligge i selve genet -> 5% af mutationer)

-> nedarves meget sandsynligt sammen (jo tættere, jo større %)

-> kan bruges til at finde sygdomsgen

VNTRs (variable number of tandem repeats)

Variation af RFLP på minisatellit-sekvenser

Antal repeats varierer fra person -> person

Angiver forskelligt antal repeats mellem 2 restriktions enzym cutting sites

Brugbart ved kortlægning af gener

Mutationspåvisning

Southern blot kan påvise deletioner ned til 50 Bp (ikke mindre pga dårlig opløsning)

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

PCR

SE DNA TEKNOLOGI I CELLEBIOLOGI NOTER

Mikrosatellit analyse

Microsatellite Repeat Polymorphisms

Omgives ikke af restriktions enzym cutting sites

Mindre end minisatellitter

PCR bruges til at isolere dem

Brugbare ved kortlægning af gener

Forekommer oftere og mere jævnt spredt over genomer <-> VNTRs

Kan bruges til faderskabs prøver, forskellige kriminelle prøver

Se evt box 3-2 s. 49 JORDE

Direkte mutationspåvisning

Kan bruges til assays af RFLPs, VNTRs

Sammenligner raske og mutant

-> bruger DNA sekventering til at skelne mellem alleler
(evt elektroforese ved insertioner/deletioner)

3.9. Beskrive DNA sekventering og eksempler på anvendelse til diagnostik

SE DNA TEKNOLOGI I CELLEBIOLOGI NOTER

SE OVENOVER & Tabel 3-4 s. 53 JORDE

DNA kan også sekventeres automatisk af maskiner

3.10. Beskrive praktiske anvendelser af repetitive sekvenser (mikrosatellitter) til diagnostik v.h.a. koblingsanalyse

(SE 5.6)

Mikrosatellitter til koblingsanalyse (følgende er krav til alle gode markører til koblingsanalyse)

Meget egnede pga stor - og spredt forekomst (se ovenover)

Stor sandsynlighed for at 1 markør er tæt på sygdoms gen

Mange alleler (= antal repeats)

Lette at lave assay på (PCR)

Codominant (homozygoter skal kunne kendes fra heterozygote)

Form for indirekte diagnose (idet familieinformation kræves)

(se evt fig 8-8 og 8-10 hhv s. 163 & 165 JORDE)

4. Geners funktion

4.1. Beskrive geners pleiotrope effekt

Gener med mere end 1 adskillelig effekt på kroppen = pleiotropt (mange fænotypiske træk)

Eksempler

Marfan Syndrom (SE S. 76-77 JORDE)

Autosomt dominant (1/10.000)

Øjne (lens), kardiovaskulære system (hjerte, store kar)

Skelet

Dolichostenomelia (lange, tynde lemmer)

Arachnodactyli, pectus excavatus, scoliose, hypermobil

Pga usædvanligt strækbart bindevæv (pga mutation i fibrillin-gen)

Cystisk Fibrose

Svedkirtler, lunger, pancreas

Osteogenesis imperfecta

Knogler, tænder, sclera

4.2. Definere genetisk heterogenitet og give eksempler herpå

Allel heterogenitet

Fænotype kan skyldes forskellige mutationer i samme gen (allel)

Fx thalassamier, seglcelleanæmi etc etc (næsten alle sygdomme)

SE 1

Locus heterogenitet (genetisk)

1 sygdoms phenotype kan skyldes mutationer på forskellige loci (i forskellige familier)

Eksempler (se evt tabel 4-2 s. 78 JORDE)

Adult Polycystic Kidney Disease (APKD)

Autosomal dominant

Progressiv akkumulation af nyrecyster

Evt også levercyster, hypertension, cerebral aneurisme etc

Mutation i PKD1 (kromosom 16)

PKD2 (kromosom 4)

Membranglykoproteiner (interagerer med hinanden)

Evt involveret i cellulær signalering

Osteogenesis imperfecta

3 subunits af prokollagen fordelt på 2 gener (på 2 kromosomer)
(kromosom 17 & 7)

Mutation i hver -> sygdom

Døvhed

Retinitis pigmentosa (> 20 loci)

Charcot-Marie-Tooth (1, 5, 8, 11, 17, X)

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

SE Genregulation i Eukaryote Celler i CELLEBIOLOGI NOTER

Mutationer i enhancer, silencer, promoter, gener til transkriptionsfaktorer

-> fejlagtig udtrykkelse vitale gener -> genetisk sygdom

SE EVT fig 2-9 s. 14 JORDE

4.4. Beskrive regulationen af genaktivitet ved genomisk prægning (imprinting) & X-inaktivering

SE 1.7 & 1.11

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

Når både reduktion & øgning af gen-produkt giver sygdom (resultat af mutation/trisomi etc)

= Dosis-effekt (sensitivitet)

Mange gener udviser dette

(se evt s. 31 JORDE venstre spalte, paragraf 1 over midten)

fx Charcot-Marie-Tooth sygdom

PNS sygdom (1/2500)

-> progressiv atrofi af distal extremitetsmuskulatur

Type I (findes flere forskellige former)

70%

1,5 Mb duplikation af kromosom 17

-> 3 kopier af dette stykke

heri findes PMP22 (perifert myelin protein)

150% genprodukt

Deletion af samme region

-> arvelig neuropati sygdom

tilbøjelighed til paralyse (pressure palsies)

50% genprodukt

Punktmutationer

-> helt anden sygdom (Dejerine-Sottas syndrom)

distal muskel svaghed

sensoriske ændringer, muskelatrofi,

forstørrede spinalrødder

fx HOX

5. Genetisk kobling og genkortlægning

5.1. Definere koblede gener

Definition

Gener, der er på samme region af et kromosom = koblede gener (loci)
Nedarves ikke uafhængigt af hinanden (hvor rekombinationsfrekvens $< 50\%$)
Nedarves hyppigere sammen \leftrightarrow ikke sammen

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

Genetisk kobling

Loci er mere sandsynligt koblede, jo tættere på hinanden de er
Pga mindsket sandsynlighed for crossover imellem

Haplotype

"Kombinationen af alleler på hvert enkelt kromosom"
(se evt JORDE s. 157 fig 8-2: fx A1B1 eller A2B2)
Række alleler på tæt koblede loci på samme kromosom

Koblingsfase

Det kromosom, hvor hver allel er placeret
For stamtræ....(s. 158 JORDE)

Koblede gener = tæt på hinanden på samme kromosom

Frastødte gener (repulsion) = på forsk. Homologe kromosomer

Cis

Ingen cross-over mellem loci (alleler sidder på samme kromatid)

Trans

Cross-over mellem loci (alleler sidder på forskellige kromatider)
(se fig 7.5C s. 122 EMERY)

5.3. Angive meiotisk overkrydsning og chiasma-dannelse som baggrund for rekombination af koblede gener

Generelt

Sket i Profase I

Gennemsnits kromosom har 1-3 crossovers i løbet af meiosen

-> evt (nok) nye kombinationer af alleler på kromosomet

(evt dobbelt crossover -> til udgangspunkt igen / ingen rekomb.)

= baggrund for rekombination af koblede gener

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

Rekombinationsfrekvenser

"Relative genafstande kan anslås ved at se, hvor ofte rekombinationer sker i familier"
fx hvis allel A & B adskilles ved rekombination 5% i en familie

-> rekombinationsfrekvens på 5%

Måles i cM (centiMorgan efter T.H. Morgan, opdagede crossover i 1910)

1cM = 1% i rekombinationsfrekvens (ca.....pga evt dobbelt crossover)

rekomb.frekvens undervurderer afstand, hvis $> 5-10\%$

1cM svarer til ca. 1 MBp (se 5.5.) (men er ikke fysisk afstand...ikke lineær)

Loci på samme kromosom = synteniske
Hvis 50cM fra hinanden → IKKE koblede
Svarer til de sad på forskellige kromosomer

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

Køn

Crossovers:

ca. 1,5 gange så hyppig i kvind. meiose(oogenese) <-> mandlig (spermatogenese)

Sted på kromosom

Crossovers hyppigere nær telomerer <-> nær centromerer

Rekombinations hotspots

Nogle kromosomregioner udviser kraftigt forhøjede crossover-rater

Uvist hvorfor

Evt *A/u* sekvenser specielt hyppige i crossovers

5.6. Redegøre for genkortlægning ved segregations- og koblingsanalyser, herunder LOD-score begrebet

Koblingsanalyser

Rekombinationsfrekvens kan estimeres ved en koblingsanalyse af et stamtræ

Til at finde position af gen.....bruger få markører fra hvert kromosom

Dernæst mange markører på fundne kromosom

-> stor % at markør og gen segregeres sammen

Fx brugt til Cystisk fibrose

Fx Neurofibromatose Type 1 (NF1) (se fig 8-5 s. 160 JORDE)

Stamtræs medlemmer testes for 2-allel RFLP: *1F10*

NF1 og *1F10* begge på kromosom 17

1F10 = markør (ingen causativ effekt på sygdom)

Hvis NF1 = koblet med *1F10* (hypotese)

-> allel 1 af *1F10* sammen med NF1-gen

-> homozygot for allel 2 -> rask

Ved at se på senere generation (III her)

Alleler?, sygdom?

-> finde rekombinationsfrekvens

i eksempel er 1=NF1; 2 =! NF1

sandt for 7/8

-> Rekombinationsfrekvens på 1/8 = 12,5%

(i virkeligheden < 1%....fås ved større sample)

RFLPs, VNTRs & især microsatellit repeat polymorphism bruges til koblingsanalyse SE 3.10.

LOD-score (beregning se s. 161-162 JORDE)

Bruges (i statistisk studie: koblingsanalyse) for at sikre at koblingen ikke er tilfældig

Jo flere patienter, jo mindre sandsynligt er det at koblingen er tilfældig

Laves ud fra et stamtræ

Likelihood ratio: $\frac{\text{Likelihood af kobling ved given frekvens}}{\text{Likelihood af ingen kobling}}$

Brøk > 1 → Markør og sygt gen er koblete

Brøk < 1 → 2 loci er ikke koblete

LOD score = logaritmen til denne brøk

LOD score ≥ 3 er bevis for kobling (1000 gange så stor sandsynlighed)

LOD score < -2 er bevis MOD kobling (0,01 gange sandsynlighed)

Kan lægges sammen for flere statistiske undersøgelser

Multipoint analyse

Beregninger udføres vha computer

Laver graf over kobling...højeste punkt (højeste LOD)...=afstand

5.7. Beskrive kortlægningen af menneskets genom, fra etableringen af et genetisk kort, over et fysisk kort af overlappende genomiske fragmenter, til sekventering og identifikation af gener

Humane Genom projekt

Startet oktober 1990

Hovedmål:

Genetisk markør kort

Næsten 20.000 RFLPs, VNTRs, microsatellite polymorphisms

Ca. Hver 1 cM findes de nu (til start 10cM)

(-> integreres med fysiske kort)

Fysisk kort af kendte STSs

Med 100kB interval spredt i hele genom

Over 68.000 (færdigt tidligt 2000)

Fuldstændige humane DNA sekvens (3 mia Bp)

Ud fra kromosom specifikt bibliotek

Tusindvis 1000 Bp lange sekvenser

Overlappende; findes via genetisk markør kort
& sekvens

Acceptabel fejlrate: 1 / 10.000

Fysisk genkortlægning (Genetisk kortlægning SE 5.2.)

Bestemmelse af geners faktiske fysiske placering på kromosomer

Ved hjælp af cytogenetiske & molekylære metoder

Fysisk kort

Overlappende genomiske segmenter

Vha strålingshybridisering, RE (fragmenter)

-> sætte i rækkefølge

Cytogenetiske metoder

Heteromorphisme

Naturlig variation i udseende af kromosom (markør, ikke sygdomsgen)

Indikerer placering af gen

Findes blandt individer i befolkning (som polymorphisme)

Kan ses mikroskopisk (i modsætning til polymorphisme)

Deletions

Karyotype af syge patienter har nogle gange deletioner af spec. Kromosomdele

Indikerer af sygdomsgen ligger i slettet region

Kan sammenligne deletioner mellem mange patienter

-> finde sygdomsgens placering

fx brugt ved Retinoblastom, Prader-willi, Angelman, Wilms tumor

Translokationer

Translokation er normalt uden betydning for bærer

-> hvis afbryder et gen -> kan medføre sygdom

-> kan evt sammenligne mellem flere patienter

(fx NF1 gen...se s. 170 JORDE)

(fx DMD gen fra Duchennes Muskel Dystrofi)

Dosage mapping

Deletion -> halveret dosis af protein (fra slettet gen(er) i slettet region)

Duplikation -> fordoblet -----

Molekylære metoder:::

(LÆS kloning af DNA sekvenser/gener i Cellebiologi noter)

Funktionel kloning

Genprodukt kendes før genets sekvens

-> kan deducere DNA sekvens ud fra aminosyre sekvens

-> probe kan laves (se 5.8.)

Positional cloning

Koblingsanalyse kan give opløsning til 1Mb eller større (se denne)

Her kan være flere dusin gener og ikke-kodende DNA

Herfra samles overlappende genome DNA kloner (genomisk DNA bibliotek)

Chromosome walking

DNA fra markør kan bruges som probe

-> finder delvist overlappende DNA fra genomisk bibliotek

overlap kan bestemmes ved fx PCR

markør og genom klon kan begge amplificeres af
samme primers

Overlappende DNA kan bruges som probe -> nyt overlappende DNA sekvens

Med delvis overlappning -> etc etc -> når genet

Hvis går begge veje = bidirectional walking

Evt. Mellemliggende koblingsanalyse for at finde rigtig retning

Ved ny polymorfisk markør

STSs (sequence tagged sites)

Sekvenser på få hundrede Bp; præcis kromosom-placering kendt

Over 68.000 kendes

-> lettere at finde indbyrdes placering af overlap. segmenter

Er flankeret af kendte PCR primers (-> kan bruges til analyse)

Hvornår nås genet? (flere metoder)

Analyse af tvær-artslige konserverede sekvenser

Kodende DNA ændres ikke meget i løbet af evolution

= konserveret mellem arter

I modsætning til ikke-kodende DNA

Probe laves af DNA-segmenter

Hybridiseres med denat. DNA fra andre arter

(= zoo blot)

hybridisering -> stor sandsyn. = del af kodende gen

Identifikation af CG-islands

SE Genregulation i eukaryote celler i cellebiologi noter

Disse kan findes (ved hybridisering)

Exon identifikation

Exon trapping (se fig. 8-23 s. 178 JORDE)

Ved insertion af sekvens -> plasmid vektor

-> transkription i gær/ mammalske celler

exon -> mRNA

intron -> splejses ud

exon -> langt fragment; intron -> kortere segment

Direkte cDNA selektion

Undersøgte DNA sekvens -> sættes ind i YAC

(yeast artificial chromosome; s. 177)

-> YACs hybridiseres med cDNA kloner

fra komplet humant cDNA bibliotek

cDNA kun exon

(mange hybridisering -> resultat)

Kræver at Gen er udtrykt i brugte væv (-> cDNA)

Computer analyse

Algoritmer -> kan søge efter mønstre for kodende gen

Fx init. sites, stop codons, intron/extron grænser)

-> fx brugt til Polycystisk Kidney Disease, PKD1

-> kan evt finde spec. Klasser af proteiner

Behøver ikke være sammenlignelig indenfor humane gener

Evt fra andre arter

Screening for mutationer i sekvens

Sammenligning af raske og syge ved påvisning af mutation

Fx SSCP, DGGE, DNA sekventering (se DNA tekn. cellenoter)

Se efter nye mutationer (sammenlignes med forældre)

Se efter mikrodeletioner (-> giver kortere restriktionsfragment)

-> køres på gel (type afhængig af fragmentstørrelse)

efter Southern blotting

Test af gen expression

Via Northern blotting

Finder mRNA fra væv, der er afficeret af sygdom

Hybridiserer med fundet sygdoms gen

Via insertion af rask gen (dyremodel)

Hvis rekombination -> genopretter cellens funktion

= korrekt gen

5.8. Beskrive fysiske metoder til genkortlægning:

In situ hybridisering

Somatisk cellehybridisering

In situ hybridisering (se fig 8-15 s. 171 JORDE)

Vi har del af sekvens fra gen/markør, hvis placering vi vil finde

-> probe, markeret med tritium (radioaktivt)

-> hybridiseres med plade med metafase kromosomer, hvis DNA er denatureret

-> position kan findes ved at lægge røntgen-film over

Ofte nødvendigt at gentage eksperiment mange gange

Langsom proces; Dårlig opløsning (2-5 Mb)

FISH (Fluorescence In Situ Hybridization)

Bruger fluorescerende probe i stedet for radioaktiv

Kan bruge multiple prober med forskellig farve

- Hurtigere, bedre opløsning (ofte indenfor 1Mb)
- Ved brug af interfase kromosomer (mindre kondenserede)
 - > opløsning på 25-250kb
- Fiber FISH
 - Kemisk & fysisk manipulation af interfase kromosomer
 - > løsner / strækker kromatinfibre
 - enkelte loops kan ses
 - Opløsning på få kb
- Fx bruges til opdagelse af deletion hos patient
 - Normal: probe hybridiserer 2 steder (locus-specifik)
 - Deletion: probe hybridiserer 1 sted (fx mikrodeletion)
 - Duplikation: probe hybridiserer 3 steder
 - Samtidig bruges probe for bestemt centromer (centromer-spec.)
 - Repetitivt DNA omkring specifikt centromer
 - Fx til hurtig diagnose af alm. Aneuploidi (Trisomi 13,18 ,21)
 - Bruges fx prænatalt
 - På interfase kromosomer - kun centromer specifikt
- SE fig 6-4 s. 111 JORDE / s. 34-35 EMERY
- Kan også farve telomer-specifikt
 - Unikt for hvert kromosom
 - > fx hvis del er translokeret
 - Ses i stor mængde hos børn m. uforklarlig mental retardering
- Whole chromosome paint (spectral karyotyping)
(Colorplate 5, s. 116-> JORDE)
 - En hel cocktail af prober
 - > specielle kameraer; billedbehandling
 - > hvert kromosom har farve
 - god til at vise komplekse rearrangementer/
oprindelse af extra DNA materiale (translok., ringkromosom)
- Multicolour spectral karyotyping (se s. 36 EMERY)
 - FISH og whole chromosome paint (mange prober)
 - > hver kromosom har egen farve
 - godt til rearrangement, ring kromosomer
- Comparative Genomic Hybridization (se fig 6-5 s. 112 JORDE)
 - DNA fra prøve -> markeres med rød farve
 - DNA fra normal kontrol -> markeres med grøn farve
 - Duplikation -> grøn overvægt / Deletion -> rød overvægt
 - Fx se s. 37 EMERY

Somatisk cellehybridisering (se fig 8-16 s. 173 JORDE)

Somatiske celler fra forskellige arter -> fusioner ved vækst i forsk. Substanser

Fx polyethylen glycol, Sendai virus

-> hybrid celler

Mus(40) og human(46) celle fusionerer -> 86 kromosomer

-> dyrkes i selektivt medie (fx HAT) -> eliminerer ikke fusionerede celler

-> celler replicerer; mister nogle humane kromosomer under mitose

(præference for at miste humane krom.)

-> nogle celler med komplette murin kromosomsæt, få humane

-> Karyotype (finde hvilke kromosomer, der er tilbage)

-> studerer celler for at finde, på hvilket kromosom genet er

- fx enzym assay, protein elektroforese af genets produkt
- fx hybridisering med mærket DNA probe
 - vha Southern blotting, PCR
- > evt lokalisering til bestemt del af kromosom
 - hvis translokation af del af humant kromosom er sket
- Radiation hybrid mapping (se fig. 8-18 s. 174 JORDE)
- Har somatisk cellehybrid med 1 humant kromosom
 - > bestråles med røntgen eller gamma-stråling
 - > dobbeltstrenget DNA-skade
 - > dræber cellen
 - > fusioneres med gnaver celle
 - > radiation hybrid
- > Små dele humant DNA i gnaver kromosom
 - kan findes ved at probe for *A/u* sekvenser (kun i humant DNA)
- Opløsning kan forøges ved øget bestråling
- Fx brugt til at finde STSs

5.9. Redegøre for diagnostisk markøranalyse, herunder intra- og extragene DNA markører samt betydningen af flankerede markører

SE OVEN OVER / TIDLIGERE

Generelt

Næsten alle genetisk bestemte sygdomme -> kan kobles til 1/flere DNA polymorfe markører

-> ikke nødvendigt med biokemisk defekt / proteinmarkør

Intra/extragene DNA markører

Markører hhv i og uden for gen.....probe for disse bruges til at påvise gen

Pas på rekombination ved extragene markører

Flankererede markører

Flankerer gen, man vil påvise

5.10. Beskrive betydningen af koblingsuligevægt, eksempelvis i HLA-regionen

Koblingsuligevægt

Ingen preferential association ml. sygdomsgen og en specifik allel ved koblet markør locus

-> 2 loci er i koblingsuligevægt

(er associeret inden for hver familie; IKKE mellem familier)

Koblingsuligevægt (association for alleler ved koblede loci)

Hvis kromosom haplotype og en markør allel findes oftere sammen end forventet (random)

I forhold til frekvens af alleler i befolkning

Fx Sygdom forekommer 0,01; markør alleler på 0,4 (og 0,6 for anden)

Forventes $0,4 \cdot 0,01 = 0,004$.

Hvis man finder = 0,009 -> koblingsuligevægt

Forekommer:

2 2-allel markører koblet til sygdomsgen

B = 1cM væk; A = 5cM væk

Ny mutation -> koblet til fx A1B2

-> efter nogle generationer ses sygdomsgen

90% op B2 kromosom

72% på A1 kromosom

pga crossovers

= stærkere koblingsuligevægt mellem B og sygdomsgen <-> A

-> forskel vil udviskes med tiden -> 50%

(hvis A/B alleler forekommer med 50% i befolk.)

-> koblingsligevægt med tid (-> indikerer hver gammel mutation er)

Funktion af afstand mellem loci

-> kan bruges til at finde rækkefølge af gener på kromosomer

-> opløsning ned til 0,1cM

Kan influeres af evolutionære kræfter (selektion, drift)

Fx Major Histocompatibility Complex (kromosom 6)

I koblingsuligevægt

Visse allel-kombinationer giver selektive fordele

(immunitet)

fx B8 og DR5 (IKKE korrekt eksempel)

SE 11.1.

5.11. Redegøre for forskelle og sammenhænge mellem kobling og association

Kobling

Refererer til indbyrdes positioner af loci på kromosomer

2 koblede loci videregives sammen indenfor en familie (kan variere mellem familier)

Association

Statistisk forhold mellem 2 træk (fænotype) (genetisk eller ikke) i almene befolkning

2 træk forekommer sammen for individ oftere <-> tilfælde

Ved koblingsuligevægt

-> kortlægning af gen

fx idiopatisk hæmokromatose

autosomt recessiv sygdom

78% af syge har A3 allel af HLA-A locus

kun 27% raske har denne allel

-> kortlægning

2 koblede loci kan udvise association

fx hvis mutationen er sket for nyligt (hæmokromatose)

fx hvis der er causalt forhold mellem bestemt allel og sygdom

(ikke nødvendigvis kobling)

fx ankylosing spondylitis

HLAB27 allel findes i 90% syge

Kun 4-10% raske

Test for allel bruges evt som diagnose

Fx

IDDM - HLA DR3/DR4

Narkolepsi - HLA DR2

Rheumatoid arthritis - HLA DR4

Myastenia gravis - HLA B8

Forskelle

Association = korrelation mellem fænotype og genotype

Kobling er rent genotypisk sammenhæng

Sammenhænge

Association kan være følge af kobling mellem bestemte allel og sygdomsallel

Behøver ikke være det (jvf HLA system)

6. Cytogenetik

6.1. Beskrive teknikken bag fremstillingen af kromosomer fra en perifer blodprøve

Fremstilling af kromosomer

Udtagning af blodprøve (3ml = nok) (alternativt fx hud (fibroblaster))

Dyrkning af celler (eller væv)

Inducerer deling vha vækstmedie + phytohaemagglutinin

-> T-lymfocytter -> mitose

2-3 dage for perifer lymfocyt (37C, sterilt)

Tilsætter colcemid (colchicin) -> stop i metafase

Høster cellerne

Lyserer celler med hypoton saltvandsopløsning; fixerer dem

Placerer celle-sediment på en plade (slide)

Farver med ønsket nukleær farvemethode

Fotograferer kromosomerne på pladen (og klipper dem ud) / mikroskop

Arrangerer 22 autosomer efter størrelse; Kønnskromosomer i højre (nederste)hjørne

Nr. 22 dog lidt længere end 21

6.2. Redegøre for menneskets normale karyotype, herunder de morfologiske karakteristika

Karyotype (se fig 6-1 s. 109 JORDE)

"antal, størrelse og form af et individs kromosomer"

Arrangeret fremvisning af kromosomer (som beskrevet ovenover)

Klassificeres videre efter position af centromeret (se fig 6-2 s. 109 JORDE)

Metacentrisk (1, 3, 16)

Centromer nær midten af kromosom (deles i 2 lige store dele)

Acrocentrisk (13, 14, 15, 21, 22, Y)

Centromer nær spidsen af kromosom (korte arme = satelitter -> rRNA)

Submetacentrisk (resten)

Centromer mellem spids og midten af kromosom

Andre morf. Karakteristika

Telomer = spids af kromosom

p (petite) = kort arm af kromosom

q = lang arm af kromosom

46,XX = kvindelig karyotype

46,XY = mandlig karyotype

fx 15q12 = lange arm af kromosom 15; region 1; band 2 (evt subband)

(SE table 3.1 s. 38 EMERY)

6.3. Definere kromatid, søsterkromatider, homologe kromosomer

Kromatid

Mitose (profasens start) starter når kromosomer bliver ensartet synlige i mikroskop

Streng -> kortere, tykkere

-> 2 tætliggende, ens halvdele

Enhver streng af DNA

Søsterkromatider

- I metafase har hver celle 2 kopier af hvert homologt kromosom
- 46 kromosomer; 92 søsterkromatider
- Hver kopi = søsterkromatid (identiske i sekvens)
- Forbundet ved centromer

Homologe kromosomer

- Mennesket har 23 par homologe kromosomer (uanset fase i cellecyklus)
- Har evt 2 søsterkromatider hver (mitose)
- Kun heterokromatiske masser kan ses i interfase
- I mitose kan kromatider ses (ses kun i denne kondenserede form)

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

Kromosomal båndfarvning

- Hjælper med at finde deletions, duplikationer, andre strukturelle abnormaliteter
- Og identificering af forsk. kromosomer (unik båndfarvning)

Q-bånd (Quinacrine banding)

- Først opfundne metode
- Kræver flourescens mikroskopi
- Quinacrin = flourophor (lyser op ved binding af A-T rige sekvenser)

G-bånd (Giemsa banding)

- Delvis fordøjelse af kromosomale proteiner af trypsin
- > Giemsa farvning tilsættes (-> lyse / mørke bånd)
- DNA-bindende farve
- Binder præferentielt A-T rige sekvenser

R-bånd (Reverse banding)

- Kræver varmebehandling (denaturering)
- Omvender normalt sort-hvidt bånd mønster på kromosomer (G-C sekvenser)
- Især brugbar ved farvning af distale ender af kromosomer

Andre

- C-banding (for konstitutiv heterokromatin, nær centromerer)
- Forbehandles med syre, dernæst base, dernæst G-farvning
- Især højt repetitivt DNA

NOR farvning (for Nucleolar Organisator Region)

- Satelitter, stilke af acrocentriske kromosomer

High-resolution banding

- Farvning af kromosomer i profase/prometafase
- (før maximal kondensation)
- Observerbare bånd -> 800 (andre metoder 300-450)
- Tager længere tid, mere krævende teknisk
- Inhiberer cellecyklus (fx methotrexat)
- > celler i mitose (fx vha folsyre)
- Colchicin tilsættes i bestemt tidsinterval

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

SE 5.8.

6.6. Angive og læse nomenklaturen for kromosom-båndstrukturen

SE FIG 6-3 S. 110 JORDE

Nomenklatur

Fx 14q32.3

Lange arm af Kromosom 14

Region 3, bånd 2, underbånd 3 (sub-band)

Nummereres fra centromer -> udad

6.7. Definere gamet og zygote

Gamet

Kønselle (sperm og ægceller)
(23 kromosomer)

Zygote

Ægcelle fertiliseret af spermatozo

1 celle, som under videre delinger -> menneske (10^{14} celler)

(46 kromosomer)

6.8. Definere mosaik og kimære

Mosaik

"Tilstedeværelse af mere end 1 forskellig cellelinie i kroppen, deriveret fra 1 zygote"
Jævnfør 1.7.

Kimære (se fig. 10-8 s. 217 JORDE)

"Individ med 2 forskellige cellelinier, deriveret fra 2 forskellige zygoter"

fx DZ tvillinger, der bytter hæmopoietiske celler i uterus

fx sjældent hvis 2 zygoter vokser sammen -> 1 foster

I DYREFORSØG:::::

"individ bestående af 2 populationer af celler med forskellig genotyper "

Dyreforsøg med fx mus

Blastocyst isoleres fra gravid mus (med markør, der identificerer type (strain) fx hvid)

Indre cellemasse isoleres -> ES celler dyrkes (Embryonale Stamceller)

ES celler kan modificeres

Introduktion af fremmede gener (-> transgen mus)

Ødelæggelse af funktion af normalt gen (-> knockout mus)

Modificerede ES celler -> injiceres ind i blastocyst-kavitet på anden blastocyst

(af anden type (strain) fx sort...med recessiv markør i forhold til anden)

-> implanteres i pseudogavid surrogat-mus

-> mus med 2 celle-populationer (nogle med gen.modifikation/ nogle uden)

= Kimære

Kan detekteres ved tilstedeværelse af 2 markører i mus (fx hvid med sort)

Krydsning af kimære -> heterozygot/normal -> homozygot/heterozygot/normal

Homozygot = knockout / transgen mus

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

Meiose I (se fig 4-27 s. 148 Geneser) (s. 41 EMERY)

Interfase I

Replikation af kromosomalt DNA finder sted (som mitose)

Profase I (meget kompliceret)

Leptotén

Kromosomer bliver synlige: lange, tynde tråde

Zygotén

Homologe kromosomer bindes til hinanden (og danner par)

Ligger sig tæt og nøjagtigt op ad hinanden

Denne parring = synapsis

(mand: X & Y ligger ende mod ende)

Synaptonemale kompleks (i spalte på ca. 100nm)

Betydning for genetisk rekombination

Centralt element, lateralt element, rekombinationsnodulus

Afslutning af fase markeres ved fuldt udviklet synapsedannelse

Pakytén

Kromosomer -> kortere, tykkere

Kerne synes kun at indeholde haploide kromosomantal (tætte)

Hvert kromosompar = bivalent

Langvarig (ofte flere døgn)

Rekombination finder sted her (under synapsedannelse)

Udveksling af gener/kromosomdele

Proces = cross-over

Via Chiasma-dannelse

Øger kombinationer af gener/egenskaber

Begyndende adskillelse -> markerer overgang til diploten

Diplotén

(4 kromatider = tetrade)

Adskillelse af kromosompar

Kromosomer består hver af 2 kromatider

Adskillelse er inkomplet:

Hænger sammen ved chiasma

(overkrydsningssted fra pakytén)

små, mellem, store kromosomer har

hhv 1,2,3 chiasmata (gennemsn.)

40 cross-overs i alt / gamet

Stadie er meget langt for kvinder (dictyoten stadiet)

Kan strække sig over 50 år

Diakinese

Adskillelse fortsætter

Chiasmata flytter sig mod ender af kromosomer (terminalisering)

Nucleolus og nucleolemma forsvinder

Metafase I

Bivalente kromosompar -> danner ækvatorialpladen

4 kromatider: 4 kinetokorer -> 2 kinetochorer

kinetochorer fra søsterkromatider smelter sammen

-> vender mod samme cellepol

(omvendt af mitose)

Anafase I

INGEN deling af centromerer

Hele kromosomer (2 søsterkromatider) -> bevæges mod modstående poler
Tilfældigt hvilket kromosom -> hvilken pol

I modsætning til mitose (23 paternelle; 23 maternelle nøjagtigt)
-> paternelle/maternelle kromosomantal = tilfældigt
(bidrager til genetisk variation)

Telofase I

Kerner gendannes med 23 kromosomer (2 søsterkromatider)
haploid
Cytokinese (forskel for sperm/oogonium(polarlegeme etc))

Meiose II

Interfase II

Kort, INGEN DNA syntese

Profase II

Ligner mitotisk profase (bortset fra nucleus fra haploidt antal kromosomer)
Kromosomer kondenseres, nucleolemma nedbrydes, tetradsapparat dannes

Metafase II

Kromosomer lines op på ækvatorialplan

Anafase II

Ligner mitosens
Centromerer splittes op
Enkelt kromatid - hver pol
Pga cross-over/chiasma dannelse -> søsterkromatider ikke
nødvendigvis identiske mere

Telofase II

Når kromosomer når modstående poler
Begynder at dekondensere
Nye nukleær membraner dannes omkring kromosomer
Cytokinese (igen forskel sædceller / Oogonier)

Spematogenese -> 4 spermatozoer

Oogenese -> 1 oogonium + 3 polarlegemer

Konsekvenser af non-disjunction

Aneuploidi

Celler der ikke har multiplum af 23 kromosomer
Normalt kun 1 kromosom afficeret

Monosomi

1 kopi af kromosom (i ellers diploid celle)
næsten altid inkompatible med overlevelse til fødsel

Trisomi

3 kopier af kromosom (i ellers diploid celle)
Overlever oftere (krop kan bedre klare overskud af genprodukt) (13, 18,

21)

Meiotisk non-disjunction (kan ske i både meiose I og II)

Ingen adskillelse af homologe kromosomer/ kromatider i et par
-> begge kromosomer/ kromatider går til samme pol
Forening med normal gamet -> trisomi / monosomi

Mand

Fx 47, XYY (100%);
45,X (80%);

(47, XXY) (ca. 50%)

Kvinde

Forekommer helt overvejende her (fleste aneuploidier)

(se tabel 3.4. s. 44 EMERY)

Idet meiose varer fra fostertilstand

-> eventuel ægløsning (50år)

Større risiko for strålepåvirkning

Hyppigere, jo ældre kvinden er

Kan ramme ethvert kromosom

Meiose I

Gamet indeholder begge homologe kromosomer

Mand

-> XY videre

Kvinder

-> XX videre (2 forskellige X'er)

Meiose II

Gamet indeholder 2 kopier af 1 homologt kromosom

Mand

-> YY videre

-> XX videre

Kvinder

-> XX (2 kopier af samme X)

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

SE 1.11.

Uniparental disomi (Se fig. 6.18 s. 108 EMERY)

Individ arver begge homologe kromosomer/ kromatider fra 1 forælder

Meiose I = uniparental heterodisomi

Meiose II = uniparental isodisomi

6.11. Angive hyppigheden af kromosomfejl blandt spontane aborter og nyfødte

Hyppighed af kromosomfejl

Spontane aborter (ca 20% af alle graviditeter)

50%

Nyfødte

0,5-1% (5% hvis kun dødsfødte betragtes)

Gameter

Spermatozoer

10%

Oocyter

25%

6.12. Redegøre for kromosomfejl som årsag til udviklingsanomali, herunder mikrodeletioner og mikroduplikationer

SE 6.14 & 6.16

Kromosomfejl

Skal være synlige mikroskopisk

Mikrodeletioner

Fundet ved kombination af høj-opløsnings prometafase banding & FISH

-> forklarer flere uforklarede syndromer

Tab af et par gener ved tætliggende loci (contiguous gene syndrome)

Mere almindelige end først troet

Fx ved Wilm's tumor; Prader-Willi og Angelman syndromer (se tidligere); DiGeorge & Shprintzen syndrom (se tabel 17.7 s. 254 EMERY)

Mikroduplikationer

Duplikationer af stykker af DNA

-> trisomi for de gener (mindre alvorligt end monosomi for gen)

Brud på kromosom

Følgende lidelser / syndromer viser stor hyppighed

-> fx ataxia telangiectasia; Bloom's syndrom; Fanconi's anæmi; Xeroderma pigmentosa

6.13. Beskrive nomenklaturen for den normale karyotype, og ved kromosomfejl SE 6.2 & 6.6.

Abnormalitet i karyotypen: kan ses i lysmikroskop

6.14. Beskrive strukturelle kromosomabnormiteter

Strukturelle kromosomabnormiteter

Balanceret

Ingen tab / tilførsel af kromosomalt materiale

Ubalanceret (farligst)

Tab / tilførsel af kromosomalt materiale

Grunde

Ved forkert line-up af homologe kromosomer under meiose I

Kromosom breakage under meiose / mitose (persisterer evt)

Fx pga clastogener (ion. Stråling, visse kemikalier)

Translokationer (overførsel af genetisk materiale fra 1 kromosom -> andet)

Reciprok translokation

Brud i hver af de 2 kromosomer -> segmenter udveksles

-> 2 nye derivat kromosomer

Kromosomantal forbliver 46 (normalt)

Samme størrelse udveksles -> kan kun opdages med Banding / FISH

1-10% risiko for unormalt afkom

Specifikke for bestemte familier

Dog er 11q og 22q hyppige

Ca. 5% risiko for unormalt afkom (for 11q;22q)

1/500 i befolkning

Segregation ved meiose

Derivatkromosomer -> kan ikke parres med homologt kromosom

-> pachyten quadrivalent (se fig 3.24 s.47 EMERY)

hver kromosom aligner med homologt materiale

2:2 segregation

se fig 3.25. s. 47 EMERY for forskellige muligheder

Pattern of segregation	Segregating chromosomes	Chromosome constitution
2:2		
Alternate	A+D B+C	Normal Balanced translocation
Adjacent-1 (non-homologous centromeres segregate together)	A+C or B+D	Unbalanced -> partial monosomy & partial trisomy
Adjacent-2 (homologous centromeres segregate together)	A+B or C+D	Unbalanced -> partial monosomi & partial trisomy

3:1 segregation

3 kromosomer -> 1 gamet ; 1 kromosom -> anden gamet

Pattern of segregation	Segregating chromosomes	Chromosome constitution
3:1		
3 chromosomes	A+B+C or A+B+D or A+C+D or B+C+D	Unbalanced -> trisomy
1 chromosome	A / B / C / D	Unbalanced -> monosomy

Robertsonian translokation

Speciel type reciprok translokation

Brud-punkterne er ved / tæt ved centromererne af 2 acrocentriske(13,14, 15, 21, 22)

-> fusion af lange arme (= centric fusion) (centromer smelter sammen)

-> tab af korte arme (uden betydning, kun gener til rRNA)

-> kromosom antal = 45

men funktionelt balanceret rearrangement (ingen tab / tilføjelse)

1/1000 (13q14q = hyppigst)

Segregation ved meiose (opførsel her er det interessante)

Fx 14q21q (se fig 3.26. s. 49 EMERY)

6 muligheder (2 normale (1 bærer), 1 trisomi 21, 3 dødelige)

10% risiko for Down's syndrom (kvindelig bærer)

1-3% ved mandlig bærer

fx 21q21q -> alle kromosomer = nullisome / disome for kromosom 21

-> tab af graviditet / Down's syndrom (nederen!)

Deletion (mikrodeletioner - se ↑)

Tab af del af kromosom

-> monosomi for det segment af kromosom

Stor deletion -> barn er dødt inden fødsel (> 2% -> død)

Terminal deletion

1 brud -> tab inklusiv kromosomspids

Interstitial deletion

2 brud -> materiale mellem brud går tabt

Cri-du-chat syndrom ("cry of the cat") (se fig 17.8 s. 253 EMERY)

46,XY,del[5p]

1/50.000 (som W-F ↓)

Navn beskriver barns karakteristiske skrig

Pga underudviklet larynx

Mental retardering (gennemsnitlig IQ = 35)

Mikrocephali, karakt. Ansigtsudtryk

Kan overleve til voksenliv (ualmindeligt)

Wolf-Hirschhorn syndrom (se fig 17.7 s. 253 EMERY) (fig 6.17 s. 127 JORDE)

46,XX,del[4p]

øjne langt fra hinanden

læbe-ganespalte etc

Insertion

Segment af 1 kromosom -> andet kromosom

Selv balanceret -> 50% risiko for at få ubalancerede gameter

(halv af deletion / insertion)

Inversioner (se fig 3.30 & 3.31 s. 50 & 51 EMERY)

2 bruds rearrangement involverende 1 kromosom

-> segment vendes om (inversion)

Balancerede rearrangementer (sjældent problemer;)

medmindre vigtigt gen = afbrudt (fx hæmofili A...afbrudt faktor VIII)

Pericentrisk inversion

Inversions-segmentet involverer centromer

Pericentrisk inversion af kromosom 9 ses som alm. polymorfism

Segregation i meiose

Gameter -> evt ubalancerede (10% risiko)

Hvis cross-over sker i inv.-segment i meiose I

Der ses loop-dannelse (-> homolog parring)

Cross-over i loop

1 med duplikation af distal ikke inv.-segment

deletion af anden ende

1 med omvendte arrangement af ↑

Lille inversion -> stor duplikation & deletion

-> dør inden fødsel

Stor inversion -> lille duplikation & deletion

-> større % for fødsel af abnormt spædbarn

Paracentrisk inversion

Inversions-segmentet involverer kun 1 arm

Segregation i meiose

Cross-over i inverteret segment

-> acentrisk / dicentrisk rekombinant kromosom

Acentriske (= kromosom fragment)

Kan ikke gå i mitose

Overlevelse -> fødsel

= ekstremt sjælden

Dicentriske

Ustabile i mitose

Sjælden overlevelse til fødsel

Ring kromosomer (fx 46,X,r[X]) (se fig 3.32 s. 52 EMERY)

Brud på hver arm af kromosom -> 2 "sticky" ends på central del
-> genforenes som ring

2 distale kromosom-fragmenter tabes
hvis autosom -> alvorlige følger

Ustabile i mitose

Oftes ses ring-kromosomer i nogle celler / andre monosome

Isokromosomer (se fig 6-22 JORDE)

Tab af 1 kromosomarm; duplikation af den anden

Centrosom deles transverselt <-> longitudinelt

6.15. Definere translokationsheterozygot (translokationsbærer) og risikoen ved befrugtning

Translokationsheterozygot

Bærer af balanceret translokation (reciprok / robertsonsk)

Rask -> risiko for syge børn (fraktion.....se ovenover)

Med ubalanceret translokation

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

Autosomale defekter

Down's syndrom (trisomi 21; 47, + 21)

Kliniske forhold (se fig 17.2, s. 251 EMERY)

Nyfødte: Hypotoni, søvnig, extra nuchal-hud
Craniofacialt: Brachycephali, epicanthus folder, fremstående tunge, små ører, opad-skridende palpebra-fissurer
Lemmer: 1 palmar-fure, lille midterste phalanx af 5. finger, stor afstand mellem 1 & 2 tå
Hjerte: ASD & VSD, fælles AV-kanal, patent ductus arteriosus
Andre: Anal atresi, duodenal atresi, Hirschprung's sygdom, kort statur (150cm), strabismus

Mental retardering (IQ 25-75...gennemsnit 45)

Mindsket levetid (pga hjerte-anomali)

Udvikler ofte Alzheimers senere i liv

Cytogenetiske forhold

95% trisomi

90% pga no-disjunction i maternel meiose I

4% robertsonian translokation

-> relativt høj gentagelsesrisiko

(hvis har balanceret form)

Gentagelsesrisiko (SE 6.17.)

Fx ~ 1/1000

Patau's syndrom (trisomi 13)

Kliniske forhold (se fig 6-9 s. 118 JORDE)

1/10.000

95% af samlet trisomi 13 & 18 tabes spontant i livmoder

oral-faciale spalter

Mikroftalmia (små, abnormt formede øjne)

Postaxial polydactyli

CNS malformation

-> mental retardering

90 % døde indenfor 1 år (sjældent over 2)

Edward's syndrom (trisomi 18)

Kliniske forhold (se fig 6-8 s. 117 JORDE)

1/6000

prænatal hæmmet vækst

Karakteristisk ansigtsudtryk

Bestemt hånd-abnormalitet (knyttet næve)

Små ører med udrullede helixer, lille mund, kort sternum, korte storetæer

90 % dør indefor 1 år

Triploidi (69, XXX; 69,XXY; 69,YYY)

Kliniske forhold

Rimelig almindelig blandt spontane aborter

Kun sjælden blandt nyfødte (1/10.000)

Kraftig hæmmet intrauterin vækst

Preservation af hoved, lille krop

Syndactyli (især 3. & 4. finger & 2. & 3. tå)

Fra moder overlever længst (fædres abortes midt i graviditet)

Kønskromosomale defekter

Klinefelter's syndrom (47, XXY)

Kliniske forhold (se fig 6-12 s. 121 JORDE)

1/1000 drengebørn

Typisk ved barn, der er

Klumset, milde indlæringsvanskeligheder (verbalt)

Voksne

Lidt højere end normen; lange lemmer

30% - udviser gynaecomastia

Infertile (azoospermia); bløde testes

Øget incidens af

Osteoporose, brystkræft

Behandling med testosteron = gavnlige (fra pubertet)

Cytogenetiske forhold

50 % fra moder (assoc. med alder↑) / fader
lille del udviser mosaicisme (46,XY / 47,XXY)

Turner's syndrom (45, X)

Kliniske forhold (se fig 6-11 s. 120 JORDE)

1/3000 levendefødte piger (5-10000 piger bogen)

Kan opdages gennem hele liv

Prænatalet (Ultralud)

Generaliseret ødem (hydrops)

Hævelse, især hals (nuchalt)

-> mange ser normale ud ved fødsel

evt lav bagerste hårlinie, øget bærel-vinkler ved albuer,

brystvorter langt fra hinanden, korte 4.

metacarpaler, coarctatio aortae (15%)

Normal intelligens

Største problemer

Kort statur (normal 145cm, uden GH)

Ovarie-fejl (-> primær amenorrhea, infertilitet)

Østrogen behandling bør tilbydes ved pubertet

Cytogenetiske forhold

Manglende Barr-legeme

Oftest 45, X (se tabel 17.8 s. 258 EMERY)

Evt 45,X / 46, XX

(non-disjunction I mitose; 47,XXX cellelinie -> død)

("anafase lag" = tab af kromosom;)

nucleolemmen gendannes inden kromosom -> kerne

47, XXX

1/1000 kvinder

Ingen fysiske abnormiteter, mild retardering (som ↓)

Høj incidens af mental retardering...

Jo flere X -> intelligens ↓ (passer godt med daglig observation)

Extra X - 95% fra maternel meiose (oftest meiose I)

Normal fertilitet -> børn med normal karyotype

47, XYY

1/1000 mænd (3% i ins. pga retardering, antisocial, kriminel opførsel)

Fleste dog normalt begavede (IQ 10-20 point under norm)

Ikke kriminelle

Evt følelsesmæssig umodenhed; impulsive

Statur - ofte over middel

Pga non-disjunction i paternel meiose 2 (evt postzygotisk begivenhed)

Fragile X syndrom

Kliniske forhold

1/2000 mænd

kvindelige carrier kan have ansigtsudtryk

Hyppigste nedarvede grund til mental retardering

Middel -> svær

- Mange -> autistiske træk / hyperaktive
- Langsom, hakkende, gentagende tale
- Ældre drenge / mænd har karakteristisk ansigtsudtryk (normalt)
- Høj pande, store ører, langt ansigt, prominent kæbe
(se fig 17.17 s. 259 EMERY)
- Macro-orchidism (store testes....efter pubertet)
- Svaghed i bindevæv
 - Hypermobile led
 - Strækmærker på huden (striae)
 - Prolaps af valva mitralis
- > kan evt tilbyde screening af befolkning
- Cytogenetiske forhold
 - Fragile X : navn efter udseende af X-kromosom
 - Ikke-farvende skrøbeligt sted nær telomer
 - Ved Xq27.3
 - Involverer begge kromatider (oftest)
 - Tilbøjelig til at knække her
 - FRAXA mutation (fragile X locus mutation)
 - Øget størrelse af 5'-utranslaterede region af
 - FMR-1 gen (Frag. X Mental Retard.)
 - 17 exons
 - cytoplasm. Protein
 - essentielt for udvikling af neuroner
 - Lang CGG trinukleotid repeat sekvens
 - Normal person
 - 10-50 repeats, nedarves stabilt
 - 50-200 repeats -> nedarves ustabil
 - = præmutation
 - mand (normal)-> datter
 - datter -> søn (ISÆR her)
 - repeats ↑
 - stor %
 - > 200 repeats = fuld mutation
 - også ustabil i mitose
 - > forsk. Størrelse, gel
 - præmutation kan detekteres via PCR
 - fuld mutation -> kun via Southern blot
- Fuld mutation
 - > undertrykker transkription af FMR-1
 - pga hypermethylering
 - > kliniske træk hos mænd
- FRAXE mutation også mulig (normal int / mild retardering)
- FRAXF

6.17. Redegøre for alderens betydning for forekomst af Down's syndrom

SE FIG 17.1. & TABEL 17.4. s. 250 EMERY

Stærk association mellem syndrom <-> fremskreden maternel alder (se 6.9. & 2.5.)
Ægceller ligger 50år og lumrer

6.18. Redegøre for indikationerne for kromosomanalyse

Indikationer for kromosomanalyse

Adskillige kongenitale abnormaliteter

Fastlæggelse af kromosomal diagnose

-> forhindrer videre evt ubehagelige undersøgelser

-> information om prognosen; detaljer om støttegrupper;

kontakt m. andre familie

-> letter ofte forældre

Faciliterer oplysning om gentagelsesrisiko for kommende søskende

Uforklarlig mental retardering

Kromosom abnormaliteter -> 1/3 af genetisk betinget mental retardering (50%)

Oftede andre abnormaliteter

Evt fragile X

Sexuel tvetydighed

Medicinsk nødsituation ved fødsel af sådant et barn

Forældrenes nervøsitet

Udelukkelse af kongenital adrenal hyperplasi

-> livstruende tab af salte

Manglende sexuel udvikling (senere i liv)

Forsinket pubertet, primær amenorrhea, mandling gynaecomastia

(evt Turner - 45,X ; Klinefelter - 47, XXY)

normal karyotype -> kan søge efter endokrine abnorm.

Infertilitet og gentagne tab af graviditet (3+)

Især ved azoospermia for manden (5% har 47,XXY)

Evt pga kromosomal translokation

Tab af graviditet (5% pga kromosomalt rearrangement -> ubalance i meiose)

Uforklarlig dødsfødsel (lav vækst, abnormalitet) / neonatal død

Baseret på hud, blod taget fra baby (før, hurtigt efter død)

(hud fibroblaster lever flere dage efter død)

Udgør 5% af dødsfødsler / neonatale dødsfald

Lidelser & kromosom breakage syndromer

Fx visse leukæmier, andre tumorer - fx retinoblastom + Wilm's tumor

Associeret med specifikke kromosomale abnormaliteter

-> diagnostik / prognose

Kliniske træk tydende på chromosome breakage

Photosensitivitet + kort statur

Alder af forældre (testes ved følgende alder)

Moder: 35 år

Fader: 50+ år

Cancer

7. Cancergenetik

7.1. Definere cancer

Cancer

- Ukontrolleret vækst af celler -> tumor
- Typisk monoklonal (opstået fra 1 celle)
- Ondartet tumor
 - Invaderer nært liggende væv
 - Metastaserer til fjernere-liggende del af kroppen
- Godartet tumor
 - Kan ikke invadere / metastasere
- Klassificeres efter vævstype, hvori de er opstået
 - Carcinom (epitel...hyppigste type)
 - Sarcom (bindevæv)
 - Lymfom (lymfatisk væv)
 - Gliom (glia-celler i CNS)
 - Leukæmi (hæmopoetiske organer)

7.2. Redegøre for genetiske og miljøbetingede faktorer betydning ved cancerudvikling

Genetiske faktorer

- Genetiske ændringer af cellens regulatoriske systemer = primær basis for carcinogenese
 - Bevis: Man kan inducere cancer i cellekulturer; fjerne cancer -> indsætte raskt gen
- Fleste genetiske begivenheder -> sker i løbet af liv i somatisk væv
 - Frekvens -> kan ændres af mutagener (carcinogener i miljøet)
- Cancer-disposition
 - Fx ved mutation i gamet-forgangsceller (ca. 10% af alt cancer)
 - > familier med høj incidens af specifik cancerform
 - pga alle celler har allerede 1 mutation
 - > større % for at rask gen skades i 1 celle

Miljøbetingede faktorer

- Frekvens & konsekvenser af mutationer påvirkes af miljømæssige faktorer (carcinog.)
 - Evt stoffer -> forøge vækst af gen.-ændrede celler (uden mut.)
- Kan bevises direkte via epidemiologiske studier (kan gentages i laboratorie)
 - Fx cigaretrøg -> lungekræft
 - Fx uran (minearbejdere) -> lungekræft; asbest -> lungekræft
- Sammenligning af epidemiologiske studier ml. Befolkninger med forskellig livsstil
 - Fx hyppig brystkræft i Nordeuropa/USA <-> sjælden i U-lande
 - Hvorfor er svært at bevise (evt genetisk)
 - Hvis befolkninger = genetisk ensartede -> gode resultater
 - Fx studier af migrant japanske-arbejdere
 - Sjælden colon-cancer i Japan
 - Hyppig colon cancer i USA (emigranter)
 - Fedtholdig kost?
 - Omvendt for mave-kræft
 - Fisk?

- > miljømæssige forhold kan gøre disponerende gener mindre/ mere penetrante
- > fleste cancerformer er samspil mellem miljø & gener (multifaktorielle) (90%)
 - enkelte er dog overvejende genetiske (10%)
 - har Major gene

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

Onkogener

Stammer fra proto-onkogener

Gener involveret i regulation af normal cellevekst

Growth factor

Growth factor receptor

Signal transduktion molekyler

Involveret i positive og neg. feedback loops

Nødvendige for proliferation /

differentiering

Kinase, GTPase (fx ras),

kontrol af cellecyklus

Nukleær transkriptionsfaktor

Mutation i proto-onkogen -> bliver evt onkogen

-> konstant aktivt produkt

-> ureguleret cellevekst og differentiering

Sådan en celle = transformeret

Dominant på cellulære niveau (modsatning til tumor-suppressor gener)

Kun 1 onkogen -> tumor progression

Gain-of-function mutation

Findes normalt i sporadiske tumorer (sjældent kønscelle)

Evt findes Gen amplifikation (danne flere kopier af onkogen....fx N-MYC....2p24....=TF)

Betegnes med 3 bogstavs forkortelser (efter associeret tumor)

Fx SE Tabel 11-2 s. 230 JORDE

Fx Kronisk myeloid leukæmi: abl (9q34)(signal transduktion; protein kinase)

-> bcr (22q11)

Burkitt's lymfom (c-myc; kromosom 8)

Tumor suppressor gener

Gener involveret i blokering af ukontrolleret celledeling

Ofte via deltagelse i regulering af cellecyklus

Evt også via signal transduktion, transkription, celle-celle interaktioner

Recessiv allel på celle-niveau (1 normal allel forhindrer tumor-dannelse)

Dominant på individ-niveau (heterozygote udvikler normalt sygdom)

Loss-of-function mutation -> manglende kontrol af cellevekst -> cancer

Findes ofte på kønsceller (nedarves)

-> øger hyppighed for 2. hit (se 7.5.)

fx RB1 (involveret i retinoblastom) (13q14) (se 7.4.)

pRB binder til E2F

transkriptionskompleks nødvendigt for -> S-fase

-> bremser celle-cyklus

fx se tabel 11-1 s. 227 JORDE

Apoptose regulerende gener (hvis fejl i celle -> apoptose)

Fx p53

DNA-repair gener

DNA replikation er assisteret af reparationsmekanisme

Hvis den er i stykker -> genomisk ustabilitet

Udbredte mutationer; kromosombrud; aneuploidi

Fx Xeroderma pigmentosum, Bloom syndrom, ataxia telangiectasia, Werner syndrom

Involverer øget incidens af forskellige cancerformer

Defekter i DNA repair

-> familiær brystkræft, arvelig non-polyposis colorectal cancer

7.4. Beskrive cancer med mendelsk arvegang (fx polyposis coli, retinoblastom, brystkræft)

Familiær Polyposis coli

1/8000 (1/20 Amerikanere -> colorectal cancer - 1/3 dør)

Autosomal dominant

Nedarves; 1/3 nye mutationer

Udgør 1% af colorectal cancer

Udvikler mange polypper i tyktarm (normalt over 100)

-> 90% udvikler colorectal cancer

APC gen (5q21) (andre gener også involveret)

Mutationer involveret i 85% af colorectal cancer

Normal allel = væk i kræftceller (loss of constitutional heterozygosity)

Retinoblastom (familiær)

1/20000 børn (hyppigste barndoms øjentumor) -> 40% familiære

SE 7.3.

Mindsket penetrans (se two-hit hypotese i 7.5.) (90% -> syge)

Arvet syg allel; blandt mange celler -> flere får 2. hit (ved familiær)

-> multifocale & bilateral retinoblastoma

Normal allel = væk i kræftceller (loss of constitutional heterozygosity)

Brystkræft (familiær)

1/8 livtidsrisiko for kvinder (5% fra nedarvede mutationer)

BRCA1(3%) & BRCA2 (2%) (= muterede gener)

BRCA1 -> også øget risiko for ovariecancer

100kb DNA -> 1863 aminosyrer (over 200 mutationer)

BRCA2 -> øget risiko for mandlig brystcancer

70kb -> 3418 aminosyrer (over 100 mutationer)

Normal allel = væk i kræftceller (loss of constitutional heterozygosity)

Interagerer med RAD51

Involveret i reparation af dobbeltstrengede DNA-brud

Vigtig for DNA reparation (mangel -> genomisk ustabilitet)

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

Two-hit hypotesen

Fremført af Knudson i 1971 efter epidemiologisk studie af retinoblastom

Familiær form

Nedarves til 50% af børn -> bilateral, multifokal retinoblastom

Sporadisk form

Videregives ikke -> kun 1 tumor (unilateral, unifokal, 1 øje)

2 mutationer = nødvendige for at danne et retinoblastom

1 mutation i RB1 gen

hvis i kønscelle -> videregives til alle børn

= konstitutionel mutation

-> stor sandsynlighed for 2. hit

(flere mio retinoblaster)

-> mange tumorer

Sporadisk

2 separate hits i samme retinoblast

= meget usandsynligt

-> 1 tumor

1 uspecificeret mutation / genetiske begivenheder i ændrede celle

Forklarer hvorfor kun få retinoblaster -> tumorer

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

Øget sister chromatid exchange (SCE)

Cross-over af genetisk materiale mellem 2 kromatider af 1 kromosom i mitose

Antal kan påvises ved forskelligt optag af forskellig farvning (inkl. BudR)

(BudR = 5-bromodeoxyuridin = thymidin analog)

Normalt 10 SCEs / celle

-> Øges ved kromosom ustabilitet (fx Bloom syndrom, xeroderma pig.)

-> Øges ved udsættelse for visse mutagener og carcinogener

-> vigtig in vitro test af kemiske stoffer for effekt ↑

7.7. Redegøre for tilstedeværelsen af karakteristiske kromosomtranslokationer ved visse cancerformer

Karakteristiske kromosomtranslokationer

Syge celler

Ofte variation i kromosom antal og struktur

Translokationer -> ofte rearrangement i eller nær proto-onkogener (ved cancer)

-> nye chimeriske gener

Eksempler

Kronisk myeloid leukæmi (se fig 13.2. s. 192 EMERY)

Abnormt kromosom 22 i blod / knoglemarvsceller (Philadelphia kromosom)

-> q -> translokeret til 9q

t(9;22)(q34;q11)

90% af patienter

abl onkogen -> bcr region

-> Chimerisk protein med ændret biokemisk funktion (øget aktivitet)

Burkitt's lymfom

Lymfom, involverende kæben (ses i afrikanske børn)

90% har translokation af *c-myc* (proto-onkogen)

8q -> 14 (evt 2 eller 22)

Regioner på 2, 14, 22

Indeholder gener for Ig heavy chains (kromosom 14)

-> 10+ gange overudtrykkelse af *c-myc*

-> Chimerisk protein med ændret proto-onkogen aktivitet

8. Klinisk Genetik

8.1. Angive relativ hyppighed af arvelige og genetisk betingede sygdomme

Multifaktorielle sygdomme

SE 10.6.

Monogene sygdomme

Autosomalt recessive

Sygdom	Incidens
Cystisk fibrose	1 / 3.000 (Europa)
Seglcelleanæmi	1 / 500 (Afrika)

Autosomalt dominante

Sygdom	Incidens
Huntingtons chorea	1 / 20.000 (Europa)
Neurofibromatose, TI	1 / 3.000
Marfan syndrom	1 / 10.000 (Europa)

X-bundet recessiv (kun mænd)

Sygdom	Incidens
Hæmofili A	1 / 5.000
Duchennes musk. dystrofi	1 / 3.500
Rød/Grøn farveblindhed	8 / 100 (Europa) 2 / 100 (Afrika)

Se evt tabel 7-1 s. 138 JORDE

8.2. Redegøre for stamtavler

SE FIG 6.1. s. 98 EMERY (evt. fig 4-5 s. 64 JORDE)

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

Forklaring & brugbarhed

Bayes' formel bruges til at beregne risici efter begivenheder, der vil ændre sandsynligheden for et givet udfald, er indtruffet (fx hvis potentiel bærer har 4 raske børn...mindre % for at hun er bærer)

Beregning (se s.294-300 EMERY for figurer og tabeller for eksempler)

Skriv skema op.....

Sandsynlighed	Carrier (for udfald)	Ikke Carrier (imod udfald)
Prior		
Conditional		

Joint		
Posterior (= risiko)		

8.4. Redegøre for familieanamnesens betydning for diagnostik af arvelige og genetisk betingede sygdomme

Familieanamnesens betydning

Grundig familieanamnese = essentiel for diagnosticering af sygdom

For at skelne mellem nedarvet sygdom <-> ny mutation

-> Oplyse risiko for afkom / familiemedlemmer

Via optegning af stamtavler

-> derefter kan DNA / kromosom prøver tages

Hvis ukendt sygdom

-> arvegang kan evt bestemmes

-> give risiko for videre afkom

FIND EVT SELV PÅ MERE!!!! SLÅ EVT OP (HVIS DU VIRKELIG GIDER)!!!

8.5. Angive mikrosymptomer ("minor symptoms")

Mikrosymptomer

Små tegn på, at en person er disponeret for en arvelig sygdom

Ofte så små at hverken egen person eller andre ser sammenhængen mellem symptomer og opståen af alvorlig defekt hos barn (meget lav expressivitet)

Lav expressivitet

Fx skæv finger, som tegn på klohånd

Fx indhak i øreflip, som tegn på døvhed

Fx lille hak i læben som tegn på disposition for læbe-/ganespalte

8.6. Angive formålet med genetisk rådgivning

Formål

Kommunikation og uddannelse som omhandler udvikling og / eller videreførelse af en arvelig lidelse

Give patient indblik og forståelse for

Diagnose og implikationer (prognose, evt behandling)

Arvegang og risiko for at udvikle/videregive denne

Valgmulighederne

Bør inkludere støttende elementer

(nedsætter angst, nervøsitet)

8.7. Redegøre for de elementer, der indgår i genetisk rådgivning

Diagnose

Få patientens historie (stamtavle)

Undersøgelse af patient

Iværksættelse af passende undersøgelser

Fx kromosom/molekylære studier

Henvendelse til specialister (fx ophthalmologer, neurologer)

Vurdering af risiko

Beregning af risiko & gentagelsesrisiko (fx via Bayes' formel)

Kommunikation

Informere forældre +forklare resultat

.....gode/negative ting

....langtidsudsigter

Diskussion af valgmuligheder

Detaljer om valgmuligheder

Teknikker, begrænsninger, risici med forskellige metoder

Fx AID, prænatal diagnose -> abort

Kontakt og støtte over længere tid

Opfølgende samtaler; brev med forklaring etc

Evt støttegrupper

8.8. Redegøre for "det isolerede tilfælde" af fx misdannelse eller syndrom

Isolerede tilfælde (Se EMERY s. 232-232)

Ikke syndromal,

Multifaktoriel

Empiriske risici er fundet for mange af disse

8.9. Definere "anticipation"

SE 1.11.

8.10. Angive obligate anlægsbærere ved X-bundne sygdomme

Obligate anlægsbærere ved X-bundne sygdomme

Døtre af syge fædre

(evt mødre med syge drengebørn) (egentlig samme situation; tåger!)

8.11. Definere empirisk risiko

Definition

Risikovurdering baseret på direkte observation af data

(baseret på observation og erfaring af stort antal familier)

Bruges til at vurdere gentagelsesrisiko ved multifaktorielle sygdomme

Gentagelsesrisiko for multifaktorielle sygdomme

Kan variere meget fra befolkning til befolkning

(modsatning til monogene)

8.12. Angive empirisk risiko for hyppige, arvelige sygdomme

SE 10.6. (for almene befolkning)

Gentagelsesrisiko for bror/søster (øges, hvis man har afficeret slægtning)

Se tabel 12-1 s. 242 & tabel 12-2 s. 246 JORDE

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

Gen

SE 6.1., 6.2. & 6.5.

Genprodukt (protein...)

Tag blodprøve / vævsprøve.....mål enzym/protein konc. <-> normal

Fænotype

Tag blod-/vævsprøve

Mål fænotype.....se fænotype (fx antistoffer mod ABO)

(hvis A -> blod klumper sammen med anti-A Ig)

SE ANDRE STEDER I NOTERNE

8.14. Redegøre for metoder til anlægsbærerdiagnostik

Anlægsbærerdiagnostik

Milde kliniske manifestationer

Ses især ved nogle X-bundne sygdomme

Men kun få sygdomme sammenlagt

Ses ofte kun ved grundig klinisk undersøgelse

Fx retinal mosaicism hos carriers (kvind.) af X-bundet okulær albinisme

Biokemiske abnormaliteter

Evt direkte reduceret enzym-niveau (fx Tay-Sachs)

Evt indirekte nedstrøms reduceret enzymniveau

fx DMD -> Creatin Kinase ↑ (øget membran permeab.)

En del carriers kan findes via biokemiske / hæmatologiske teknikker

(se tabel 19.1. s. 287 EMERY)

evt kan visse carriers ikke detekteres (fx hæmofili)

Kobling mellem sygdoms locus og polymorfisk markør (se fig 19.2. s. 289 EMERY)

Især bruges DNA polymorfiske markører (evt biokemiske, blodgruppe)

SE 3.10.

Præsymptomal diagnose af autosomal dominante lidelser (Med sen manifestation/ red. penetrans)

Klinisk undersøgelse, specialist undersøgelse, biokemisk undersøgelse, familie DNA studier

fx Huntingtons Chorea; Neurofibromatose Type I (og II); Myotonisk dystrofi

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

Forebyggelse af arveligesygdomme

Efter fastlæggelse af risiko for alvorlig genetisk lidelse

-> hjælper forældre efter deres ønsker, behov

Antikonception, Sterilisation

Hvis de beslutter sig for ikke at få børn (adoption kan evt overvejes)

Kunstig befrugtning (Heterolog insemination)

Hvis mand er bærer:

Sæd fra anden mand -> befrugter æg -> sættes ind

Hvis kvinde bærer X-bunden recessiv sygdom

Kunstig befrugtning -> drengefostre frasorteres

(omvendt hvis sygdom manifesteres kun hos kvinder)

Prænatal diagnostik

Tilbydes

Evt abort, hvis foster har sygdom

Teknikker under udvikling

Præimplantations genetisk diagnose (ved fjernelse af enkelt celle fra 8celle blastocyst)

Opdagelse af føtale celler i maternelt kredsløb

8.16. Beskrive indikationer for prænatal diagnostik

Indikationer for prænatal diagnostik

Øget maternel alder

Øget risiko for Down's syndrom (og andre trisomier)

Kromosomanalyse via invasiv prænatal diagnostik (se ↓)

Tilbydes til kvinder på ≥ 37 år (fleste steder) / Paternel > 50 år

Tidligere barn med kromosom abnormalitet

Oftest kun lidt forhøjet gentagelsesrisiko

Ved balanceret kromosomal translokation / pericentrisk inversion

1-20% forhøjet gentagelsesrisiko

Familiehistorie med kromosom abnormalitet

Øget risiko ved familiær kromosom rearrangement (test forældre først)

(nok ikke ved trisomi fra non-disjunction)

Familiehistorie med monogen lidelse

Diagnose findes for lang række lidelser

Familiehistorie med neuralrørsdefekt

Vurderes ud fra stamtavle og empirisk risiko

Familiehistorie med andre kongenitale strukturelle abnormaliteter

Vurderes ud fra empirisk risiko

Mange kan ses via ultralyd

Abnormaliteter identificeret under graviditet

Andre høje risikofaktorer

Konsangvinitet, dårlig obstetrisk fortid, visse maternelle lidelser

8.17. Beskrive amniocentese, chorion villus biopsi og ultralydsundersøgelse

Amniocentese (se fig 21.1. s. 304 EMERY)

Aspiration af ca. 20ml amnionvæske via abdominalvæggen

Under styring fra ultralyd

Udføres normalt i 16. uge (celler skal dyrkes i 14 dage efter)

Væske

Undersøgelse af neuralrørsdefekter (α -fetoprotein)

Celler

Undersøgelse af kromosomer, metaboliske lidelser, molekulære defekter

Ca. $\frac{1}{2}$ -1% risiko for abort

Abnormt resultat -> evt abort via induktion af fødsel (pga sent tidspunkt i graviditet)

Chorion villus biopsi (se fig 21.2. s. 304 EMERY)

Udføres normalt i 10.-12. uge

Transcervikal/ transabdominal aspiration af chorion villi

Under styring af ultralyd

Maternel decidua ska fjernes inden analyse

Celler

Fra trofoblast (fosteret)

Kromosomanalyse -> resultat inden for 24 timer

Ofte nok væv til direkte biokemisk assay/DNA analyse (monogen)

2-3% risiko for abort

Ultralydsundersøgelse

Meget brugbar til detektion af

Obstetriske indikationer (placering af placenta, multiple fostre)

Strukturelle abnormaliteter (fx polydactyli)

(uden kendte kromosomale, biokemiske, mol. defekter)

evt Down's syndrom (nuchal fortykkelse)

Non-invasiv; Ingen forhøjet risiko for abort

Kræver specialiseret dyrt udstyr, erfaren bruger

Tilbydes rutinemæssigt til gravide kvinder

8.18. Redegøre for metoder til behandling af arvelige sygdomme

Konventionelle behandlingsmetoder

Protein/enzym erstatning

Hvis lidelse skyldes mangel/abnormalitet af enzym/protein

-> erstatning af produkt kan evt være behandling

fx succesfuldt ved Hæmofili A (faktor VIII)

Ofte ikke muligt

Ikke nok enzym produceres

rekomb. DNA tek.-> kan ændre dette
opformering i vektor (fx i E.coli)

Enzym kan ikke gå rigtigt ind i celle (spec. sted)

Liposomer -> kan i teori virke

(praksis kun lidt held)

Ved modifikationer af enzym -> evt korrekt transport

Fx β -glucosidase ved Gaucher's sygdom

Medicinsk behandling

Fx visse farmaka -> [cholesterol] \downarrow ved familiær hypercholesterolæmi

Ellers at holde sig fra visse madvarer (fx FAVA bønner ved G6PD-def.)

Fjernelse af væv / Transplantation

Fx nyre-transplantation ved voksen polycystisk nyresygdom

Fjernelse af sygt væv (visse familiære kræft-former)

8.19. Redegøre for mulig anvendelse af genterapi

Grundlæggende tanke

Indsætning af normalt allel af det syge gen / korrektion af abnormt gen

Fx ved recessiv sygdom (kræver ofte kun 10% enzym for -> rask)

Ideelt -> permanent korrektion (rask patient)

Lovende for sygdomme, hvor tilførelse af rask genprodukt = tilstrækkelig

(uden at fjerne syge gen)

Somatisk celle terapi = fokus af forskning (gamet celle terapi betragtes som uetisk)

Ex vivo (in vitro)

Celler ekstraheres -> behandles in vitro -> sættes ind

In vivo

Celler behandles direkte i kroppen

Celletyper

Lette af få fat i; lang levetid; prolifererende celler

Fx knoglemarvceller (opfylder alle krav)

Svære at manipulere med & isolere fra knoglemarv

Forsøg med fibroblaster, muskelceller, endothelceller, hepatocytter,
Lymfocytter

Relativt kort levetid -> kræver gentagne behandlinger

Forskellige metoder

Virale vektorer

Retrovirus (familie med HIV, Eppstein-Barr)

RNA virus

Integreres i vært-celle DNA via kopi af eget RNA

Vha reverse transcriptase

-> DNA vil videregives til alle følgende generationer

Modificeres, så de bl.a. ikke kan replicere og inficere vært

Kan tage sekvenser på op til 8kb

-> sættes i packaging cell -> inkuberes med somatisk celle

Ulemper

Kan evt sættes ind i proto-onkogen -> kræft

Fx lymfoma i rhesus-aber

Kan kun inficere prolifererende celler (dvs ikke CNS)

Sygdomme

Fx Adenosin Deaminase deficiens (ADA)

Forsøg med minidystrofin (DMD)

Dystrofin = for stort

Adenovirus

Dobbeltstretet DNA virus

Kan inficere ikke-delende celler

Kan tage sekvenser på op til 30kb

Modificeres -> ikke i stand til at replicere sig

Integreres ikke i genom

-> ingen aktivering af proto-onkogen
eller anden forstyrrelse

Ulempe

Elimineres hurtigt fra nucleus (ik' integreret)

Skal reintroduceres

-> evt immunrespons

Sygdomme

Fx Cystisk Fibrose (CFTR) i forsøg

Via næsespray

Inflammation/ dårlig infektion

Non virale vektorer

Liposomer

Lipid-dobbeltlag omkring vandig vesikel

Kan indeholde store DNA-mængder

- Evt human artificial chromosomes
- Ulemper
 - Ineffektiv overførsel <-> virus
 - Midlertidig udtrykkelse
- Direkte injektion af DNA
- Receptor medieret endocytose
- Via kobling til protein

Sygdomme, der måske kan behandles med genterapi

- ADA deficiens (se ↑) -> lovende resultater
- Thalassamier; seglcelleanæmi
- Cystisk fibrose (se ↑)
- Muskulær dystrofi
- Familiære kræftformer
- Hjertekarsygdomme
- Hæmofili
- Phenylketonuri (PKU)
- Etc

8.20. Angive betydning og anvendelse af genetiske registre

Genetiske registre

- Register af familier/individer med risiko for at udvikle en alvorlig arvelig lidelse
 - Tilmelding er frivillig; fortrolighed må ikke krænkes (uden konsent)
 - 2 vejs-kontakt mellem genetik-afdeling <-> relevante familiemedlemmer

Sygdomme

- Især ved rimelig almindelige sygdomme
 - Med potentielt alvorlige effekter
 - Giver høj risiko til familiemedlemmer
 - Lidelser der kan behandles / forhindres
- Rigtig gode ved sygdomme med
 - Sen debut-alder
- Carriers med risiko for at få afficerede børn

Anvendelse

- Letter forskningen
- Lettere at regne risici ud
 - & evt finde ud af, om vis person er bærer
- Effektiv implementering af ny teknologi & behandling
- Koordinere prænatal / præsymptomatisk diagnostik / carrier diagnostik

8.21. Beskrive screening af population, risikogrupper og familier for arvelige og genetisk betingede sygdomme

Screening af population

- Tilbud om genetisk test til relevante individer i en defineret population

Formål

- Øge information om genetiske risici & reproduktion
- Forhindre / Mindske morbiditet pga genetisk sygdom

Kriterier

Sygdom

Relativt almindelig sygdom med potentielt alvorlige følger
Kan forhindres / symptomerne lettes
(tilbud om abort for uhelbredelig sygdom)

Test

Skal være præcis og pålidelig
Høj sensitivitet
Proportion af detekterede tilfælde
Falsk-negative
Høj specificitet
Hvor høj grad test kun finder afficerede ind.
Falsk positive

Programmet

Tilbydes lige; vidt udbredt
Moralt acceptabelt; Rimelige og acceptable omkostninger

Risikogrupper

Prænatal screening

SE 8.16.

Neonatal screening

Phenylketonuri

Galaktosæmi (SE EVT BIOKEMI)

Kongenital hypothyroidisme (SE EVT FYSIOLOGI)

Cystisk fibrose (europæisk oprindelse)

Seglcelleanæmi (afro-caribbeansk oprindelse)

Population carrier screening (autosomt recessive sygdomme)

Hæmoglobinopatier

Thalassaemia

Seglcelleanæmi

Cystisk fibrose

Populationer med hyppig forekomst af visse sygdomme

Fx Kyprioter (Kypern); Ashkenazi jøder; Amish

Familiescreening

Historie med kromosomale rearrangementer

Screening af kvinder med X-bundet stamtavle (fx DMD)

Heterozygot screening i risikofamilier (fx cystisk fibrose)

Præsymptomatisk screening (fx Huntingtons chorea, bryst & colonkræft)

8.22. Beskrive kombineret læbe-/ganespalte, isoleret ganespalte som multifaktorielle tilstande og som led i syndromer

Kombineret læbe-/ganespalte & isoleret ganespalte

1/1000 nyfødte

Rimelig let at reparere

Multifaktoriel sygdom (se disse....) (isoleret = forekommer som eneste symptom)

Relativt lav gentagelsesrisiko for søskende (1-5%) (højere for søstre)

Ses ofte som led i syndromer

Fx trisomi 13 (Patau syndrom); Wolf-Hirschhorn syndrom
(46,XX,del[4p])

8.23. Redegøre for gendefekter ved dystrophia musculorum progressiva af henholdsvis typen Duchenne og Becker

Duchennes Muskeldystrofi (DMD) (efter fransk neurolog Guillaume Duchenne i 1861)

1/3500 (hyppigste og alvorligste muskeldystrofi)

Kliniske træk

Debut fra 3-5 år

Langsom progressiv muskelsvaghed

-> mærkelig holdning

-> kan ikke løbe hurtigt

-> besvær med at rejse sig fra gulvet (skubber fra på lår)

pseudohypertrofi af lægmuskler (fedt, bindevæv)

evt mild/middel mental retardering (1/3 af drenge)

Skal bruge kørestol ca. Ved 11 år (små lårbasser)

-> død gennemsnitligt som 18 årig (cardio-respiratorisk svigt)

Genetik

Fitness = 0

Mutationsrate \cong 1/10.000 (en af højeste kendte hos mennesket)

Xp21

Gen: 2,3 Mb langt DNA (største kendte -> forklarer mutationsrate)

-> 14kb transkriberes (79 exons)

i muskel (og hjerne -> retardering)

Mutationer

Deletioner (2/3) (få duplikationer)

Forskellig størrelse & position

Hot-spots findes dog

Maternel meiose -> unequal cross-over

Sygdommens grad af alvorlighed

-> korrelerer ikke med del.
størrelse

DMD - ødelægger reading frame

BMD - IKKE ændret reading frame

Stop-codons, frameshift mut, alt splice, promoter mut.

Dystrofin (se fig 18.10 s. 282 EMERY)

427kDa protein

linker intracell. Aktin -> extracell. laminin

Carrier-detektion

DNA-analyse (før i tiden via Kreatin-kinase assay)

Direkte mutation/deletion analyse

Polymorfe intragene markører

Behandling

Ingen effektiv

Gen terapi ? (se denne...minidystrofin)

Beckers muskeldystrofi (BMD)

1/20000

Kliniske træk

Ligner \uparrow ; MEN meget mildere

Debut ca 11 år

Mange patienter er ambulante godt ind i voksenlivet
Kun lidt mindsket levetid
Genetik & behandling
SE ↑

8.24. Redegøre for ætiologi, symptomer, diagnose, anlægsbærer- og prænataldiagnostik, behandling og forebyggelse af fenyلكetonuri (PKU), Cystisk fibrose, Neurofibromatose og Chorea Huntington

Fenyلكetonuri (PKU) (se evt BIOKEMI)

Ætiologi (årsagsforhold)

- Defekt i phenylalanin hydroxylase enzym (autosomal recessiv) (12q)
- Over 70 forsk. mutationer
- > akkumulation af phenylalanin substrater
- > ophobning af phenylpyruvat etc
- > udskilles via urin
- > blokerer tyrosin metabolismen (-> melanin)

Symptomer

- Kraftigt mentalt retarderet (hvis ikke behandlet hurtigt)
- Toxisk for CNS
- Oftre kramper / epilepsi
- Eksem
- Oftre blå øjne, lyst hår (pga melanin-mangel)

Diagnose

- 1/10.000 (Europæisk oprindelse)
- Screening for phenylalanin, phenylpyruvat i urin
- [Phenylalanin] i blod

Anlægsbærer- og prænataldiagnostik (= forebyggelse)

SE DISSE ↑

Behandling

- Fjernelse af Phenylalanin fra kosten -> effektiv behandling
- Ikke 100% fjernelse (er essentiel aminosyre)
- Muligt mål for genterapi

Cystisk fibrose

Ætiologi (autosomal recessiv)

- Mutation i CFTR gen (CF Transmembran Conductance Regulator)
- 7q31; 250kb; 27 exons
- 1 oprindelig mutation -> skyld i mange tilfælde
- koblingsulige vægt med loci
- 84% assoc. Med bestemt haplotype
- 88% i DK -> 3 bp deletion i 508. position (- Phe)
- dog over 800 mutationer fundet
- > viskøst sekret -> blokerer luftveje/ducti

Symptomer

Lunger

- Kronisk lungesygdom (pga recurrent infektion..tykt slim)
- > fibrotiske ændringer
- > sekundært hjertesvigt

(= cor pulmonale)

Pancreas (85%)

Reduceret enzym-output

-> malabsorption (øget fedtindhold i fæces)

Pga blokerede ducti (pga tykt sekret)

Andre problemer

Nasale polypper; rectal prolaps; cirrhose; diabetes mellitus

Meconium ileus (tilstoppes tyndtarm pga fortykket meco.)

Næsten alle mænd = sterile (pga manglende vas deferens)

Diagnose

1/3000 afficeret

Direkte mutation/ koblingsanalyse via intragene polymorfiske markører

[chlorid] i sved forhøjet -> testes

Anlægsbærer- og prænataldiagnostik (og forebyggelse)

Multiplex PCR teknik -> kan reducere carrier risk fra 1/22 -> 1/140

Se screening/ prænatal ↑ (chorion villus / kromosom)

Tilbydes til familiemedlemmer af sygt individ

Behandling

Antibiotika & fysioterapi -> har forlænget levetid: 5 år -> 30 år

Mulig kandidat til genterapi (SE ↑)

Neurofibromatose (Type I)

Ætiologi

Mutation i NF1 gen (autosomal dominant arvegang)

17q11.2.; 350kb DNA; 59 exons -> ca. 12kb RNA

Meget høj mutationsrate: 1/10.000

Over 100 forskellige slags

Store deletioner -> ofte kraftig sygdom

Neurofibromin (NF1 gen produkt)

Fungerer som tumor-supressor

Ligner GTPase Aktiverende Protein (signal transduktion)

Agerer med RAS proto-onkogen produkt

(p53 også involveret i neurofibromatose)

Symptomer

Ca. 100% penetrans ved 5 år; MEGET variabel expressivitet

Café-au-lait spots

Små pigmenterede hud-læsioner

Ses først i barndom -> vokser i størrelse & antal

Neurofibromata

Små, bløde, kødfyldte vækster

Godartet tumorer

Sen barndom/voksenliv -> øget antal

Axil-fregner

Makrocephali

Let hæmmet udvikling

Lisch noduli (små pigment. Harmartomata i iris - se fig 18.5. s. 272 EM)

Fleste har normalt sundt liv

Få får epilepsi, CNS tumor, scoliose

Diagnose

1/3000 (ca. 50% nye mutationer)

1 sæt kriterier er udviklet (2 skal være til stede)

6 eller flere Café-au-lait spots over 5/15 mm i diameter
(hvh prepub/postpub)

Axil-fregner / lyske

2 eller flere neurofibromata

2 eller flere Lisch noduli

Opticus gliom

Distinktive knogle-læsioner

1. grads slægtning med Neurofibromatose

Anlægsbærer- og prænataldiagnostik (Forebyggelse)

SE ↑

Præsymptomatisk / prænatal diagnose via

Direkte mutation / koblingsanalyse (kun få gør dog dette)

Behandling

Ingen; information, opfølgning

Chorea Huntington (fra Dr George Huntington...beskrevet i 1872)

Ætiologi (autosomal dominant;)

Sen manifestation; ~100% penetrans

Ofte anticipation (især hvis nedarvet fra fader...pga meiotisk
ustabilitet)

HD gen (4p16.3)

Indeholder CAG repeat

Denne expanderes -> sygdom

< 26 repeats = normale

27-35 repeats = ingen sygdom;

ustabil -> yderligere repeats

36-39 repeats = sen manifestation

/ non-penetrans

40+ repeats = sygdom (evt sen manifestation)

repeats ↑ -> debutalder ↓

Mutationsrate: 1/ 1.000.000 (en af laveste kendte)

Huntingtin

350kDa

Findes i mange CNS celler

Evt involveret i apoptose

Symptomer

Langsom progressiv bevægelses-lidelse

Samtidig hæmmelse af intellektuelle funktioner

-> psykiske lidelser / demens

fx aggression, alkoholisme,

paranoia

Normal debutalder = ca. 40 år

-> varer ca. 15 år

Chorea

Små involuntære bevægelser

Fx grimasser, twitching i ansigt & lemmer

Fx folde arme/ krydse ben

-> dårlig gang, sløret tale

Diagnose

1/15-20.000 (Lake Maracaibo i Venezuela = hyppigere)

Direkte mutation / præsymptomatisk diagnostik mulig

Anlægsbærer- og prænataldiagnostik

SE ↑

Behandling

Evt caspase (kan fjerne toxisk produkt)

Evt injektion af føtale stamceller -> hjernen (nucleus caudatus/ putamen)

9. Populationsgenetik

9.1. Beregne genfrekvenser, geno- og fænotypefrekvenser

Se fig 7.1. s. 113 EMERY

Genfrekvenser

Giver lidt sig selv...antal af pågældende allel divideret med samlet antal gener

Genotypefrekvenser

Beregnes ud fra udsnit af befolkning (hvis alleler er codominante)

Fx 2 Allel MN blodgruppe (-> 3 genotyper: MM,MN,NN = 3 fænotyper (codominante))

Genotypefrekvens (MM) = antal MM divideret med samlet antal

Hvis homozygot ikke kan skelnes fra heterozygot

Bruges Punnet-square -> udregning (se fig 7.1.)

Og Hardy-Weinberg princippet (se 9.3.)

Fænotypefrekvenser

Udregnes fra forskellige fænotyper (selv målmænd kan gøre dette)

Bestemmelse af carrier-frekvenser ved kendt incidens (gælder kun ved HW ligevægt)

Autosomal recessiv

$1/10.000$

$q^2 = 1/10.000 \rightarrow q = 1/100$

$p + q = 1 \rightarrow p = 99/100$

Carrier frekvens = $2pq = 1/50$

9.2. Redegøre for Hardy-Weinberg ligevægt, herunder effekten af mutation, immigration (indvandrere) og emigration

Hardy-Weinberg ligevægt

Ideel befolkning (stor), frit/tilfældigt partnervalg (panmixia), ingen selektion, ingen nye mutationer, ingen migration

-> opretholdelse af allel-frekvenser

Befolkning, som overholder Hardy-Weinberg loven = i Hardy-Weinberg ligevægt

Kun sand for nogle blodgrupper, enzym varianter

Forstyrrende faktorer (Hvor ligevægten ikke gælder)

Ikke-tilfældig parring

Assortiv parring

Tendens for mennesker at vælge partner med samme træk som dem selv

-> øget homozygot frekvens (lidt)

Konsangvinitet

Ægteskab mellem blodslægtninge med 1 fælles forfader (ikke fjernere end en tip-tip-oldefar)

-> øget homozygoti; mindsket heterozygoti

Mutation

Hvis locus har høj mutationsrate -> øget proportion af mutant-alleler

Balanceres ofte af mindsket fitness for mutanter

Selektion

Fx for mutanter med reduceret fitness -> negativ selektion
(evt balanceret med nye mutationer)

Heterozygotfordel - SE 9.9.

Lille populationsstørrelse

SE Genetik drift - 9.11.

Migration

Immigration

Introduktion af nye alleler -> ændret allel frekvens i befolkning

Langsom diffusion af alleler over race/geografiske grænser

= Gen flow

se fx fig 7.4. s.116 EMERY

Emigration

Samme effekt (evt modsat fx kvækere)

(i hvert fald evt ændret allel-frekvens)

9.3. Definere Hardy-Weinberg loven

Hardy-Weinberg loven

Relative proportioner af forskellige genotyper forbliver konstant fra 1 generation -> næste

Frekvens af AA, Aa, aa genotyper = hhv.: p^2 , $2pq$, q^2

SE fig 7.1. og 7.2. hhv. s. 113 & 114 EMERY (proportioner = konstante)

9.4. Beskrive genetisk polymorfi

Polymorfi

"Tilstedeværelsen af 2 eller flere genetisk bestemte former i en population i så høje frekvenser, at den sjældneste ikke kunne opretholdes ved nye mutationer alene"

Polymorfisk locus

Mindst 2 alleler

Hver med frekvens på mindst 1% (under 1% = sjældne varianter)

Human polymorfi

Mindst 30% af strukturelle gen loci = polymorfiske (enzym & protein forskellighed)

Enzymer med forsk. Polymorfiske elektroforetiske egenskaber = isozymer

Balanceret polymorfi

2/flere former vedligeholdes ved selektive fordele for heterozygot

og reduceret fitness for homozygot (se 9.9.)

Midlertidig polymorfi

Hvis selektiv fordel ikke findes mere (fx ved udryddelse af malaria)

-> gradvis udryddelse af allel

9.5. Beskrive metoder til påvisning af polymorfier

Metoder til påvisning af polymorfier

Enzymer / proteiner

På grundlag af forskellig elektroforetisk mobilitet

Efter denaturering med SDS

Kan kun påvise polymorfi med forskellige ladninger

Påvisning med antistoffer

Fx til blodgrupper (fx ABO = forsk. kulhydrat-enheder)

Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)

Ved skæring med restriktionsenzym

-> forskellig længde restriktionsfragmenter hos forskellige folk
opdages ved forskellig mobilitet på gel elektroforese

hvis polymorfi findes i sekvens for RE skæring

Nedarves Mendelsk codominant

SE EVT CELLEBIOLOGI

Hypervariable tandem repeat DNA length polymorphism

VNTRs (Variable Number Tandem Repeats)

Kraftigt polymorfe (Mendelsk codominant nedarvning)

Kan påvises ved alle restriktionsenzym (fordel <-> RFLP)

(hvis ikke klipper i repeat-sekvens)

Minisatelitter

(se 3.3.)

Mikrosatelitter

50.000-100.000 blocks af CA:GT -repeats

Antal repeat = kraftigt polymorft (Mendelsk codominant)

Findes også tri, tetra-repeats

SNPs (Single Nucleotide Polymorphism)

1bp Variationer - forekommer ca. hver 1/1000bp

-> over 10^6 SNPs i genom (nok)

Diallel

Kan bruges til koblingsanalyse af 1 gen sygdomme

Associationsstudier

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

Blodtype-polymorfier

ABO-systemet

Rhesus-systemet

MN-systemet

Xg-systemet

Enzym polymorfier

Polymorfi i superoxid dismutase

-> associeret med diabetisk nefropati hos NIDDM patienter

(Nomiya T et al, 2003)

Protein polymorfier

Mutation kan ændre elektroforetisk mobilitet (se ↑)

Fx sejlcelleanæmi (Glu -> Val) -> ændring af mobilitet i β -globin kæde

SE fig 3-11 s. 42 JORDE

Brugt til 100eder af protein aminosyre variationer

Fx polymorfi i gen for angiotensinogen

-> associeret med forhøjet risiko hypertension etc

RFLPs

DNA fra vævsprøve (ofte blod)

-> fordøjes med RE

-> Køres på gel -> adskiller fragmenterne (> 1mio)

-> denatureres -> Southern blot

probe for bestemt sted (kan se længdeforskel = forsk alleler)

fx seglcelleanæmi

GAG -> GTG (Glu -> Val)

MstII (RE) genkender CCTNAGG (N = enhver nukleotid)

Normal -> 200bp & 1100bp fragment

Syg -> 1300bp fragment (idet RE site er forsvundet)

Brugt til at finde mange sygdomsgener

(fx cystisk fibrose, Huntingtons sygdom, neurofibromatose type I)

9.7. Redegøre for den teoretiske og praktiske anvendelse af genetiske polymorfier

SE 9.5., 9.6.

For enkelte metoder

Anvendelse

Specielt værdifuld i positionelle kloningstudier

Finde frem til gen, når position er kendt

Præsymptomatisk diagnose (gen tracking) (stort antal sygdomme)

Prænatal diagnose (stort antal sygdomme)

Carrier detektion (stort antal sygdomme)

Koblinganalyse

Associationsstudier

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

Autosomal recessiv

SE 9.9.

Sen manifestation

Reducere naturlig selektion mod sygdom (fx Huntingtons chorea)

Autosomal dominant

Hvis Fitness (reproduktiv, biologisk = genetisk) ↓ -> selektion mod sygdom

->gradvis udryddelse (modvejes af nye mutationer)

X-bundne gener

Som før??? (Kvinder viderefører -> mænd dør)

TÆNK SELV / SPØRG EVT LÆRER

9.9. Angive heterozygotfordel (positiv selektion af heterozygote)

Ses ved nogle autosomalt recessive sygdomme

Heterozygote udviser let øget fitness <-> normale homozygote

= heterozygotfordel

fx Seglcelleanæmi (og thalassamier)

Homozygote syge har kraftig anæmi, dårligt helbred

Heterozygote er relativt immune mod infektion af *Plasmodium falciparum*

- Invasion af malaria -> erythrocyt -> seglformet -> destrueres
- I områder med endemisk malaria (fx Vest-Central Afrika)
 - > heterozygote har biologisk fordel
 - > proportion heterozygote øges <-> homozygote syge & raske
 - > (ødelæggelse af Hardy-Weinberg ligevægt)
- > Ved udryddelse af malaria / flytning til område uden malaria
 - > langsom selektion mod seglcelle-allel
- fx Cystisk Fibrose (↓ mekanismer = spekulative)
 - Heterozygot fordel mod mave-tarm infektioner (fx cholera, dysenteri)
 - Kan forvente selektion mod (↑ ikke hyppige mere)
 - Mutant allel transmitteres oftere under meiose (over 50%)

9.10. Beskrive genetiske populationsforskelle

Høj mutationsrate

- > opretholde sygdom (se 2.)

Lille population

- Flere sjældne autosomt recessive sygdomme har rel. Høj incidens i visse populationer
- Pga Founder effekt (se 9.13.) + social, religiøs eller geografisk isolation
- Evt genetic drift (se 9.11.)

Stor population

- Alvorlig autosomal recessiv sygdom -> reduceret fitness + høj incidens
- PGA høj mutationsrate / heterozygotfordel (se 9.9.)

9.11. Definere genetisk drift

Genetisk drift (se fig 7.3. s. 115 EMERY)

- Tilfældige statiske udsving i lille population -> én allel kan transmitteres oftere <-> anden
- > forstyrrer Hardy-Weinberg ligevægt
- = Genetisk drift

Udryddelse -> hvis en allel udryddes helt

Fixation -> Hvis en allel er eneste tilbage

Genfrekvens kan variere betragteligt fra 1 generation -> næste (lille population)

9.12. Definere "fitness"

Biologisk fitness

- Antal afkom, der når reproduktionsdygtig alder (som fraktion)
- 0= ingen; 1 = alle

9.13. Definere "founder effekt"

Founder effekt

- Bestemte genetiske sygdomme = relativt hyppige i vis befolkning
- Idet befolkning stammer fra relativt lille antal forfædre (=founder)
- , hvor 1 havde bestemt sygdom
- Ses især ved populations-flaskehalse (få -> mange)
- Genetisk drift kan også spille ind i lille befolkning

Fx Amish i Pennsylvania
Grundlagt af ca. 50 par
Ellis-van Creveld syndrom
Mindsket højde
Polydactyli
Medfødt hjertefejl

9.14. Redegøre for forhold, der kan medføre ændringer i befolkningens genpulje og sygdomsgener

Genetic drift - se 9.11.

Heterozygot fordel - se. 9.9.

Lille / Stor befolkning - se 9.10.

SE 9.2. (forstyrrende effekter)

9.15. Beskrive valggifte, indgifte og incest, sygdomsrisiko ved konsangvinitet

Valggifte

SLÅ OP / SPØRG LÆRER

Indgifte

SLÅ OP / SPØRG LÆRER

Incest (se tabel 16.4. s. 246 EMERY)

Forhold mellem 1. grads slægtninge (bror/søster eller forælder/barn)

Ægteskab herimellem = forbudt

Associeret med meget høj risiko for abnormalitet i afkom

Mindre end 50% afkom = helt normale

Konsangvinitet

"Forhold mellem blodslægtninge med en fælles forfader (ikke fjernere end tip-tip-oldefar)"

Vidt udbredt i mange egne af verden (se tabel 16.3. s. 245 EMERY)

Ulempe overgået af fordele ved sociale fordele (mener de)

Øget incidens for kongenitale misdannelser & fejl som viser sig senere i livet

ca 2,5 gange større incidens <-> ikke beslægtede forældre

pga homozygositet for autosomale recessive lidelser

(også let øget incidens af multifaktorielle lidelser)

Hver person har 1-2 skadelige recessive gener (hvis parret -> homozygot = sygdom)

Udover andre skadelige mutationer (barn dør før fødsel)

10. Multifaktoriel Arv

Syndrom

“Række anomalier forårsaget af den samme genetiske defekt”

10.1. Skitsere fordelingen af fænotyper ved multifaktoriel og monogen arv (såvel kvantitative som kvalitative egenskaber)

Kvantitativ: SE fig 12-1 s. 241 JORDE & SE fig. 12-4 s. 246 JORDE (1 hovedgen, andre små fakt.)

Fx blodtryk, højde (målt på kontinuær numerisk skala)

Kvalitativ: se fig. 8.3. s. 129 EMERY

Fx hårfarve

10.2. Redegøre for multifaktoriel arvegang og “tærskelmodellen” herfor

Tærskelmodellen (se fig 8.3. s.129 EMERY) (teori, ikke fuldt bevist, men beskriver fænomener godt)

Visse sygdomme følger ikke normalfordeling (diskontinuær fænotype)

-> enten er individ afficeret / ellers ikke

(Andre multifaktorielle sygdomme har dog glidende overgang)

Forklares ved Tærskelmodellen

Alle faktorer (gen, miljø) -> adderes -> betragtes som samlet enhed = liability (tilbøjelighed)

Disse er normalfordelt i en befolkning

Lav ende: få disponerende faktorer (gen, miljø)

Høj ende: omvendt ↑

Ikke muligt at bestemme for enkelt individ

Abnormal fænotype ses kun over en vis tærskel (under denne = rask)

Fx pylorisk stenose, infantil autisme, læbe & ganespalte, hypertension, hjertesygdom, diabetes, visse cancerformer

Recurrence risk (Gentagelsesrisiko)

Antal gener, forældres alleler, miljøfaktorer kendes ikke

-> vurderes ud fra empiriske risici

For søskende (højere risiko....se fig 8.3.)

For ikke-søskende

Kan være meget forskellig blandt forskellige befolkninger

Kriterier til at definere multifaktoriel arv

Gentagelsesrisiko ↑ -> hvis mere end 1 familiemedlem er afficeret (flere risikofaktorer)

Gentagelsesrisiko ↑ -> proband udtrykker sygdom voldsomt (ligger i høj ende af kurve)

Gentagelsesrisiko ↑ -> proband tilhører mindre afficeret køn (indikerer at være høj ende)

Gentagelsesrisiko ↓↓ -> jo fjernere slægtning, man er (færre risikofaktorer tilstede) (fælles)

Risiko for at udvikle sygdom for børn og søskende af proband = \sqrt{f} (når prævalens = f)

10.3. Beskrive den additive model

Som beskrevet ↑

Forskellige faktorer adderes -> øget liability -> evt sygdom

10.4. Angive forskel på polygen og multifaktoriel arv

Polygen arv (fx højde....se 10.1.)

Nedarvning og udtrykkelse af fænotype bestemmes af mange gener på forskellige loci
Hver har lille additiv effekt

Multifaktoriel arv

Når miljømæssige faktorer også spiller ind

10.5. Beskrive heritabilitet

Heritabilitet

Bestemmelse af den proportion af den totale fænotypiske varians (variation i egenskab), der kan tilskrives additive genetiske faktorer

Udtrykkes som brøk/procentdel (symbol ofte = h^2)

Indikerer relative vigtighed af genetiske faktorer i kausationen ($h^2 \uparrow$ -> vigtighed \uparrow)

Bestemmes ud fra slægtnings grad af sammenlignelighed / MZ & DZ tvillinger

Godt hvis miljø er forskelligt (fjerner effekt af disse faktorer)
(mellem tvillinger i samme par)

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

Sygdom / Egenskab	Frekvens %	Heritabilitet
Skizofreni	1	85
Astma	4	80
Læbe +/- ganespalte	0,1	76
Pylorisk stenose	0,3	75
Klumpfod	0,1	68
Koronar art. Sygdom	3	65
Hypertension (essentiell)	5	62
Anencephali & spina bifida	0,3	60
Mavesår	4	37
Medfødt hjertesygdom	0,5	35
Højde	-	100
IQ	-	50

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

Insulin-Dependent Diabetes mellitus (IDDM)

Afficerer 0,4% af befolkning

Mange med potentielt alvorlige renale, retinale, vaskulære komplikationer

Gentagelsesrisiko for søskende = 6%

Concordance rates: MZ-50%; DZ-12%

Tyder på multifaktoriel ætiologi

Miljø

Kost, viral udsættelse i barndom, visse farmaka

Interaktion mellem infektion & abnormt genetisk programmeret immunforsvar

-> irreversibel destruktion af pancreas' β -celler (af eget immunforsvar)

IDDM1 (hovedlocus)

Stærk association med HLA (B8 & B15 antigener) allel DR3 & DR4

Kromosom 6p21 (klasse II alleler)

95% afficerede har DR3 / Og eller DR4; 50% i almene befolkning (caucasian)

= koblingsuligevægt

IDDM2

Insulin-gen (11p15)

Variation i antal tandem-repeats i upstream-sekvens

Mange repeats -> stor udtrykkelse i føtal thymus

-> mindre % for autoimmunt angreb herpå

+ andre loci (op til 20)

Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM)

> 90% af DM tilfælde

Resterende insulin-produktion; insulin resistans

Kan ofte behandles med kostændringer / orale farmaka

Heritabilitet = 90-100%

Fedme spiller ind (øger insulin-resistans)

Gentagelsesrisiko for søskende = 10-15%

Skizofreni

Karakteriseres ved

vrangforestillinger, hallucinationer, tilbagetrækning fra virkelighed, bizar og upassende opførsel (Geneser???)

Gentagelsesrisiko for søskende: 10%

Tvillinge & adoptionsstudier -> antyder genetiske faktor (47% MZ; 12 % DZ)

Hvis barn af skizofren opdrages andet sted -> uændret gentagelsesrisiko

Dog ingen specifikke gener klonet endnu

Bipolar Affective Disorder (manio-depressiv)

Karakteriseres ved

Ekstreme humørsvingninger; følelsesmæssig instabilitet

Gentagelsesrisiko for søskende: 5-10% (0,5% i befolkning)

Concordance rates: 79% MZ; 24% DZ

--> stærkt influeret af genetiske faktorer

Medfødte misdannelser

2% af nyfødte (fleste multifaktorielle)

gentagelsesrisiko for søskende = 1-5% (typisk)

Læbe-/ganespalte & pylorisk stenose = lette at reparere

Modsatning til fx neuralrørsdefekter

Er ofte associeret med andre misdannelser / problemer

Fx hydrocephali & klumpfod ved spina bifida

Læbe-/ganespalte ved trisomi 13

Medfødt hjertefejl ved mange syndromer (fx Down)

Mange gener er fundet: HOX, PAX, TBX, RET-proto-onkogen
Gener vigtige for udviklingen af fosteret (af indlysende grunde...)

10.8. Redegøre for genetisk og miljøbetinget disposition for sygdomme ("liability")
Se 10.2.

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

HLA alleler (se 11.1.)

Associeret til forskellige sygdomme

Fx Spondylitis Ankylopoietica

90% patienter har HLA B27 allel; kun 5% i almene befolkning

Dog kun 1% af folk med allel, der udvikle sygdom

Fx narkolepsi, Diabetes Mellitus (se ↑)

α -1-antitrypsin deficiens

ca. 1/5000; 14q; Serin protease inhibitor (fx inh. elastase)

Er associeret med lungesygdom -> lungeemfysem

-> mindsket beskyttelse mod proteolytisk nedbrydning af lungens bindevæv
= loss-of-function

Homozygoti er associeret med leversygdom

(kronisk leversygdom; hepatocellulært carcinom)

hyppigste årsag til leversygdom blandt børn

-> ophobning af mutant i ER -> hepatotokiske trin

10.10. Beskrive familie- og tvillingeundersøgelser ved multifaktoriel arv

Tvillingeundersøgelser

1/100 fødsler

MZ: udviklende foster deles i 2 -> naturlige "kloner"

DZ: dobbelt ovulation -> befrugtes af forskellige sperm

Monozygote

Forskelle skyldes kun miljømæssige faktorer

<-> Dizygote. ()

Består af sammenligning mellem MZ & DZ (samme køns DZ)

Gode at sammenligne med, idet samme miljø (i fosterliv; alder, opvækst)

Begge tvillinger har fælles træk = concordant

Ikke har fælles træk = disconcordant

Kan også lave korrelations koefficient ved kvantitative egenskaber

DOG pas på: MZ mere ens miljø <-> DZ (fx hvordan omverden behandler dem)

Somatiske mutationer i udviklende MZ

Miljø afhængig af placentale forhold (fx fælles amnion, chorion etc)

Adoptionsundersøgelser

På børn født af syge forældre -> adopteres til andet miljø (forældre uden sygdom)

-> nogle gange udvikler barn sygdom oftere <-> kontrol

-> gener er del af kausation (jvf skizofreni ↑)

DOG pas på: prænatale miljøpåvirkninger, adoption efter flere år - kan forvrænge

resultat

Familieundersøgelser

 Via koblingsanalyse

 Sammenligning af søskende gentagelsesrisiko med befolkningsrisiko

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

SE 10.1.

PAS!

11. Immunogenetik

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

ABO-blodgrupper (opdaget af Landsteiner ca. 1900; via at se på transfusioner -> hæmolyse)

A, B, AB, O (-> 6 mulige genotyper....inkl AO, BO)

Betegnelse for antigener på overflade af erythrocytter

Har antistoffer overfor andre (fremmede) antigener

AB = universelle modtagere

O = universelle donorer

AB = codominante (AO -> A skjuler O-allel) (→ 4 fænotyper)

Bunder i gener for forskellige glycosyltransferase-enzymmer

A: N-acetylgalaktosaminyl-grupper

B: D-galaktosyl- grupper

O: inaktivt enzym -> kan ikke modificere H-antigen

SE EVT BIOKEMI

Rhesus-blodgrupper

3 sæt tæt bundne antigener: Cc, Dd og Ee.

D = stærkt antigen

Rh-positive = har D antigen

Rh-negative = har IKKE D antigen

Findes 2 typer Rh-erythrocytmembran-polypeptid

1 svarer til D antigen; 1 svarer til C / E antigen

Rh-negative = homozygote for deletion af D-gen (=dd)

Major Histocompatibility Complex (MHC) (HLA-systemet)

Inkluderer serie af >100 gener i 4 Mb region af 6p

3 klasser: MHC-I, MHC-II, MHC-III

Region indeholder pseudogener

Ligner kodende gener, men kan ikke transkriberes/translateres (pga modif.)

MHC-I (A, B, C, E, F & G)

Danner kompleks med FREMMEDE peptid-stykker

Genkendes af receptorer på cytotoxiske T-lymfocytter

Heterodimer med homologi til immunoglobuliner (også MHC-II)

MHC-II (DR, DQ, DP)

Findes på B-lymfocytter & makrofager (antigen-præs. celler)

-> bruges til rekruttering af flere B-/makrofager

MHC-III

Flere andre immunologiske funktioner

Fx inflammatoriske mediatorer (heatshock, TNF), komplement-systemet

Kendes også som HLA-systemet (Human Leukocyte Antigen)

Idet molekyler først blev opdaget på leukocytter

Kraftigt polymorft system (vigtigt for transplantationer)

Pga næsten uendeligt antal kombinationer af alleler på forsk. Loci

Nogle alleler er dog i koblingsuligevægt

Visse sygdomme udviser association med visse HLA alleler

Autoimmune sygdomme (fx narkolepsi, Spondylitis Ankylopoietica)

11.2. Beskrive generne for immunoglobulinernes lette og tunge kæder
SE CELLEBIOLOGI (ANTISTOFFER)
Se fig 12.3. s. 180 EMERY

11.3. Beskrive den genetiske baggrund for immunoglobulinerne
SE CELLEBIOLOGI (ANTISTOFFER)

11.4. Redegøre for de mekanismer der ligger til grund for den store variation i immunoglobulinernes struktur
SE CELLEBIOLOGI (ANTISTOFFER)

12. Farmako- og Økogenetik

12.1. Definere farmakogenetik

Farmakogenetik

"Studiet af genetisk bestemte variationer, udelukkende afsløret ved virkninger af farmaka"

(nogle inkluderer dog genetiske sygdomme, hvis symptomer forværres af farmaka)

12.2. Definere økogenetik

Økogenetik (forlængelse af farmakogenetik)

"Genetisk bestemte forskelle i disponering for virkning af fysiske, kemiske og infektiøse påvirkninger fra miljøet"

(se 12.9)

12.3. Beskrive genetisk variation ved omsætning og virkning af farmaka

Biokemisk modifikation

Nedbrydningsprocesser = forskelle alt efter, hvilke farmaka

Oxideres til CO₂; udskilles i urin; udskilles via galde

Mange modificeres -> bedre opløselighed

Konjugering (fx morfin-derivater, codein)

Acetylering (fx isoniazid, sulfonamider)

Kinetik for omsætning af farmaka (se fig 11.3. s. 170 EMERY)

Indgivning af dosis farmakum -> bestemmelse af respons (efter tid)

$\Delta[\text{farmakum}]_{\text{blod}}$ -> bestemmelse af udskilleleshastighed

Stor forskel blandt mennesker

Kan være kontinuær/diskontinuært fordelt

Kontinuær

Normalfordelt

Antyder at kontrol = polygen (mange forsk. gener)

Dis-kontinuær

-> bimodal/evt trimodal fordeling

Antyder at kontrol = monogen (se fig 11.3)

Enzym: R & r alleler -> RR, Rr, rr (kan ikke metabolisere)

Hvis RR og rR kan skelnes -> trimodal (ellers bimodal)

12.4. Angive forskelle i inaktivering af henholdsvis isoniazid og succinylcholinchlorid

Isoniazid (se fig 11.2 s. 170 EMERY)

Absorberes hurtigt fra tarm -> initial høj blodkoncentration

-> reduceres langsomt (pga inaktivering og ekskretion)

Bruges til behandling af tuberkulose

Findes: hurtige og langsomme inaktiverer (2 typer personer)

Pga polymorfiske genetiske variationer

Langsomme inaktiverer

Homozygot for autosomal recessiv allel af leverenzymet

N-acetyltransferase (har lavere aktivitet)
50% i USA / vestligt europa
-> større risiko for at udvikle bivirkninger (fx polyneuritis)
højere konc. i længere tid

Hurtige inakt

Japan næsten kun hurtige inakt.

Øget risiko for leverskade/ kræver højere dosis til behandling

Andre farmaka inaktiveres af samme enzym (fx hydralazin, sulphasalazin)

Sensitivitet for succinylcholinchlorid (suxamethonium)

Farmakum -> afslappelse af muskulatur (ligesom curare)

Kortvarig relaxation (diaphragma -> apnø) (i modsætning til curare)

-> Bruges ofte som anæstetikum i induktionsfase af intubation

skal kun ventilere kunstigt i 2-3min -> inden resp. genoptages

1/2000 patienter -> apnø på 1 time eller mere

-> kan fjernes ved transfusion af plasma fra normal patient

Nedbrydes ved plasmaenzymet: Pseudocholinesterase

Sensitive patienter har betragteligt langsommere/uvirksomt enzym

Nedarves autosomt recessivt

(trimodal kurve ses)

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

G6PD-genotype (Glucose-6-Phosphat dehydrogenase i erythrocyt...pentosephosphat-pathway)

G6PD deficiency

X-bundet recessiv arvegang

Sjælden i vestlig verden (10% Afro-caribbeanske mænd)

-> sensitivitet for primakin

Brugt til malaria-behandling

Efter et par dage -> mørk/sort urin

-> gulsot

-> [erythrocyt/hæmoglobin] ↓

pga hæmolyse

-> evt død

for G6PD-funktion - SE BIOKEMI!!! (hvis interesseret)

-> Sensitivitet for andre farmaka

fx fenacetin, bestemte sulfonamider

Hvis G6PD-deficient -> kontraindikation for indgivelse!!!

12.6. Beskrive genetiske forhold af betydning for omsætning af ethanol

Omsætning af ethanol

Via Alkohol dehydrogenase (ADH) & acetaldehyddehydrogenase (ALDH)

(se evt BIOKEMI)

Forskellig enzymaktivitet i disse -> forskellig omsætning

Asiatisk oprindelse

Kan tåle mindre ethanol (og udviser rødme-reaktion) <-> vesterlændinge

Pga forskel i ALDH aktivitet (ALDH2, som findes i mitochondrier)

(ALDH1 findes i cytoplasma)

Rødmen -> pga manglende ALDH2
Evt mindre forekomst af alkoholisme & leversygdom pga dette i asien

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

Porphyria Variegata

Autosomal dominant

Især hyppig hos folk af Afrikaner oprindelse i Sydafrika

Variable hud-læsioner på sol-udsatte overflader

Evt anfald med kraftig abdominal smerte, muskulær paralyse, mental forstyrrelse

Akut anfald -> evt død

Kan være fremskyndes/forværres af barbiturater (og en del andre medicamina)

Hæmoglobinopatier

Sulfonamider -> kan give voldsom hæmolyse hos visse hæmoglobinopati-patienter

Fx Hæmoglobin H, Hæmoglobin Zürich

Urinsur gigt (gout)

Hjerteinsufficiens (congestive heart failure?) -> behandles ofte med diuretika

-> øger udskillelse af vand (-> mindsket ødem)

Chlorothiazid (et af de mest udbredte diuretika)

Kan skabe problemer for folk med urinsur gigt

-> øger serumindhold af urinsyre (hos prædisponerede)

(forværring)

Crigler-Najjar syndrom

Kraftig hæmolytisk gulsot (ses 1./2. dag efter fødsel)

-> evt deponering af ukonjugeret bilirubin i CNS -> neurologiske følger

-> afficerede spædbørn dør ofte

Autosomal recessiv

Lever kan ikke konjugere bilirubin med glucoronid (glucuronyltransferase)

-> kan ikke konjugere visse farmaka (fx salicylsyre)

12.8. Angive genetisk disposition for sygdomme betinget af miljøfaktorer

Giver lidt sig selv...se evt 12.2. / 12.9.

12.9. Økogenetik: Den genetisk betingede variation i modtagelighed for udefra kommende påvirkning (e.g. fødemidler, cigaretrøg, uv-bestråling)

Organofosfater

Paraoxonase -> katalyserer nedbrydning af organofosfater

(bruges som insekticider i landbrug)

Personer homozygote for lav aktivitet i paraoxonase

-> specielt følsomme overfor udsættelse for organofosfater (uheld/erhverv)

-> evt akutte/kroniske neurologiske/psykiatriske symptomer

Visse kræftformer

Blærekræft

Langsom acetylering
Erhvervsudsættelse for aromatiske aminer (industriel farve)
Lungekræft