

# DAMOUN's GENETIK-Kompendium

<b>DAMOUN'S GENETIK-KOMPENDIUM</b>	<b>1</b>
<b>Indledning</b>	<b>5</b>
<b>Monogene egenskabers arvegange</b>	<b>5</b>
Redegøre for Mendels 1. og 2. lov	5
Definere gen, locus, allel, multiple alleler, homozygoti, heterozygoti	5
Beskrive betydningen af fænotype og genotype	5
Redegøre for segregationen og dens basis i meiosen:	6
Angive karakteristika for autosomal dominant arvegange, herunder: sen manifestation, ufuldstændig penetrans, variabel ekspressivitet, homozygot manifestation.	6
Angive karakteristika for autosomal recessiv arvegange, herunder: konsekvenser af beslægtede forældre:	7
Angiv karakteristika for X-bunden arvegange, herunder: dominant og recessiv arvegange, relation til X-kromosominaktivering.	7
Angive karakteristika for mitochondriell (maternal) arvegange	7
Beskrive Y-kromosomets rolle for kønnet	8
Angive eksempler på egenskaber (sygdomme) der følger de karakteristiske arvegange	8
Beskrive kønsspecifik prægning (imprinting) og anticipation som fænomener der påvirker mendelsk arvegange	8
Definere codominans	8
Definere betydningen af modificerende gener	8
Skitsere og anvende symboler, der bruges i stamtræer (genealogiske diagrammer)	8
Definere fænokopi	9
<b>Mutationer</b>	<b>10</b>
Definere mutation og angive årsager, herunder stråling, kemiske stoffer	10
Klassificere mutationer i somatiske og gonadale	10
Definere og angive eksempler på: kromosommutationer og genmutationer, herunder typer af mutationer (frameshift, baseudskiftning, nonsense, ekspansion af trinukleotidsekvenser)	10
Angive eksempler på sygdomme hvor skæv overkrydsning (unequal crossing-over) er hyppig mutationsmekanisme	10
Redegøre for alderens (moderens) betydning for forekomst af numeriske kromosomfejl	11
Redegøre for alderens (faderens) betydning for forekomsten af punktmutationer	11
<b>Molekylær genetik, normale gener, sygdomsgener</b>	<b>12</b>
Redegøre for opbygningen af genomet (kromosomer)	12
Angive cytoplasmatiske- (mitochondriell-) DNA og muligheden for sygdom pga. mutation i dette	12
Redegøre for opbygningen af et kromosom, herunder: Centromer, Telomer, Repetitive sekvenser (satellit DNA, mikrosatelitter, spredte (dispersed repetitive sekvenser (LINE, SINE)), Unikke sekvenser, bl.a. gener, Gen-clustre	12
Definere introns og exons	13
Redegøre for kloning af DNA molekyler (rekombinant DNA)	13
Redegøre for restriktionsenzymmer	13
Beskrive Southern blotting og teknikkens anvendelse til RFLP-analyse	13
Beskrive PCR teknikken og eksempler på anvendelse (mikrosatellit analyse, direkte mutationspåvisning)	14
Beskrive DNA sekventering og eksempler på anvendelse til diagnostik	14
Beskrive praktisk anvendelse af repetitive sekvenser (mikrosatelitter) til diagnostik vha. koblingsanalyse	14
<b>Geners funktion</b>	<b>15</b>
Beskrive geners pleiotrope effekt	15
Definere genetisk heterogeneitet og give eksempler herpå	15
Beskrive forekomsten af geners regulatoriske DNA sekvenser (promotorer, enhancere) og deres mulige virkningsmekanismer	15
Beskrive regulation af genaktivitet ved: genomisk prægning (imprinting), X-inaktivering	15
Angive at mange gener udviser dosiseffekt, og tab af/ekstra kopier af disse kan forbindes med udviklingseffekter	15

<b>Genetisk kobling og genkortlægning</b>	<b>16</b>
Definere koblede gener	16
Redegøre for genetisk kobling, herunder koblingsfase (cis/trans) og haplotype	16
Angive meiotisk overkrydsning og chiasma-dannelse som baggrund for rekombination af koblede gener.	16
Beskrive rekombinationsfrekvenser (i cM) som udtryk for relative genafstande	16
Angive forskelle i frekvensen af overkrydsning inden for genomet og betydningen heraf	16
Redegøre for genkortlægning ved segregations- og koblingsanalyser, herunder LOD-score begrebet	16
Beskrive kortlægningen af menneskets genom, fra etablering af et genetisk kort, over et fysisk kort af overlappende genomiske fragmenter, til sekventering og identifikation af gener	17
Beskrive fysiske metoder til genkortlægning: in situ hybridisering, somatisk cellehybridisering	17
Redegøre for diagnostisk markøranalyse, herunder intra- og ekstragene DNA markører samt betydningen af flankerende markører	17
Beskrive betydningen af koblingsuligevægt, eksempelvis i HLA-regionen	17
Redegøre for forskelle og sammenhænge mellem kobling og association	17
<b>Cytogenetik</b>	<b>18</b>
Beskrive teknikken bag fremstilling af kromosomer fra en perifer blodprøve	18
Redegøre for menneskets normale karyotype, herunder de morfologiske karakteristika	18
Definere kromatid, søsterkromatider, homologe kromosomer	18
Beskrive kromosomale båndfarvningsmetoder (G-, Q- og R-bånd)	18
Beskrive teknikken bag fluorescens in situ hybridisering (FISH) og hvilke typer af prober man benytter til diagnostik (1:whole chromosome paint, 2:centromerspecifikke, 3:telomer-specifikke, 4:locus-specifikke)	18
Angive og læse nomenklaturen for kromosom-båndstrukturen	19
Definere gamet og zygote	19
Definere mosaik og kimære	19
Gør rede for meiosens celledelinger, herunder konsekvenserne af non-disjunktion i 1. og 2. kønscelledeling hos henholdsvis kvinde/mand	20
Redegøre for kønsspecifik prægning (imprinting) og relationer til uniparental disomi (UPD)	20
Angive hyppigheden af kromosomfejl blandt spontane aborter og nyfødte	20
Redegøre for kromosomfejl som årsag til udviklingsanomali, herunder mikrodeletioner og mikroduplikationer	20
Beskrive nomenklaturen for den normale karyotype, og ved kromosomfejl	20
Beskrive strukturelle kromosomabnormiteter	21
Definere en translokationsheterozygot (translokationsbærer) og risikoen ved befrugtning	21
Redegøre for de kliniske og cytogenetiske forhold ved autosomale og kønskromosomale defekter, herunder det fragile X	21
Redegøre for alderens betydning for forekomst af Down's syndrom	21
Redegøre for indikationerne for kromosomanalyse	21
<b>Cancergenetik</b>	<b>22</b>
Definere cancer	22
Redegøre for genetiske og miljøbetingede faktorerens betydning ved cancerudvikling	22
Redegøre for onkogener, tumor repressor gener og DNA-repair gener, og den rolle de kan spille for udviklingen af visse cancerformer	22
Beskrive cancer med mendelsk arvegang (f.eks. polyposis coli, retinoblastoma, brystkræft)	22
Redegøre for Knudsons teori ("two-hit") som hypotese for udviklingen af cancer	23
Angive betydningen af øget sister chromatid exchange (SCE) til in vitro test af carcinogener og mutagener	23
Redegøre for tilstedeværelsen af karakteristiske kromosomtranslokationer ved visse cancerformer	23
<b>Klinisk genetik</b>	<b>24</b>
Angive relativ hyppighed af arvelige og genetisk betingede sygdomme	24
Redegøre for stamtavler	24
Beregne risiko for arvelig sygdom, herunder anvendelse af Bayes formel	24
Redegøre for familieanamesens betydning for diagnostik af arvelige og genetisk betingede sygdomme	24
Angive mikrosymptomer (minor symptoms)	24
Angive formålet med genetisk rådgivning	24
Redegøre for de elementer, som indgår i genetisk rådgivning	24
Redegøre for "det isolerede tilfælde" af f.eks. misdannelse eller syndrom	25
Definere anticipation	25
Angive obligate anlægsbærere ved X-bundne sygdomme	25

Definere empirisk risiko	25
Angive empirisk risiko for hyppige, arvelige sygdomme	25
Redegøre for de forskellige niveauer man kan gøre diagnostiske undersøgelser (gen, genprodukt, fænotype)	25
Redegøre for metoder til anlægssbærerdiagnostik	26
Beskrive antikonception, heterolog insemination, sterilisation og prænatal diagnostik som metoder til "forebyggelse" af arvelige sygdomme	26
Beskrive indikationer for prænatal diagnostik	26
Beskrive amniocentese, chorion villus biopsi og UltraLyds-undersøgelse	26
Redegøre for metoder til behandling af arvelige sygdomme	26
Redegøre for mulig anvendelse af genterapi	27
Angive betydning og anvendelse af genetiske registre	27
Beskrive screening af population, risikogrupper og familier for arvelige og genetisk betingede sygdomme	27
Beskrive kombineret læbe-/ganespalte, isoleret ganespalte som multifaktorielle tilstande og som led i sygdomme	27
Redegøre ved gendefekter ved dystrophia musculorum progressiva af henholdsvis typen Duchenne og typen Becker	27
Redegøre for ætiologi, symptomer, diagnose, anlægssbærer- og prænataldiagnostik, behandling og forebyggelse af fenyktonuri (PKU), cystisk fibrose, neurofibromatose og chorea Huntington	28
<b>Populationsgenetik</b>	<b>30</b>
Beregne genfrekvenser, geno- og fænotyfefrekvenser	30
Redegøre for Hardy-Weinberg ligevægt, herunder effekten af mutation, immigration (indvandrere) og emigration	30
Definere Hardy-Winberg loven	30
Beskrive genetisk polymorfi	30
Beskrive metoder til påvisning af polymorfier	30
Angive eksempler på blodtypemorfier, enzym- og andre proteinpolymorfier samt restriktions-fragment-længde-polymorfier (RFLP)	31
Redegøre for den teoretiske og praktiske anvendelse af genetiske polymorfier	31
Skitse virkningen af selektion over for autosomale og X-bundne gener, dominante/recessive	31
Angiv heterozygotfordel (positiv selektion af heterozygote)	31
Beskrive genetiske populationsforskelle	31
Definere genetisk drift	31
Definere fitness	32
Definere "founder effekt"	32
Redegøre for forhold der kan medføre ændringer i befolkningens genpulje og sygdomsgener	32
Beskrive valgifte, indgifte og incest, sygdomsrisiko ved konsangvinitet	32
<b>Multifaktoriel Arv</b>	<b>33</b>
Skitsere fordelingen af fænotyper ved multifaktoriel og monogen arv (såvel kvantitative som kvalitative egenskaber)	33
Redegøre for multifaktoriel arvegang og "tærskelmodellen" herfor	33
Beskrive den additive model	33
Angive forskellen på polygen og multifaktoriel arv	33
Beskrive heritabilitet	33
Angive eksempler på frekvens og heritabilitet af multifaktorielle normale egenskaber og sygdomme	33
Redegøre for de genetiske forhold ved diabetes mellitus, skizofreni og andre psykoser samt medfødte misdannelser	34
Redegøre for genetisk og miljøbetinget disposition for sygdomme ("liability")	34
Beskrive associationen mellem HLA alleler og sygdom, og associationen mellem alfa-1-antitrypsin deficiens og lyngesygd om henholdsvis leversygdom	34
Beskrive familie- og tvillingundersøgelser ved multifaktoriel arv	34
<b>Immunogenetik</b>	<b>35</b>
Beskrive den genetiske baggrund for AB0-, Rhesus- og HLA-systemet	35
Beskrive generne og den genetiske baggrund for immunoglobulinerne lette og tunge kæder	35
Redegøre for der mekanismer der ligger til grund for den store variation i immunoglobulinernes struktur	35
<b>Farmako- og Økogenetik</b>	<b>37</b>
Definere Farmakogenetik	37

Definere Økogenetik	37
Beskrive genetisk variation ved omsætning og virkning af farmaka	37
Angive forskellige i inaktivering af henholdsvis isoniazid og succinylcholinchlorid	37
Beskrive sammenhængen mellem G6PD-genotype og indtagelse af primakin, fenacatin og sulfonamider	37
Beskrive genetiske forhold af betydning for omsætning af ethanol	38
Angive arvelige sygdomme, hvor der kan optræde bivirkninger ved indtagelse af medicamina	38
Angive genetisk disposition for sygdomme betinget af miljøfaktorer	38

## **Indledning**

Disse noter er skrevet til eget brug til eksamen på den gamle ordning (dvs. før 2001), men kan sagtens bruges til genetik under den nye undervisningsplan. Det anbefales at man har læst bogen, før man gør brug af noterne.

Noterne er skrevet efter Emery's Elements of Medical Genetics. Besked om evt. fejl eller mangler må gerne sendes til: [damoun@danpars.dk](mailto:damoun@danpars.dk).

## **Monogene egenskabers arvegange**

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

#### 1. lov - Segregationen:

Hvert individ er i besiddelse af 2 gener for hver egenskab. Kun 1 af disse videregives til afkommet af 2 individer. Der er dog eksempler på trisomi pga. non-disjunction under 1. meiose.

#### 2. lov – Uniformitet:

Hvis to homozygoter med forskellige alleler krydses, vil al afkommet i F1 generationen være identiske og heterozygoter.

#### 3. lov – Uafhængig fordeling:

Medlemmer af forskellige genpar segregerer uafhængigt af hinanden. Dvs. alleler af gener i forskellige loci fordeles uafhængigt af hinanden. Dette gælder dog ikke for gener, hvis loci er placeret tæt på hinanden på samme kromosom (de er **koblede**).

### **Definere gen, locus, allel, multiple alleler, homozygoti, heterozygoti**

Gen: En given del af et kromosom, som koder for en bestemt polypeptid-kæde.

Locus: Et gens placering på et kromosom.

Allel: Forkortelse for allelomorph. Alternativ form af et gen fundet på samme locus på et homologt kromosom.

Homozygoti: Forekomsten af de samme alleler på homologe kromosomer.

Heterozygoti: Forekomsten af forskellige alleler på homologe kromosomer.

### **Beskrive betydningen af fænotype og genotype**

Fænotype: En persons (fysiske, biokemiske og fysiologiske) "udseende" pga. miljø og genotype. Normal fænotype = rask.

Genotype: En persons genetiske karakteristika.

En person kan have en given genotype, som ville gøre at man ville forvente at han var syg, dvs. give udslag i fænotypen. Dette er dog ikke altid tilfældet, da det er bestemt af mange faktorer, bl.a. sygdommens penetrans, miljø m.m.

## Redegøre for segregationen og dens basis i meiosen:

Ved sammensmeltning af en spermatozo og en oocyt dannes en zygote med en haploid mængde af DNA fra sin fader og en haploid mængde DNA fra sin moder. Dette skyldes meiosen:

Fordobling af kromosomer => overkrydsning => 1. meiotiske deling => 2. meiotiske deling => 4 celler (spermatozoer) / 1 celle + 3 polarlegemer (oocyt) med kun 23 kromosomer.

Det ses heraf at afkommet ikke kan arve mere end halvdelen af sine kromosomer fra hver af sine forældre. Dog kan trisomi (forekomsten af tre homologe kromosomer) forekomme ved non-disjunction under meiotisk deling.

## Angive karakteristika for autosomal dominant arvegange, herunder: sen manifestation, ufuldstændig penetrans, variabel ekspressivitet, homozygot manifestation.

En sygdom som skyldes en muteret allel på det ene autosom, defineres som en autosomal dominant sygdom. Dvs. afkommet af en rask og en syg person har  $\frac{1}{2} \times 1 = \frac{1}{2}$  risiko for at arve den syge allel og derved sygdommen.

Sen manifestation kan opstå pga. samspillet med miljø og andre gener, som kompenserer for den genetiske defekt, således at fænotypen først viser sig senere end det normale sygdomsbillede foreskriver.

Ufuldstændig penetrans ses når en bærer af det syge gen ikke udviser kliniske symptomer på det syge gen. I folkemunde kaldes dette at "sygdom springer en generation over". Grunden til dette er det samme som for sen manifestation. En person som slet ikke viser nogen klinisk tegn på at han bærer genet siges at være non-penetrant

Variabel ekspressivitet siger jo nærmest sig selv.

Homozygot manifestation ses ved at to forældre, som begge har det autosomale dominante gen, får børn. Her vil 1 barn være raskt, 2 være heterozygoter samt 1 være homozygot. **I nogle tilfælde** vil homozygoter være kraftigere medtaget af sygdommen, eller sygdommen vil bryde tidligere ud end hos heterozygoter. Homozygoter er forholdsvis sjældne.

Desuden kan et barn af to raske forældre bære det autosomalt dominante gen pga. en **ny mutation**.

Som eksempel på en autosomal dominant sygdom kan nævnes achondroplasi (gravhundedværg – korte arme og ben men ellers normale).

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

Autosomal recessiv arvegang kræver at bærer af sygdommen er i besiddelse af 2 muterede alleler. Herved vil personer som kun er heterozygot for det muterede allel kun være **bærere**. Afkommet af sådanne to bærere vil have  $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$  risiko for at bære sygdommen.  $\frac{2}{3}$  af de raske børn vil være bærere.

Ved beslægtede forældre (f.eks. fætter-kusine ægteskaber) er der større risiko for at begge forældre bærer den samme muterede allel. Derfor ses der så mange defekte børn blandt grupper hvor enten religion eller sociale bånd påtvinger disse skumle former for indavl (jøder, muslimer [primært landsby-bønderøve], amish m.m.)

Kongenitiv døvhed er en autosomal recessiv sygdom.

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

Ved X-bunden arvegang vil mænd altid udvise sygdommen, da de er hemizygot hvad angår X-kromosomet. Hvad angår kvinder vil en kvinde, som bærer 1 muteret X-kromosom samt 1 alm. X-kromosom udvise en mosaik fænotype idet der sker en tilfældig X-kromosominaktivering, således at nogle celler er syge, mens andre er raske. X-bundne recessivt syge kvinder ses næsten aldrig (eks. rød-grøn farveblindhed: 8% mænd, 1/150 kvinder).

Ved recessiv arvegang vil kvinder altid kun være bærere. Sønner af sådanne kvinder samt en rask fader vil dog have  $\frac{1}{2} \times 1 = \frac{1}{2}$  risiko for at få sygdommen. Hæmofili (blødersygdom) er et eksempel på sådan en sygdom. Døtre af bløder-fædre vil altid være bærere og sønnerne vil altid være blødere, jf. XX samt XY fordelingen af kromosomer.

Nogle X-bundne recessive sygdomme videreføres ikke af mændene, da disse normalt ikke når den reproduktionsdygtige alder (eks. Duchennes muskulær dystrophy – død inden 20 år). Disse sygdomme videreføres næsten kun af raske kvindelige bærere.

Ved dominante sygdomme vil en syg far videreføre genet (og derved sygdommen) til alle sine døtre, men ingen af sine sønner. Som eks. på sådan en sygdom kan nævnes vitamin D-resistent rachitis (engelsk syge), hvor D-vitamin ikke kan optages, selvom det tilføres i rette mængder.

### Angive karakteristika for mitochondrial (maternal) arvegang

Mitochondrial DNA forekommer i celler med et højt energiforbrug (mange mitochondrier) som f. eks. neuroner, muskelceller og oocyten. Derfor arves M-DNA kun fra moderen. Man mener at mutationer i M-DNA kan tilskrives nogle af de sygdomme, som kun kan arves fra moderen. Dette gælder nogle sjældne og sære sygdomme som involverer både CNS og muskulaturen i forbindelse med en anden sygdom, som f.eks. diabetes eller døvhed.

## Beskrive Y-kromosomets rolle for kønnet

Y-kromosomet er dominant overfor X-kromosomet, dvs. hvis en zygote indeholder et X og et Y kromosom, vil udslaget være et hankønsvæsen med de dertil medfølgende karakteristika. Ved mangel af Y-kromosomet (dvs. XX) udvikles de mandlige tegn ikke, og fosteret udvikler sig i retningen af hunkøn.

## Angive eksempler på egenskaber (sygdomme) der følger de karakteristiske arvegange

Se de respektive arvegange.

## Beskrive kønsspecifik prægning (imprinting) og anticipation som fænomener der påvirker mendelsk arvegang

Ved anticipation forstås det fænomen at et afkom får en værre form af en sygdom eller at sygdommen bryder tidligere ud end hos dennes forældre. Ved sygdommene myotonisk dystrophy samt Huntington's chorea skyldes dette udvidelsen af ustabile triplet repeat-sekvenser under meiosen hos henholdsvis moderen og faderen. Derved ses den svære neonatale form af myotonisk dystrophy når denne arves af moderen, samt Huntington's chorea opstående i ungdommen, når denne arves fra faderen. Disse er eksempler på kønsspecifik prægning.

## Definere codominans

Codominans benyttes når to allelers egenskaber begge viser sig i heterozygoten. Som eksempel kan nævnes AB blodgruppen, hvor både A og B blodgrupper findes, og således er codominante.

## Definere betydningen af modificerende gener

Et gen som kan modificere / ændre fænotypen.

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

Så kig dog i bogen. Jeg kan heller ikke skrive alt her, vel? Nej, det tænkte jeg nok. Doven-lars!!! ;-)

## Definere fænokopi

Sygdomme med samme fænotype som skyldes forskellige genetiske loci kaldes genokopier, mens de samme fænotyper som skyldes forskellige miljømæssige årsager kaldes for fænokopier.

## **Mutationer**

### **Definere mutation og angive årsager, herunder stråling, kemiske stoffer**

En mutation er en ændring af det genetiske materiale, enten i et enkelt gen, eller i antal eller strukturen af kromosomerne. En mutation som sker i gameterne er arvet, mens en mutation som sker i de somatiske celler (somatisk mutation) ikke er arvet.

Mutationer kan forekomme pga. stråling (radioaktiv: Tjernobyl, UV-stråling: albinisme), kemiske stoffer (thaledomid), rygning (nikotin), varme!!! Find selv på flere.

### **Klassificere mutationer i somatiske og gonadale**

Mutationer kan være somatiske, hvorfor de ikke er arvede, og de kan være gonadale og således arvede.

### **Definere og angive eksempler på: kromosommutationer og genmutationer, herunder typer af mutationer (frameshift, baseudskiftning, nonsense, ekspansion af trinukleotidsekvenser)**

Kromosommutationer ses i form af ændring af kromosomantallet ved meiotisk (og i nogle tilfælde mitotisk) non-disjunktion (Turner's syndrom: 45,X, Down's syndrom: Trisomi 21) eller som en ændring af udseendet af kromosomet pga. talrige mutationer (Fragile X syndrom) eller sletning af mikroskopisk synlige dele af kromosomet (Wolf-Hirschhorn: 4p- og Cri du chat: 5p- samt Angelman's syndrom (fra moderen): 15q11-12 og Prader-Willi syndrom (fra faderen: 15q-). Sletning af dele af kromosomet kan ses med FISH metoden. Yderligere kan nævnes kromosom "breaks and gaps", hvor der er utroligt mange kromosom abnormaliteter (som i f.eks. Ataxia Telangiectasia).

Genmutationer ses i form af mutationer i gen-"koden". **Frameshift** skyldes sletning eller tilføjelse af et antal basepar, som ikke er deleligt med 3 således at læserammen ændres, således at det endelige enzym bliver længere eller kortere (og helt anderledes end det oprindelige). **Baseudskiftning** (pointmutation) vil resultere i at der kodes for en anden aminosyre eller at transskriptionen stoppes for tidligt pga. aminosyrekodon er ændret til et stopkodon. En **nonsense** mutation medfører at kodon ændres til noget ulæseligt (volapykkodon). **Ekspansion af trinukleotidsekvenser** ses f.eks. i Fragile X syndromet, og skyldes tilføjelsen af flere hundrede ekstra trinukleotidsekvenser (50-2000 CGG). Dette ændrer også ultimativt selve udseendet af kromosomet. Jo flere jo værre.

### **Angive eksempler på sygdomme hvor skæv overkrydsning (unequal crossing-over) er hyppig mutationsmekanisme**

Ved recessive sygdomme, hvor personen er heterozygot for en given sygdom (f.eks. retinoblastoma) kan en hyppige skæve overkrydsninger føre til homozygoti og deraf følgende udbrud af sygdommen.

### **Redegøre for alderens (moderens) betydning for forekomst af numeriske kromosomfejl**

I sygdomme som f.eks. Down's syndrom er der vidst en klar sammenhæng mellem moderens alder ved undfangelsen samt incidensen af Down's (20 år: 1 ud af 1500, 40 år: 1 ud af 85). Kan dette skyldes at æggene er blevet rådne???

### **Redegøre for alderens (faderens) betydning for forekomsten af punktmutationer**

Jo højere faderens alder er, jo flere punktmutationer vil der være i hans gameter. Dette skyldes det store antal delinger, som mænds gamet stamceller undergår igennem livet.

## ***Molekylær genetik, normale gener, sygdomsgener***

### **Redegøre for opbygningen af genomet (kromosomer)**

Hvert kromosom består af en enkelt DNA-streng, der igen består af to komplementære nukleotidsekvenser, som er snoede om hinanden i et alpha-helix. DNA-strengen (2 nm) danner en 10 nm kromatinfiber ved at sno sig rundt om nogle nucleosomer (2x[H2A, H2B, H3 og H4]). Kromatinfibren danner med histonet H1's medvirken en 30 nm kromatinfiber under dannelse af solenioder. Herefter dannes 300 nm kromatinslynger og til sidst dannes det 700 nm metafasekromosom. En kromosomarm har således bredden 700 nm.

Genomet aflæses i triple bp sekvenser.

### **Angive cytoplasmatisk- (mitokondriel-) DNA og muligheden for sygdom pga. mutation i dette**

Se maternal DNA på side 3.

### **Redegøre for opbygningen af et kromosom, herunder: Centromer, Telomer, Repetitive sekvenser (satellit DNA, mikrosatelitter, spredte (dispersed repetitive sekvenser (LINE, SINE)), Unikke sekvenser, bl.a. gener, Gen-clustre**

Centromeret er et globulært proteinkompleks, som er placeret midt på kromosomet. På dette sidder to mindre proteinkomplekser (kinetokorerne) hvortil de kinotokore MT kan hæfte under celledeling.

Telomeret eller TEL-sekvensen tilføjes i hver ende af DNA-strengen som en repetitiv sekvens (TTAGGG x 2.000 i mennesker). Denne har en stabiliserende virkning på DNA'et og forhindrer at DNA-strengen bliver kortere hver gang det replikeres (DNA-polymerase syntetiserer i 5'-3' retning og kan derfor ikke syntetisere det første stykke på en DNA-streng når RNA-primere er fjernet!). TEL-sekvenser påsættes af enzymet telomerase.

Repetitive sekvenser forekommer ofte i DNA (bl.a. er der flere sekvenser der koder for histonerne!). Der findes dog **unikke-sekvenser** for de fleste proteiner o.lign. i cellen, således at der kun er et gen pr. haploid kromosomsæt, som koder for det specifikke protein.

Satellit DNA er en gruppe af DNA sekvenser, som separeres ved centrifugering, og ligger i udkanten af den store mængde af DNA. Står for ca. 10-15% af genomet, og består af kort repeat sekvenser, som koder for ribosomal og transfer RNA.

Mikrosatellit DNA består af gentagne små sekvenser på 2-4 bp. Der findes ca. 100.000 af disse i genomet. Ved en PCR eller anden analyse af antallet af disse, samt et indblik i familiens genetiske historie (sygdomme o.lign.), er det muligt at bestemme et fosters status med hensyn til sygdomsfremkaldende gener.

Ca. 1/3 af genomet består af to klasser af kort og lange DNA sekvenser (SINE og LINE). Funktionen af disse sekvenser forstås endnu ikke, men nogle mener at der er en sammenhæng mellem mutationer i SINE og LINE og arvelige sygdomme.

### Definere introns og exons

Et enkelt gen består af både introns og exons (gerne flere af hver). Efter transskription til det umature mRNA er både introns og exons blevet oversat. Ved RNA-splejsing bliver introns "klippet" ud, og det mature (og derved den del af DNA'et som står for den reele kode) RNA består herefter kun af exons.

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

Ved rekombinant DNA teknologi er det muligt at syntetisere humane proteiner som f.eks. insulin. Insulin genet sættes sammen med nogle andre nødvendige sekvenser, ind i en rekombinant DNA vektor (f.eks. plasmid) og klones herefter ind i en mikroorganisme (f.eks. E. coli), der kan syntetisere proteinet. Man er dog nødt til at fjerne intron-sekvenserne fra genet, da mikroorganismer som E. coli ikke har nogen splejse-mekanisme.

### Redegøre for restriktionsenzymmer

Der er fundet nogle enzymer, som bliver syntetiseret af nogle mikroorganismer. Disse enzymer kan skære nogle helt specifikke palindrome DNA-sekvenser. Enzymerne kaldes under et for restriktionsenzymmer, og er perfekte når man lige skal have skåret et 345 bp langt stykke DNA – MAMM!

### Beskrive Southern blotting og teknikens anvendelse til RFLP-analyse

Til en opløsning med DNA tilsættes et specifikt restriktionsenzym. Dette ville "klippe" DNA'et i korte og lange fragmenter. Disse elektroforeres på en agarose-gel. De kortere fragmenter når herved længere end de lange. Fragmenterne denatureres ved at tilsætte alkali. Herefter transporteres de enkeltstrengede fragmenter til et nitrocellulose filter. En given fragment kan identificeres ved at tilsætte en enkeltstrengt <sup>32</sup>P radioaktivt DNA probe, som vil hybridizere med homologe DNA fragmenter i Southern Blotten. Herefter kan disse genkendes ved autoradiografi.

Hvis en forskel i DNA-sekvensen mellem to personer findes ved skæringsstedet for et given restriktionsenzym, vil der være en forskel i fragment-længden, og derved hvor langt de to fragmenter når ved elektroforese pga. den forskellige mobilitet. Dette kaldes *restriction fragment length polymorphism* eller RFLP.

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

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

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

## Beskrive DNA sekventering og eksempler på anvendelse til diagnostik

Ved DNA sekventering tilsættes en enkeltstrengt DNA template (fået ved f.eks. PCR), en primer, radioaktivt mærkede deoxyribonukleotridfosfater (dATP, dCTP, dGTP, dTTP) samt DNA polymerase til 4 forskellige reagensglas, hver med en lille mængde dideoxyribonukleotridfosfater (ddATP, ddCTP, ddGTP, ddTTP). Da disse mangler –OH gruppen i 3' enden, vil replikationen stoppe når en ddNTP sættes på den syntetiserede DNA-streng. De fire glas sættes på en gel og elektroforeres, således at man har en A, C, G og T kolonne. Herefter kan man simpelthen aflæse DNA-sekvensen på gelen (se evt. fig. 4.10 side 62 i Emery's). For at gøre opgaven lettere kan gelen aflæses med en computerstyret laser.

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

## Beskrive praktisk anvendelse af repetitive sekvenser (mikrosatelitter) til diagnostik vha. koblingsanalyse

Der findes ca. 50.000 – 100.000 blokke af variable antal af CA repeats eller mikrosatelitter i det humane genom. Disse er mere polymorfe og arves efter de Mendelske arveregler. Hvis man kan koble en given mikrosatellit til et sygdomsfremkaldende gen, er det muligt at diagnosticere monogene genetiske sygdomme.

## **Geners funktion**

### **Beskrive geners pleiotrope effekt**

Mutation i et enkelt kan medføre fejl i et enkelt organ eller del af kroppen, men mange genetiske sygdomme er pleiotrope, dvs. at de har indflydelse på flere forskellige organsystemer.

### **Definere genetisk heterogenitet og give eksempler herpå**

Genetisk heterogenitet betyder at der kan være forskellige mutationer som har betydning for udviklingen af en given defekt.

F.eks. kan holoprosencephaly klassificeres ætiologisk som enten kromosomal (30-40% - f.eks. trisomy 13), syndromal (pga. tilstande som viser autosomal recessiv arv) eller isoleret (isolerede mutationer i gener).

Neuralsrørsdefekter (spina bifida, anencephaly m.m.) er også et eksempel på genetisk heterogenitet ved en sygdom.

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

Promoter sekvensen er den sekvens på genet hvor de generelle transkriptionsfaktorer samt polymerasen samles. Enhancere findes "opstrøms" i en afstand af op til flere tusinde bp og regulerer f.eks. binding af polymerasen til promotor-regionen ved at "loope" DNA-strengen for at komme i kontakt med promotor-regionen.

### **Beskrive regulation af genaktivitet ved: genomisk prægning (imprinting), X-inaktivering**

Genomisk prægning ses i sygdomme hvor det har en betydning om den syge allel er arvet fra faderen eller moderen (eks. Prader-Wili / Angelman's syndromerne), hvor to forskellige fejl i kromosom 15q fører til manglende regulation og de nævnte sygdomme.

I kvinder inaktiveres det ene af de to X-kromosomer. Sandsynligheden for inaktivering af det ene kromosom frem for det andet er 50/50. Det ene X-kromosom inaktiveres ved methylering.

### **Angive at mange gener udviser dosiseffekt, og tab af/ekstra kopier af disse kan forbindes med udviklingseffekter**

Det siger vidst sig selv!

## **Genetisk kobling og genkortlægning**

### **Definere koblede gener**

To loci, som er placeret så tæt på det samme kromosom at de ofte bliver transporteret sammen. Dvs. de har en rekombinationsfraktion på  $\theta < 0,5$ .

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

Med hensyn til genetisk kobling henvises til det forrige punkt. Koblingsfasen refererer til at to koblede alleler på samme kromosom er i cis-fasen (eks. allel A og allel B), mens de er i transfasen med det samme allel på det homologe kromosom (eks. A og b) – for bedre forståelse henvises til s. 121 samt fig. 7.5C s. 122 i Emery's. Haplotype benyttes til at beskrive DNA sekvenser som er koblede til en given locus.

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

Ved meiotisk overkrydsning eller chiasma-dannelse kan der ske en rekombination af koblede gener. Sandsynligheden for denne er rekombinationsfraktionen (teta). Se definere koblede gener.

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

CentiMorgans (cM) er en relativ afstand imellem loci. En afstand på 1 cM giver en rekombinationsfraktion på  $\theta = 0,01$ . Genomet hos mænd er ca. 3000 cM, mens det er 4200 cM hos kvinder. 1 cM svarer ca. til  $10^6$  bp.

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

I nogle kromosomregioner sker rekombination oftere – disse regioner kaldes for hotspots. Rekombination sker ofte i telomeren og næsten ikke ved centromerene. Dette betyder at der er mindre sandsynlighed for mutation pga. rekombination i 'vigtige' områder af kromosomet.

### **Redegøre for genkortlægning ved segregations- og koblingsanalyser, herunder LOD-score begrebet**

Ved brug af polymorfe genmarkører og familieundersøgelser er det muligt at finde en markør, som er koblet til en allel for en given arvelig sygdom. Herefter kan man ved lidt snilde og matematisk kunnen (og brug af logaritmer) udregne LOD-scoren.

En LOD-score angives i forhold til en given rekombinationsfraktion. F.eks. betyder en LOD-score på 4 til  $\theta = 0,05$  at der  $10^4 = 10.000$  gange så stor sandsynlighed for at to alleler er

koblede (dvs. mindre en 5 cM fra hinanden). Normalt siger man at en LOD-score på +3 eller større er konfirmation for at allelerne er koblede og en LOD-score på -2 eller mindre er konfirmation på at allelerne ikke er koblede.

### **Beskrive kortlægningen af menneskets genom, fra etablering af et genetisk kort, over et fysisk kort af overlappende genomiske fragmenter, til sekventering og identifikation af gener**

Først blev der etableret et genetisk kort, ved brug af polymorfe sekvenser med en afstand på 10 cM igennem hele genomet. Herefter blev der etableret et fysisk kort ved bl.a. fluorescent in situ hybridisering (FISH) samt somatisk cellehybridisering. Til slut blev DNA'et sekventeret, dog kun de dele som ikke var "fyld". Herefter kan forskergrupper over hele verden benytte genkortene til at identificere gener og deres placering i det humane genom.

### **Beskrive fysiske metoder til genkortlægning: in situ hybridisering, somatisk cellehybridisering**

Ved fluorescens in situ hybridisering (FISH) konjugeres en DNA probe med modificerede nukleotider, således at de hybridiserede regioner, efter hybridisering med patient prøven, kan ses under UV-lys. Denne metode har vundet meget indpas pga. den giver resultater ret hurtigt.

Ved somatisk cellehybridisering er det muligt at smelte to celler fra to forskellige arter sammen til en celle (vha. Sendai virus). Herefter fås en hybrid celle, i hvilken kun et enkelt humant kromosom er tilbage. Det er muligt at undersøge hvilket kromosom det drejer sig om. Herefter kan man vælge hybride celler som indeholder forskellige kromosomer, og det er så muligt at kortlægge det enkelte kromosom mere præcist.

### **Redegøre for diagnostisk markøranalyse, herunder intra- og ekstragene DNA markører samt betydningen af flankerende markører**

Ved diagnostisk markøranalyse og familiestudier er det muligt at undersøge hvilke DNA markører, som kan påvise forskellige sygdomsalleler.

Ved brugen af flankerende markører er det muligt at undersøge om f.eks. en moder er bærer af allel for Duchennes muskulær dystrophy.

### **Beskrive betydningen af koblingsuligevægt, eksempelvis i HLA-regionen**

Koblingsuligevægt i HLA-regionen med antigenerne A1 samt B8 betyder at de ofte forekommer i personer af vesteuropæisk afstamning.

### **Redegøre for forskelle og sammenhænge mellem kobling og association**

## **Cytogenetik**

### **Beskrive teknikken bag fremstilling af kromosomer fra en perifer blodprøve**

En venøs blodprøve tilsættes et lille volumen vækstmedium tilsat phytohaemagglutinin (fremmer T lymfocytvæksten). Prøven opbevares i 3 dage, under sterile forhold og ved 37 grader. Cholchicin tilsættes (alle celler 'fryses' i metafasen). En hypotonisk opløsning tilsættes således at cellerne lyserer. Herefter fixes de frie kromosomer og farves.

### **Redegøre for menneskets normale karyotype, herunder de morfologiske karakteristika**

Mennesket er i besiddelse af 46 kromosomer. 22 af disse (autosomerne) findes parvis, mens der findes to kønskromosomer (XX hos kvinder og XY hos mænd). Desuden spiller størrelse og formen af kromosomerne ind i bestemmelse af karyotypen. Kromosomet defineres også ud fra om det har lange arme, korte arme og/eller satellitter, samt efter placeringen af centromeret.

### **Definere kromatid, søsterkromatider, homologe kromosomer**

Kromatiderne er de to bånd som hvert kromosom danner under celledeling og som bliver holdt sammen af centromeret. Et søsterkromatid er et sæt identiske datterkromatider, som er dannet fra et enkelt kromosom. Homologe kromosomer er f.eks. et sæt af kromosom 13. Dvs. i en mand findes der 22 homologe kromosomer samt et X og et Y kromosom.

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

G-bånd farvet med Giemsa giver kromosomerne et karakteristisk og reproducerbart mønster af lyse og mørke bånd. Kromosomerne skal først denatureres med trypsin og derefter farves.

Q(uinacrin)-bånd farves på samme måde som Giemsa, men skal studeres under UV-fluorescent mikroskop.

R(everse)-farvning farver båndene omvendt i forhold til Giemsa. Dette skyldes at kromosomerne varme-denatureres.

### **Beskrive teknikken bag fluorescens in situ hybridisering (FISH) og hvilke typer af prober man benytter til diagnostik (1:whole chromosome paint, 2:centromerspecifikke, 3:telomer-specifikke, 4:locus-specifikke)**

Teknikken er beskrevet tidligere.

1. Benyttes til diagnostik af små translokationer kromosomerne imellem.
2. Benyttes til hurtig diagnostik af de almindelige anepluoide syndromer (trisomi 13, 18, 21 [Down's]).

3. Benyttes til at findes deletioner hos børn med uforklarlig mental retardering.
4. Benyttes til at identificere submikroskopiske deletioner.

### Angive og læse nomenklaturen for kromosom-båndstrukturen

Pr. definition er hver kromosomarm inddelt i regioner og hver region er underinddelt i bånd, nummereret fra centromeret og ud. Et givet punkt på et kromosom er angivet som kromosom nr., armen (p eller q), regionen og båndet, f.eks. 15q12. Nogle gange læses region afsnittet ikke og 15q12 læses: bånd 12 på den lange arm af kromosom 15.

Normal mand og kvinde skrives som: 46,XY og 46,XX. En mand med trisomi 21 (Down's) ville angives som 47,XY,+21.

Forkortelse	Forklaring	Forkortelse	Forklaring
p	kort arm	q	lang arm
cen	centromer	del	deletion, 46,XX,del(1)(q21)
dup	duplikation, 46XX,dup(13)(q14)	fra	Fragile site
i	Isochromosom, 46,X,i(Xq)	inv	inversion, 46XX,inv(9)(p12q12)
ish	in situ hybridisering	r	ring, 46XX,r(21)
t	translokation, 46,XY,t(2;4)(q21;q21)	ter	termination af enden på en arm, pter eller qter
/	mosaik, 46,XY/47,XXY	+ eller –	Bruges nogle gange for at indikere optaget eller tabt del af et kromosom, 46,XX,5p–

### Definere gamet og zygote

Gametter er de celler i kroppen som transmitterer kroppens arvemateriale til den næste generation (de er haploide).

Zygoten er sammensmeltningen af en mandlig og en kvindelig gamet (den fertiliserede oocyt).

### Definere mosaik og kimære

En mosaik er en person som har to forskellige cellelinier, der er deriveret fra den samme zygote.

En kimære er en person som består af to forskellige cellelinier med hver deres genotype.

## Gør rede for meiosens celledelinger, herunder konsekvenserne af non-disjunktion i 1. og 2. kønsdeling hos henholdsvis kvinde/mand

Fordobling af kromosomer => overkrydsning => 1. meiotiske deling => 2. meiotiske deling => 4 celler (spermatozoer) / 1 celle + 3 polarlegemer (oocyt) med kun 23 kromosomer.

Ved non-disjunktion i meiose I fås to disomiske gameter samt to nullosomiske gameter.

Kromosom abnormalitet	Paternal (%)	Maternal (%)
Trisomi 13	15	85
Trisomi 18	10	90
Trisomi 21	5	95
45,X	80	20
47,XXX	5	95
47,XXY	45	55
47,XYY	100	0

## Redegøre for kønsspecifik prægning (imprinting) og relationer til uniparetaal disomi (UPD)

Ved sammensmeltning af to gameter, hvor den ene er disomisk og den anden monosomisk (normal) fås en trisomisk zygote. I nogle tilfælde vil der ske et tab af et kromosom således at zygoten bliver disomisk. Der er herved (hvis der er lige stor sandsynlighed for hvilket kromosom som tabes) 1/3 sandsynlighed for uniparetaal disomi. Man taler om uniparetaal isodisomi hvis fejlen er sket i meiose II og om uniparetaal heterodisomi hvis fejlen er sket i meiose I.

UPD er forklaringen på at drengebørn hvor kun faderen har hæmofili allelet, kan blive blødere.

## Angive hyppigheden af kromosomfejl blandt spontane aborter og nyfødte

Ca. 50% af alle spontane aborter har en kromosomfejl. Blandt nyfødte er der 0,5-1%, som lider af kromosomfejl.

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

Bl.a. Angelman og Prader Willi syndromerne skyldes mikrodeletioner på 15q11-12 afhængende om det er moderens eller faderens kromosom der er noget galt med.

## Beskrive nomenklaturen for den normale karyotype, og ved kromosomfejl

Er gjort tidligere.

## **Beskrive strukturelle kromosomabnormiteter**

Brug den tidligere tabel for kromosomfejl, så skal det nok gå.

## **Definere en translokationsheterozygot (translokationsbærer) og risikoen ved befrugtning**

Hos en translokationsbærer er der sket en translokation af genetisk materiale fra et kromosom til et andet. Disse kan være balancerede (der er ikke sket noget væsentligt tab af genetisk materiale) eller ubalancerede (der er mistet en væsentlig del af det genetiske materiale). I tilfælde af en balanceret translokationsbærer er fænotypen normal, men der er dog risiko for at dennes afkom vil være en ubalanceret translokationsheterozygot.

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

Okay, der er ret mange ting, og hvis jeg skrev det her ville det blive en lang opremsning af bogen. Kig i stedet selv i kap. 17 i Emery's. Der er masser af fine tabeller med den slags info.

## **Redegøre for alderens betydning for forekomst af Down's syndrom**

Jo ældre moderen er jo større er risikoen. 1 ud af 5000 ved 20 år. 1 ud af 30 ved 45 år.

## **Redegøre for indikationerne for kromosomanalyse**

Ved medfødte misdannelser, sen udvikling, gentagne aborter, graviditet hos en ældre kvinde vil man benytte en kromosomanalyse for at udelukke/konfirmere genetiske defekter.

## **Cancergenetik**

### **Definere cancer**

En cancer er en sygdom, hvor en enkelt eller en gruppe af cellers proliferation ændres drastisk medførende drastisk vækst, hyperplasi samt øget produktion af f.eks. hormoner.

### **Redegøre for genetiske og miljøbetingede faktorerens betydning ved cancerudvikling**

Der findes cancere, som udelukkende er miljøbetingede (f.eks. lungecancer hos aspestarbejdere), mens andre cancere er udelukkende genetisk betingede (retinoblastom). I den største gruppe cancere spiller begge faktorer dog ind. Således kan man være disponeret for en given cancer, hvis man har et bestemt gen.

### **Redegøre for onkogener, tumor repressor gener og DNA-repair gener, og den rolle de kan spille for udviklingen af visse cancerformer**

Onkogener inddeles i proto-onkogener og cellulære onkogener. Proto-onkogener er den almindelige form for genet, og det tyder på at de har en vigtig funktion i reguleringen af celledfunktionerne. Cellulære onkogener er derimod muterede proto-onkogener der har mistet deres regulerende funktion. Et proto-onkogen kan også overudtrykkes f.eks. ved at en regulerende sekvens for et immunoglobulin bliver translokeret opstrøms for det. Ved mutation kan et oncogen også amplificeres (kopieres således at der findes flere alleler). Blandt oncogenerne findes bl.a. mange vækstfaktorer.

Tumor repressorer er gener, som, hvis de bliver inaktiverede, fører til sygdom. Disse er ofte recessivt arvelige. Som eks. kan nævnes retinoblastoma som arves recessivt.

Onkogener fremmer celledeling, mens tumorrepressorer hæmmer dette.

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

### **Beskrive cancer med mendelsk arvegang (f.eks. polyposis coli, retinoblastoma, brystkræft)**

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

Retinoblastoma findes derimod både som en arvet og ikke arvet autosomalt recessiv sygdom.

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

Teorien forklarer at den arvelige form af bl.a. retinoblastoma både indtræder tidligere og er mere alvorlig (flere tumorer) end den ikke-arvelige. Dette forklares ved at der ved den arvelige form er en mutation i den ene gamet. Da sygdommen er autosomal recessiv skal der 'kun' ske en mutation i det andet gen (da det første allerede er muteret) for at sygdommen opstår. Samtidigt kan den opstå flere steder, da alle cellerne allerede har et muteret gen fra befrugtningen. Ved den ikke-arvelige form kræves der dog en mutation i begge homologe gener i en given celle. Dette er der selvfølgelig mindre sandsynlighed for, og der er endnu mindre sandsynlighed for at der sker en 'two-hit' mutation i flere celler. Derfor er der ofte kun en tumor ved den ikke arvelige form.

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

En øget SCE i celler udsat for carcinogener eller mutagener i en in vitro test er et stærkt bevis på øget kromosom ustabilitet og derved det givne carcinogens eller mutagens effekt. Normalt finder der 10 SCE'er sted, men dette tal er stærkt forhøjet ved f.eks. xeroderma pigmentosa efter udsættelse for UV-lys.

### **Redegøre for tilstedeværelsen af karakteristiske kromosomtranslokationer ved visse cancerformer**

Kromosomforandringer (især translokation) kan føre til kimæraer, hvilket medfører ændrede biokemiske egenskaber eller ændring af funktionen af proto-oncogener. Som et eks. kan det første føre til kronisk myeloid leukæmi mens det sidste medfører Burkitt's lymphoma.

## ***Klinisk genetik***

### **Angive relativ hyppighed af arvelige og genetisk betingede sygdomme**

2-3% af alle nyfødte har mindst én stor medfødt genetisk betinget abnormitet. Hos voksne er 1% af alle sygdomme genetisk betingede. Man mener at blandt de ældre er 50% af alle medicinske problemer genetisk betingede.

### **Redegøre for stamtavler**

Stamtavler er et godt redskab til at danne sig et overblik over en families genetiske historie. Ud fra stamtavler er det muligt at forudsige/beregne sandsynligheder for arvning af genetiske sygdomme. Se fig. 6.1 s. 98 i Emery's for stamtavletegn.

### **Beregne risiko for arvelig sygdom, herunder anvendelse af Bayes formel**

Siderne 294-300 i Emery's. Der er masser af regneeksempler. Det er ren sandsynlighedsregning. Det bedste råd jeg kan give er at man skal gå til timerne.

### **Redegøre for familieanamnesens betydning for diagnostik af arvelige og genetisk betingede sygdomme**

Hvis man er i besiddelse af familieanamnesen er det muligt at opstille en stamtavle og derfra beregne evt. sandsynlighed for at sygdommen arves.

### **Angive mikrosymptomer (minor symptoms)**

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

### **Angive formålet med genetisk rådgivning**

Genetisk rådgivning gives til forældre, som ved at der findes en arvelig sygdom i familien, således at de, baseret på risiko-beregning, kan bestemme om de ønsker at få et barn eller ej.

### **Redegøre for de elementer, som indgår i genetisk rådgivning**

1. Diagnose – baseret på anamnese, objektiv undersøgelse samt ”detektivarbejde”
2. Beregning af risiko

3. Kommunikation med konsultant (de kommende forældre)
4. Diskussion omkring de muligheder som foreligger
5. Langsigtet kontakt og støtte

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

Misdannelser behøver ikke nødvendigvis at være genetisk baserede. De kan sagtens være sket som følge af fysiske påvirkninger. F.eks. manglende ekstremiteter (arm, ben, fingre) pga. amnionbånd, der har "skåret" f.eks. fingrene over under udviklingen. Enkeltstående syndromer (som Down's) kan opstå på grund moderens høje alder, eller som følge af påvirkninger under graviditeten (thaledomid børn, alkohol m.v.)

### **Definere anticipation**

Tendensen i nogle autosomt dominante sygdomme til at forværres eller indtræde tidligere med hver efterfølgende generation (f.eks. myotonisk dystrophy samt Huntington's chorea).

### **Angive obligate anlægsbærere ved X-bundne sygdomme**

Piger af fædre med recessive X-bundne sygdomme vil være obligate anlægsbærere. Dette ses f.eks. i familier hvor hæmofili-allelet raserer.

### **Definere empirisk risiko**

Ved multifaktorielle (især polygenetiske) sygdomme gives genetisk rådgivning efter den empiriske risiko, som er baseret på observationer samt erfaringer og forekomst i befolkningen.

### **Angive empirisk risiko for hyppige, arvelige sygdomme**

Den empiriske risiko for hyppige, arvelige sygdomme hos 1. gradsfamilie (af en syg person) dvs. søskende eller børn er  $P^{1/2}$  hvor P er incidensen i befolkningen. Dvs. en incidens på 1/1000 giver en empirisk risiko på 1 ud af 32 eller 3%.

Hos 2. og 3. gradsfamilie er risikoen henholdsvis  $P^{3/4}$  og  $P^{7/8}$ .

### **Redegøre for de forskellige niveauer man kan gøre diagnostiske undersøgelser (gen, genprodukt, fænotype)**

Ved diagnostik af gener kan man ved f.eks. FISH undersøge mikrodeletioner, mutationer i kromosomer mv.

Ved diagnostik af genprodukt kan man undersøge forekomst eller mangel af f.eks. enzymer eller antistoffer.

Ved diagnostik på fænotype niveau undersøger man de fysiske og fysiologiske symptomer (f.eks. nedsat intelligens og fysiske ansigtstræk mv.)

### **Redegøre for metoder til anlægsbærerdiagnostik**

Ved diagnostisk markøranalyse er det muligt, ved først at undersøge syge familiemedlemmer og derefter de som man mistænker for at være bærere, at finde en polymorf markør, som er koblet til sygdomsallelet, og derigennem diagnosticere evt. bærere.

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

Behøver ikke videre forklaring.

### **Beskrive indikationer for prænatal diagnostik**

Jeg remser op: Høj maternal alder, tidligere børn med kromosomdefekter, familieanamnesen viser; kromosomabnormiteter, monogene sygdomme, neuralrørsdefekter, andre medfødte defekter, ved abnormiteter under graviditeten, andre faktorer som f.eks. beslægtede forældre eller visse maternale sygdomme under graviditeten.

### **Beskrive amniocentese, chorion villus biopsi og UltraLyds-undersøgelse**

Ved amniocentese aspireres 10-20 ml amnionvæske igennem abdominalvæggen under UL-vejledning. Denne centrifugeres, sættes til vækst i 14 dage og der udføres en DNA-analyse vha. PCR. Undersøgelsen udføres i 16. graviditetsuge og resultatet foreligger efter 14 dage. Ved undersøgelse af væsken for alpha-fetoprotein kan der undersøges for neuralrørsdefekter. Der er 0,5-1% risiko for abort ved proceduren. Hvis forældrene ønsker en abort skal denne foretages i det 2. trimester, hvilket er ret øv, da fødslen så skal induceres. ØVØV.

Chorion villus biopsi udføres i 10-12 uge (1. trimester) under UL-vejledning. Ved transabdominal eller transcervical aspiration af chorion villi hentes et af de oprindelige trofoblast lag (fra fosteret). Dette oprenses for den maternale decidua og prøven undersøges.

UL-undersøgelse kan udføres af en erfaren gynækolog til påvisning af strukturelle defekter som ikke nødvendigvis er genetisk betingede.

### **Redegøre for metoder til behandling af arvelige sygdomme**

Ved genetiske sygdomme der resulterer i en manglende produktion af givne enzymer eller hormoner, er det muligt at tilføje disse for at mildne tilstanden. F.eks. gives der insulin ved diabetes mellitus I. Ved hæmofili type A og B kan man give faktor VIII og faktor IX.

## Redegøre for mulig anvendelse af genterapi

Ved genterapi (som hører fremtiden til) vil det være muligt at ”rette” fejl i gener ved at indsætte et gen vha. en vektor f.eks. en retrovirus.

## Angive betydning og anvendelse af genetiske registre

Genetiske registre er vigtige for opretholdelse af en gensidig kontakt mellem familier, som er ramt af genetiske sygdomme og genetikerne, for at man kan yde bedre rådgivning og støtte, samt undersøge og følge sygdommene og disses udvikling.

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

Det er muligt at screene forskellige grupper for arvelige og genetisk betingede sygdomme, således at man kan advare forældre om høje risikoer for sygdom. Erfaring har vist at screening af mindre risikogrupper, som f.eks. amerikanske ashkenazi jøder, eller familier giver bedre resultater mht. forebyggelse pga. at personerne i de grupper er mere opmærksomme og vidende omkring sygdommene.

## Beskrive kombineret læbe-/ganespalte, isoleret ganespalte som multifaktorielle tilstande og som led i sygdomme

Læbe-/ganespalter kan være multifaktorielt betingede. Det ses således at incidensen er højere blandt 1. gradsfamilie af en person med l/g-spalte, og at incidensen falder jo længere ud i familien man kommer. Er der mere end ét familiemedlem med l/g-spalte er forekomsten endnu højere.

Ved Patau's syndrom (trisomi 13) har børnene normalt kraftige l/g-spalter og meget nedsat lang-tids-overlevelse. Syndromet forekommer i 1 ud af 5000 graviditeter og der er vidst sammenhæng mellem øget maternal alder ved graviditet og incidensen.

## Redegøre ved gendefekter ved dystrophia musculorum progressiva af henholdsvis typen Duchenne og typen Becker

Ved deletioner af DMD-genet (Xp21) eller ved X-autosomal translokation imellem genet på X og et autosom vil dette medføre enten Duchenne's muskulær dystrophi eller den mildere Becker's MD. DMD-genet koder for enzymet dystrophin. Ved mangel af dette opstår DMD. Ved analyse af dystrophin ved BMD viser enzymet kvalitative frem for kvantitative abnormiteter. Der findes ingen effektiv behandling for DMD eller BMD.

## Redegøre for ætiologi, symptomer, diagnose, anlægssbærer- og prænataldiagnostik, behandling og forebyggelse af fenyktonuri (PKU), cystisk fibrose, neurofibromatose og chorea Huntington

	PKU	Cystisk Fibrose	Neuro-fibromatose	Chorea Huntington
<b>Ætiologi</b>	Mangel på enzymet PAH pga. 'genetisk blok'. 1 ud af 10.000 i Vest-Europa	Autosomt recessiv arvelig sygdom. Mutation af CF-genet, beliggende på 7q31. 1 ud af 2000 til 1 ud af 3000 i Vest-Europa	Autosomal dominant. 50% af type I skyldes nye mutationer (høj mutationsrate) Genet sidder nær centromeret på den lange arm af kromosom 17. NF1 genot fungerer som en tumor repressor -NF2 locus sidder på 22q	-Autosomal dominant -næsten komplet penetrans -meget lav mutationsrate -defekt lokaliseret til kromosom 4. Af triple-nukleotid typen (CAG) (repeat)
<b>Symptomer</b>	-Mangel på tyrosin - Fenylalanin - Mangel på melanin (blond, lys hud) - retardation - epilepsi	-Kronisk lungesygdom (infektion) førende til fibrose samt hjertefejl sekundært. -Obstruktion af pancreassaft pga. infektion i pancreasgangene -Cirrhose -Bilat. medfødt mangel af vas deferens	-Café-au-lait pletter -små, bløde hudvækster (NF) -Lisch noduler i iris -epilepsi, CNS tumor eller scorliose (hos nogle få)	-kan debutere i alle aldre -psykisk ændret adfærd – senere depression og dementia -ufrivillige, kastende bevægelser (chorea)
<b>Diagnose</b>	Fenylalanin eller fenylypyruvat syre i urin eller blod	Markøranalyse	6 café-au-lait pletter på min. 5 mm i diameter	-CT-scanning viser selektiv atrofi af nucleus caudatus (ikke diagnostisk) -Diagnose mulig ved genetisk analyse
<b>Anlægssbærer-diagnose</b>	-	ja	autosomal dominant, sååå!	Fat det – autosomal dominant
<b>Prænatal-diagnose</b>	-	-DNA undersøgelse fra chorion villi	Er mulig, men folk vælger det ikke, da de ikke	udføres ikke

		- Koblingsanalyse med intragene markører	anser NF1 for at være en særlig alvorlig sygdom	
<b>Behandling</b>	Lav phenylalanin diæt indtil voksen	Genterapi i fremtiden?	Ingen	-Injektion af stamceller i caudate nucleus og putamen i CNS
<b>Forebyggelse</b>	-Neonatal screening og efterfølgende behandling. -Lav PA diæt til gravide mødre med PKU	-Neonatal screening med efterfølgende fysioterapi og antibiotika -Tilbud om kaskadescreening til familier med tidligere CF	Anses ikke som alvorlig. Det er de færreste som får de alvorlige symptomer	sorry

## **Populationsgenetik**

### **Beregne genfrekvenser, geno- og fænotypefrekvenser**

Genotype	Fænotype	Frekvens
AA	A	$p^2$
Aa	A	$2pq$
aa	a	$q^2$

Genfrekvens:  $p + q = 100\%$

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

Hardy-Weinberg ligevægten siger at frekvensen af forskellige allelfrekvenser i en population med tilfældig parring og uden selektion altid vil være konstant fra generation til generation.

En høj mutationsrate vil øge en given allelfrekvens i befolkning og derved forskyde H-W ligevægten. Under normale forhold har mutationer dog ikke den store indvirkning på ligevægten pga. den nedsatte fitness i muterede celler.

Immigration vil (alt efter mængden af indvandrere) betyde at H-W ligevægten forskydes mere eller mindre i en given retning, for at indstille sig i en ny ligevægtstilstand.

Emigration vil ikke have nogen effekt på ligevægt så længe at emigranterne er udvalgt tilfældigt. Hvis f.eks. alle blødere blev udvist af Danmark ville dette have en effekt på ligevægten.

### **Definere Hardy-Weinberg loven**

Hardy-Weinberg ligevægten er konstant fra generation til generation med hensyn til den relative forekomst af forskellige alleler i en population med tilfældig parring og uden selektion.

### **Beskrive genetisk polymorfi**

En genetisk polymorf locus indeholder mindst 2 alleler, hver med en frekvens på mere end 1%. Alleler med frekvenser på mindre end 1% kaldes for sjældne varianter.

### **Beskrive metoder til påvisning af polymorfier**

Genetisk polymorfi kan påvises ved brug af polymorfe markører.

## **Angive eksempler på blodtypemorfier, enzym- og andre proteinpolymorfier samt restriktions-fragment-længde-polymorfier (RFLP)**

Af blodtype polymorfier kan nævnes ABO-systemet, samt Rhesus-systemet. Af enzym/proteinpolymorfi kan nævnes serum proteinerne. RFLP ses f.eks. ved skæring af de forskellige blodtypealleler med det samme restriktionsenzym.

## **Redegøre for den teoretiske og praktiske anvendelse af genetiske polymorfier**

Polymorfe markører anvendes bl.a. til sygdomsbestemmelse ved forskellige arvelige sygdomme og ved prænatal diagnostik.

## **Skitse virkningen af selektion over for autosomale og X-bundne gener, dominante/recessive**

Ved negativ selektion overfor autosomt dominante sygdomme (effektiv behandling/ingen reproduktion) ville antallet af ramte falde drastisk, og nye tilfælde ville kun opstå som følge af mutationer.

Ved neg. sel. overfor autosomt recessive (ikke bærere) vil der være et meget meget langsomt fald.

I sygdomme som Duchenne's MD hvor fitness er lig 0 hos ramte mænd vil selektion ikke have nogen effekt, da kvindelige bærere ofte ikke ved at de bærer genet. Hvis alle kvindelige bærere valgte at limitere deres familier ville incidensen falde til 1/3. Hvis en behandling findes der øger fitness til f.eks. 0,5 vil H-W ligevægten forskydes indtil en ny ligevægt har indstillet sig med den dobbelte incidens.

## **Angiv heterozygotfordel (positiv selektion af heterozygote)**

Heterozygotfordel ses ved nogle autosomt recessive sygdomme, hvor heterozygoter selekteres pga. en øget fitness. F.eks. ses heterozygotfordel for sickel cell allelet i malaria-områder.

## **Beskrive genetiske populationsforskelle**

Genetiske populationsforskelle ses i forskellige områder i form af en forskellige allelfrekvens. Heterozygotfordel har bl.a. en indflydelse på dette.

## **Definere genetisk drift**

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

## **Definere fitness**

Antallet af afkom som når den reproduktive alder.

## **Definere "founder effekt"**

Visse genetiske defekter er meget almindelige blandt en lille population som nedstammer fra en lille gruppe af forfædre, blandt hvilke en eller flere havde den syge allel.

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

Ikke tilfælde parring – f.eks. imellem folk af samme race/højde eller fætter/kusine forhold.

Mutation – I tilfælde af meget høje mutationsrater (f.eks. Tjernobyl)

Selektion – F.eks. jødeudryddelser eller heterozygotfordel

Små populationer – pga. founder effect

Genetisk drift – ved f.eks. immigration

## **Beskrive valgifte, indgifte og incest, sygdomsrisiko ved konsangivinitet**

Ved konsangivinitet (beslægtede forældre) er incidensen for medfødte abnormiteter forhøjet 2½ gange. Ved incest (bror/søster, forælder/barn forhold) er risikoen for abnormiteter større end 50% - incest er forbudt ved lov.

## **Multifaktoriel Arv**

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

Se s. 128 i Emery's (normalfordeling for multifaktoriel arv – afbrudt/søjlediagram for monogen).

### **Redegøre for multifaktoriel arvegang og "tærskelmodellen" herfor**

Ved multifaktorielle arvegange (f.eks. højde) er der mange faktorer, både genetiske og miljømæssige, som spiller ind. Disse kan under et kaldes for tærsklen, og vil i en befolkning eller i en familie udvise normalfordeling (s. 129 i Emery's). Normalfordelingens kurven vil dog være forskudt mod højre for en affekteret familie, idet incidensen er større i denne end i den generelle befolkning. Tærskelmodellen kan ikke bruges på enkeltpersoner, men skal bruges på grupper.

### **Beskrive den additive model**

Ved en enten-eller situation vil sandsynligheden,  $P$ , for at begivenhed A eller B indtræffer lig  $P_A + P_B$ .

### **Angive forskellen på polygen og multifaktoriel arv**

Polygen arv er determineret af sammenspil mellem flere gener, men multifaktoriel arv er determineret af samspillet mellem flere faktorer (genetiske og miljømæssige).

### **Beskrive heritabilitet**

Den del af en given karakter/sygdom/syndrom, som kan tilskrives genetiske overfor miljømæssige faktorer. Angives i procent.

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

Egenskab/sygdom	Frekvens (%)	Heritabilitet
Skizofreni	1	85
Astma	4	80
Anencephali og spina bifida	0,3	60

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

Det er muligt (ikke sikkert endnu) at diabetes mellitus er en autosomt recessiv sygdom med en penetrans på ca. 20%, hvilket forklarer at kun 1% af befolkningen er syge i stedet for de teoretiske 5%, hvis genet havde fuld penetrans.

Skizofreni menes at være en multifaktorielt determineret sygdom, og at den genetiske del er polygenisk determineret.

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

Se multifaktorielle sygdomme samt tærskelmodellen.

## **Beskrive associationen mellem HLA alleler og sygdom, og associationen mellem alfa-1-antitrypsin deficiens og lymfesygdom henholdsvis leversygdom**

Der findes en del associationer mellem HLA alleler og sygdomme. Disse kaldes for autoimmune sygdomme, og deres association med HLA alleler skyldes bl.a. at deres loci er koblede eller at visse HLA alleler har en effekt på visse antigener og patogener. Hvis man har en given HLA har man ikke nødvendigvis også den associerede sygdom, men er højst sandsynligt disponeret for den.

## **Beskrive familie- og tvillingundersøgelser ved multifaktoriel arv**

Ved undersøgelse af multifaktorielle arv, kan man ved at sammenligne monozygote og dizygote tvillingepar finde hvor meget den genetiske arv spiller ind i en given multifaktoriel sygdom.

## **Immunogenetik**

### **Beskrive den genetiske baggrund for AB0-, Rhesus- og HLA-systemet**

AB0: Der findes 4 forskellige blodtyper (A, B, AB, 0), men 6 forskellige genotyper:

Erythrocyt			Reagerer med antistof	
fænotyper	genotyper	antigen	anti-A	anti-B
0	00	-	-	-
A	AA, A0	A	+	-
B	BB, B0	B	-	+
AB	AB	AB	+	+

Rhesus: Rh-blodsystemet indeholder 3 forskellige set af tæt-koblede antigener (Cc, Dd og Ee). D er et meget kraftigt antigen, og af praktiske grund inddeles personer i Rh-positive (indeholder D antigenet) og Rhesus-negative (mangler D antigenet).

HLA-systemet: HLA-systemet er højt polymorft. To forskellige systemer er ikke kompetente med hinanden, hvis det ene system har et antigen, som det andet mangler. Da der teoretisk næsten er uendeligt mange mulige antigener i HLA-systemet, er sandsynligheden for at to personer, som ikke er i familie med hinanden, er kompatible.

Da HLA-allelerne er tæt-koblede sker der normalt ikke mutation i disse pga. overkrydsning. Da HLA-allelerne findes på kromosom 6, vil der være  $\frac{1}{4}$  sandsynlighed for at to søskende er kompatible:

Faders haplotype (kromosom 6)	P	Q
Moders haplotype (kromosom &)	R	S

Mulige kombinationer; PR, PS, QR, QS

### **Beskrive generne og den genetiske baggrund for immunoglobulinerne lette og tunge kæder**

Immunoglobuliner (Ig) består af en 2 lette (L) kæder og 2 tunge (H) kæder. Der findes 2 forskellige typer L-kæder ( $\kappa$ ,  $\lambda$ ) mens der findes 5 typer H-kæder ( $\gamma$ ,  $\mu$ ,  $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ). De 5 H-kæder er bestemmende for isotypen, som er IgG, IgM, IgA, IgD og IgE.

Et Ig kan se således ud:  $\lambda_2\mu_2$

Hver L-kæde og H-kæde bliver kodet af henholdsvis 3 (V, J, C) og 4 (V, D, J, C) DNA-segmenter (Variabel, Diversity, Junctional og Constant region).

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

DNA-regionerne er adskilt af non-coding DNA segmenter. Disse non-coding DNA-segmenter indeholder flere forskellige rekombinations-signal-sekvenser nær DNA-regionerne. Dette giver en hvis variation af Ig ved rekombination.

Yderligere variation opnås ved forskelligartet splejsning af mRNA.

## **Farmako- og Økogenetik**

### **Definere Farmakogenetik**

Den genetisk betingede variation i metabolisme og effekt af farmaka.

### **Definere Økogenetik**

Den genetisk betingede variation i modtagelighed for udefra kommende påvirkning (f.eks. fødemidler, cigaretrøg, uv-bestråling).

### **Beskrive genetisk variation ved omsætning og virkning af farmaka**

Efter indtagelsen undergår et farmakum flere trin:

1. Indtagelse
2. Absorption
3. Distribution
4. Evt. effekt på celler
5. Evt. nedbrydning
6. Eksretion

Genetisk variation kan have indflydelse på stoffets metabolisme i hvert af disse trin.

### **Angive forskellige i inaktivering af henholdsvis isoniazid og succinylcholinchlorid**

Isoniazid bruges i tuberkulose behandling. Indtages det peroralt vil det blive absorberet igennem tarmmucosa og herefter findes i blodet. Ved behandling med isoniazid kan observeres to forskellige grupper: Langsomme og hurtige inaktiverere. Hos den første gruppe inaktiveres isoniazid langsomt, mens dette sker hurtigt i gruppe 2. I Europa er fordelingen mellem de to grupper i befolkning 50/50. Isoniazid inaktivering medieres af N-acetyltransferase.

Succinylcholinchlorid lammer skeletmuskulatur og respirationen (medførende apnøe). Vejrtrækningen vender dog tilbage efter ca. 2-3 min, men hos 1 ud af 2000 tager det ca. 1 time før vejrtrækningen vender tilbage til det normale. S. benyttes som anæstesi ved operation.

### **Beskrive sammenhængen mellem G6PD-genotype og indtagelse af primakin, fenacatin og sulfonamider**

Specielle glucose-6-fosfat-dehydrogenase-genotyper (arves X-bunden recessiv) kan resultere i fænotyper med mangel af G6PD i de røde blodlegemer. Dette ses især i malariaområder (10%

af afrikanere og sydeuropæere). Hos disse vil brug af f.eks. primakin (malaria medicin) resultere i kraftig hæmolyse, hvilket kan medføre døden.

### **Beskrive genetiske forhold af betydning for omsætning af ethanol**

Ethanol omsættes i leveren af ADH (alkohol dehydrogenase) til acetaldehyd, der er toksisk. Acetaldehyd nedbrydes videre ALDH (acetaldehyd dehydrogenase).

Hos især asiater ses en mangel af ALDH2 (der findes også en ALDH1). Dette giver pga. ophobning af acetaldehyd en ubehagelig rødblussen over hele kroppen.

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

Sulfonamider kan give svær hæmolyse hos personer som lider af hæmopatier (f.eks. hæmoglobin H) – mens disse sygdomme er særdeles sjældne.

Se desuden G6PD mangel.

### **Angive genetisk disposition for sygdomme betinget af miljøfaktorer**

Radioaktiv stråling kan give mange forskellige punkt-mutation sygdomme (især hvis man er udsat under graviditeten).

UV-bestråling kan give hudkræft.

Forskellige stoffer indtaget af moder kan give kongenitive skader/mangler hos fosteret.

Fed mad kan give arthrosclerose hos personer som lider af hypercholesterolæmi.