

Kræsjkurs i prenatalgenetikk for ikke-genetikere

Del II

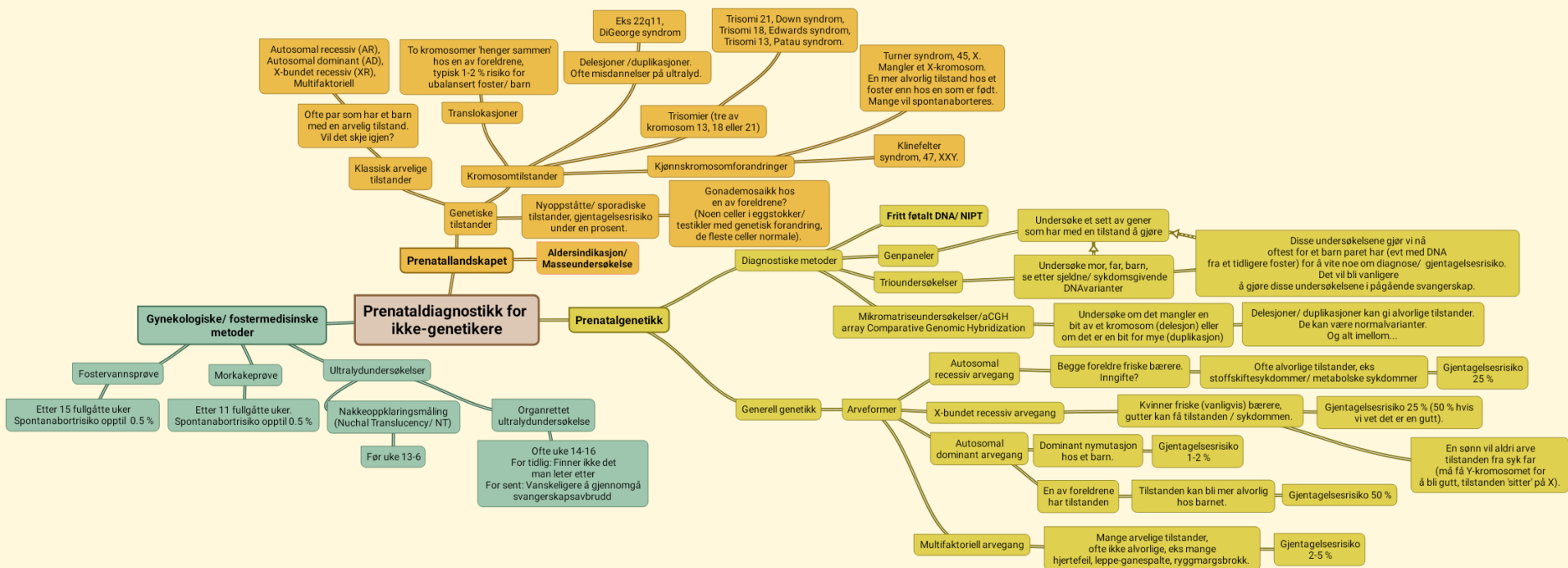


Øivind Braaten,
Seksjon for klinisk genetikk

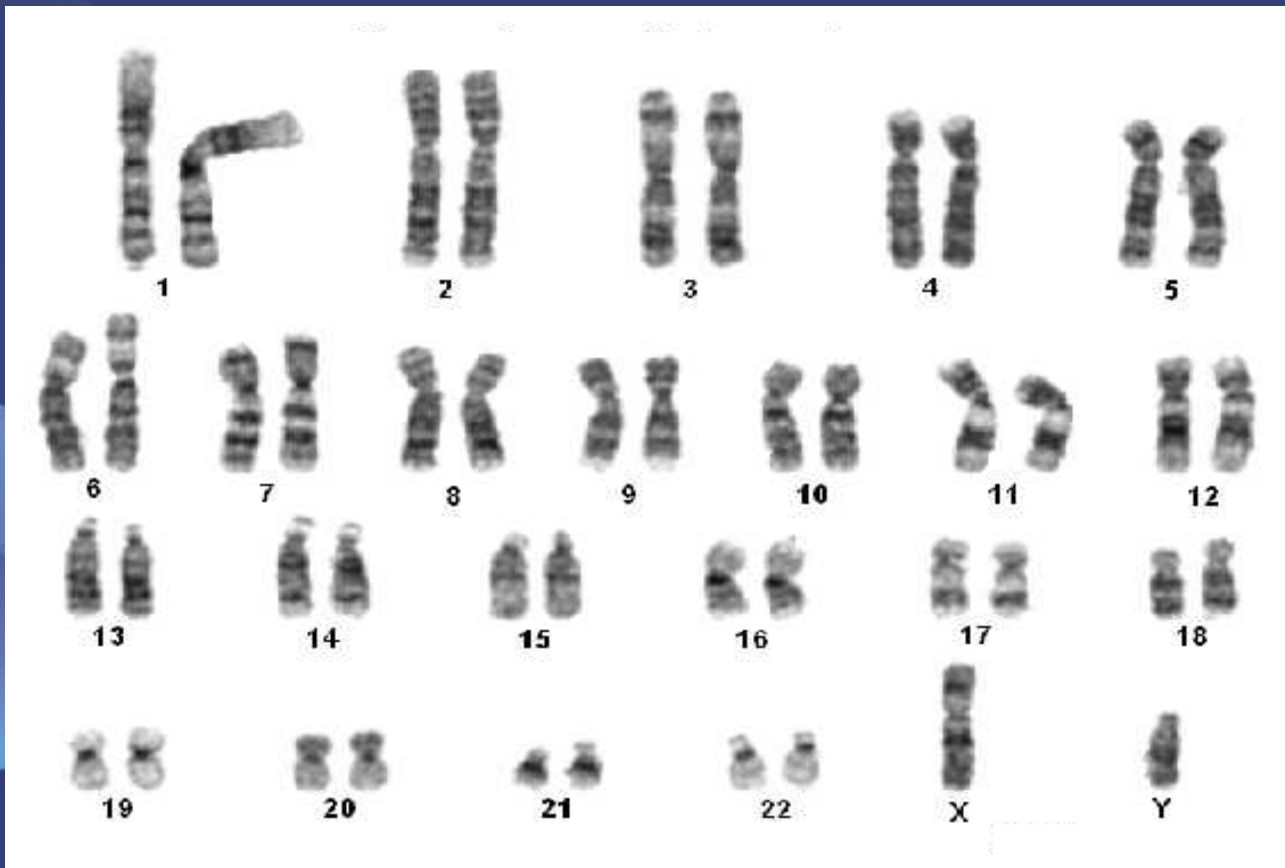
Hva skal dette handle dette om?

Oversikt

- Hvordan er kromosomene bygget opp?
- Hva skjer når vi lager kjønnsceller?
- Hvordan arves det?
 - autosomal recessiv arvegang (AR)
 - X-bundet recessiv arvegang (XR)
 - autosomal dominant arvegang (AD)
 - multifaktoriell arvegang
- Hvordan kan vi undersøke kromosomer?
- Hvordan kan vi undersøke DNA?



Kromosomene



Om kjønn

Kvinner har to X-kromosomer, 46, XX

Menn har ett X og ett Y-kromosom, 46, XY

Hvordan snakker vi om kromosomene?

Omtrent midt på kromosomet er det en innsnøring, centromeren.

Det som er på oversiden av centromeren, kalles den korte armen.

Det som er på nedsiden av centromeren, kalles den lange armen.

Hvordan snakker vi om kromosomene?

Den korte armen kalles p-armen, den lange armen kalles q-armen.

De lyse og mørke båndene nummereres fra centromeren og utover. Det første båndet på den korte armen (p) er bånd p1.

Hvis man får høyere oppløsning ser man kanskje at bånd 1 egentlig er to bånd.

Hvordan snakker vi om kromosomene?

Hvis bånd p1 er to bånd, kaller vi dem p11 og p12.

Kanskje ser vi at bånd p11 egentlig er to bånd.

Hva kaller vi dem da?

Bånd p11.1 og bånd p11.2.

Sånn er det.



Translokasjoner

Trans betyr over eller på den andre siden av
(som i transsibirske jernbane),
locus betyr sted.

En translokasjon betyr at noe er på et annet
sted enn det pleier å være.

Translokasjoner

Ett kromosom i et par har 'brukket', ett kromosom i et annet par har 'brukket', og de to bitene har byttet plass.

Translokasjoner

En person som har er balansert translokasjonsbærer, vil vanligvis være klinisk frisk og ikke ha problemer selv.

Translokasjoner

En person som er balansert translokasjonsbærer, vil kunne danne kjønnsceller med et ubalansert oppsett.

Et foster/ barn med et ubalansert oppsett vil typisk ha medfødte misdannelser og psykisk utviklingshemning.

Translokasjoner

Et par hvor den ene har en translokasjon, vil typisk ha en sannsynlighet på 0.5 – 3-4 % for et levendefødt barn med en ubalansert tilstand.

Et par i denne situasjonen er forventet å oppleve spontanaborter.



Kjønnscelledeling

For hvert kromosompar går ett kromosom til den ene, og ett kromosom til den andre kjønnscellen.

En kjønnscelle har et halvt sett kromosomer. Det halve settet fra mor kommer sammen med det halve settet fra far, og det blir et fullt sett igjen.

Autosomal recessiv arv



Jenny

Jenny ble født til termin, 3370 g og 49 cm.

Hun begynte å krabbe. Hun fikk hår tidlig, langt, lyst hår som mormor.

Hun begynte å gå.

Hun snublet mer og mer. Hun ble sengeliggende.

Hun døde da hun var nesten tre år gammel.

Hun hadde en stoffskiftesykdom/ metabolsk sykdom.

Sykdommen er autosomalt recessivt arvelig.

Det er 25 % sannsynlighet for at neste barn får samme tilstand.

Autosomal recessiv arvegang

Begge foreldrene til Jenny er friske.
Hvordan kunne Jenny få en alvorlig, arvelig sykdom?

(‘Det er ingen arvelige sykdommer i familien min. Og ikke i familien til mannen min heller.’)

MOR

FAR

$S\bar{S}$

$S\bar{S}$

SS

$S\bar{S}$

$S\bar{S}$

$\bar{S}\bar{S}$

$$\frac{1}{4} = 25\%$$

Autosomal recessiv arv

Hvert barn har en sannsynlighet på 25 % for å få den samme sykdommen som den syke broren eller søsteren.

Og hvert barn har en sannsynlighet på 75 % for ikke å få sykdommen.

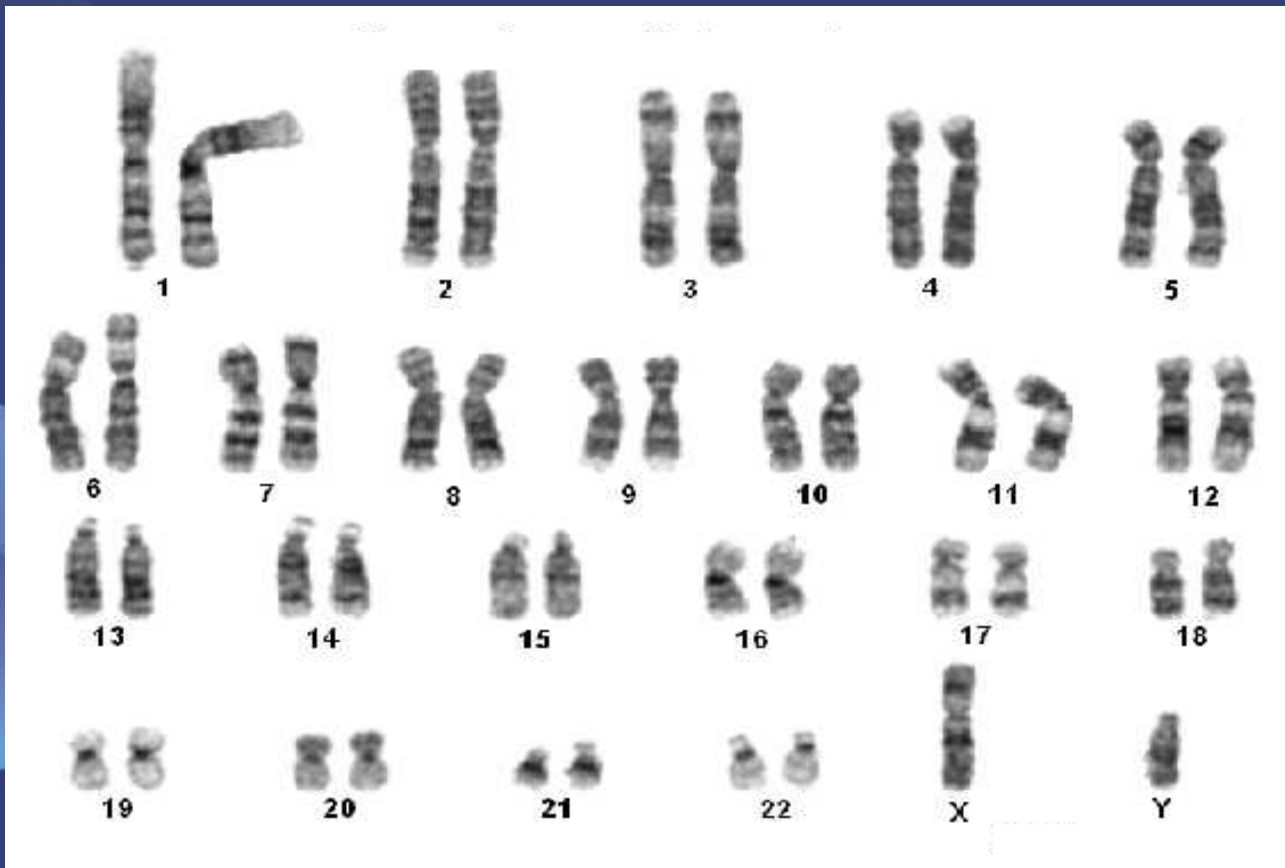
Alle er bærere for noe

Alle er bærere for 4-6 recessive sykdommer



Kjønnsbundet arv, X-bundet recessiv arvegang

Kromosomene

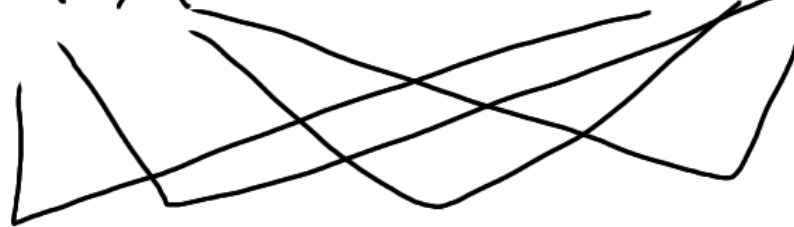


MOR

FAR

X X^S

X Y



$$\frac{1}{4} = 25\%$$

XX

XY

X^SX

X^SY

Kjønnsbundet arv, X-bundet recessiv arvegang

Kvinner er friske bærere.

Gutter og menn kan være syke.

Hver sønn av en kvinne som er bærer, har
50 % sannsynlighet for å bli syk.

Hver datter av en kvinne som er bærer, har
50 % sannsynlighet for å bli (frisk) bærer.

Når vi ikke vet kjønn, er det 25 %
sannsynlighet for sykt barn.

Kan sønnen til Thomas bli bløder?

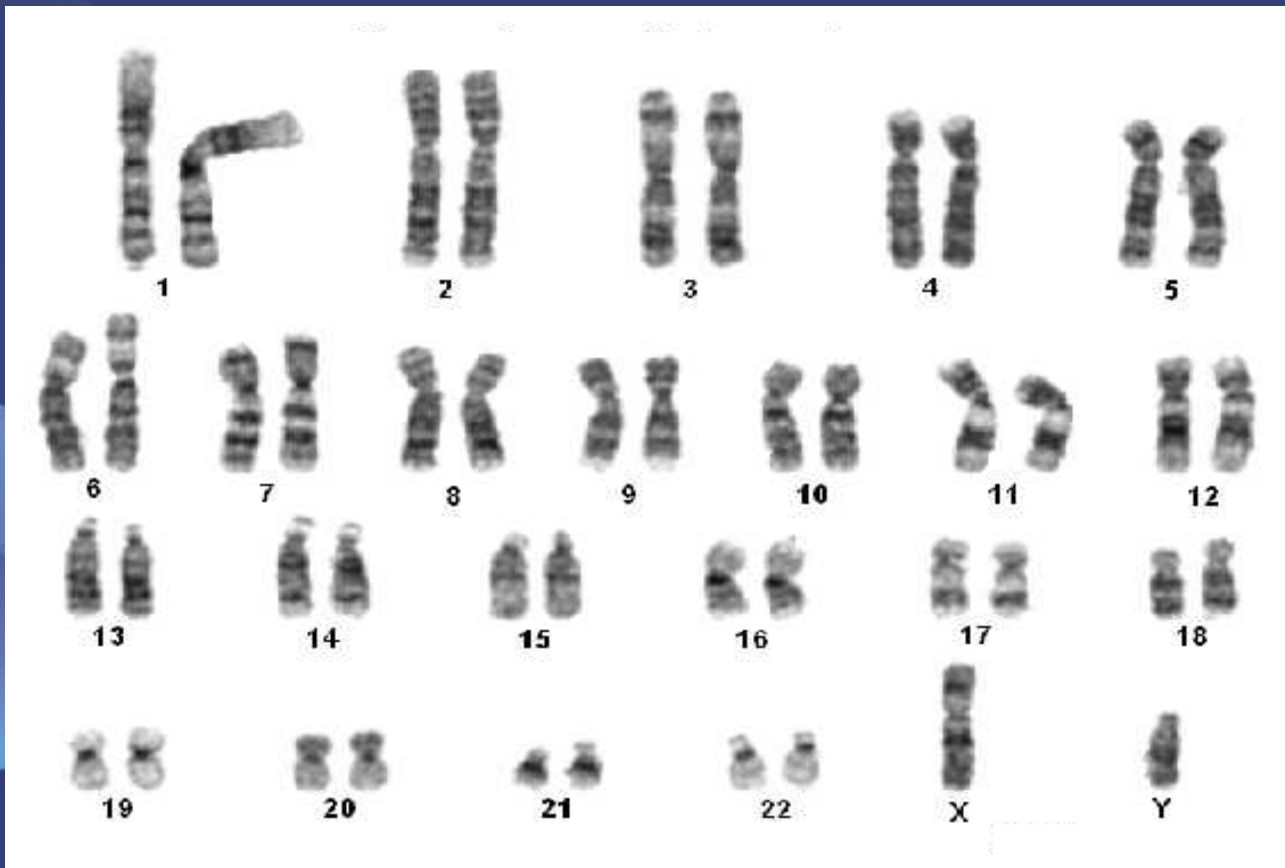
Ida er gravid. Partneren hennes, Thomas, er bløder. Han har lavt faktornivå, og har hatt mange vanskeligheter med tilstanden sin. Han vet at dette er arvelig. Han vet at bare gutter får det. Han er redd for at sønnen hans skal bli bløder, hvis han får en sønn.



Autosomal dominant arv



Kromosomene



MOR

FAR

$\bar{S}\bar{S}$

$S\bar{S}$

$\boxed{S\bar{S}} \bar{S}\bar{S}$

$\boxed{S\bar{S}} \bar{S}\bar{S}$

$$\frac{1}{2} = 50\%$$



Polygen/ multifaktoriell arv



Ulrik har ryggmargsbrokk

Hedda og Martin har en sønn, Ulrik. Han ble født med ryggmargsbrokk.

Ulrik er to og et halvt år gammel. Han kan ikke gå. Legen sier at han kanskje kan lære å gå med krykker, men kanskje må han bruke rullestol. Han har hatt vannhode/hydrocefalus. Han har fått dren/shunt, men det har gått tett flere ganger.

Hedda er gravid

Kan fosteret i dette svangerskapet også ha
ryggmargsbrokk?

Hvor sannsynlig er det i tilfelle?

Polygen/ multifaktoriell arv



MOR

FAR

BARN

						TERSEKEL		
+	+	+	+	+	-	-	-	-
+	+	+	+	+	+	-	-	-
+	+	+	+	+	+	+	-	-

Polygen/ multifaktoriell arv

Nesten alle vanlige tilstander som er arvelige,
arves på denne måten,
leppe-ganespalte, mange hjertefeil,
ryggmargsbrokk (myelomeningocele,
Neural Tube Defect/ NTD)...

Kommer det til å skje igjen?

Vi har ikke noen teoretisk gentagelsesrisiko
for multifaktoriell arvegang.

Kommer det til å skje igjen?

Hva gjør vi da?
Vi teller.

Vi ser hva som skjer med et par i samme
situasjon når de får barn igjen.

Kommer det til å skje igjen?

Vi bruker den sannsynligheten vi kommer til
når vi teller:
Empirisk gjentakelsesrisiko.

Kommer det til å skje igjen?

Empirisk gjentakelsesrisiko er
2-5 %

Kommer det til å skje igjen?

Gjentagelsesrisikoen er påvirkelig av andre faktorer også.

Ved ryggmargsbrokk er gjentagelsesrisikoen 2-3 %.

Hvis den gravide tar folat/ folinsyre 4 mg daglig (tidobbelt av dosen anbefalt for gravide)

fra før hun blir gravid,
halverer hun risikoen.

Vanlige tilstander ved syndromer

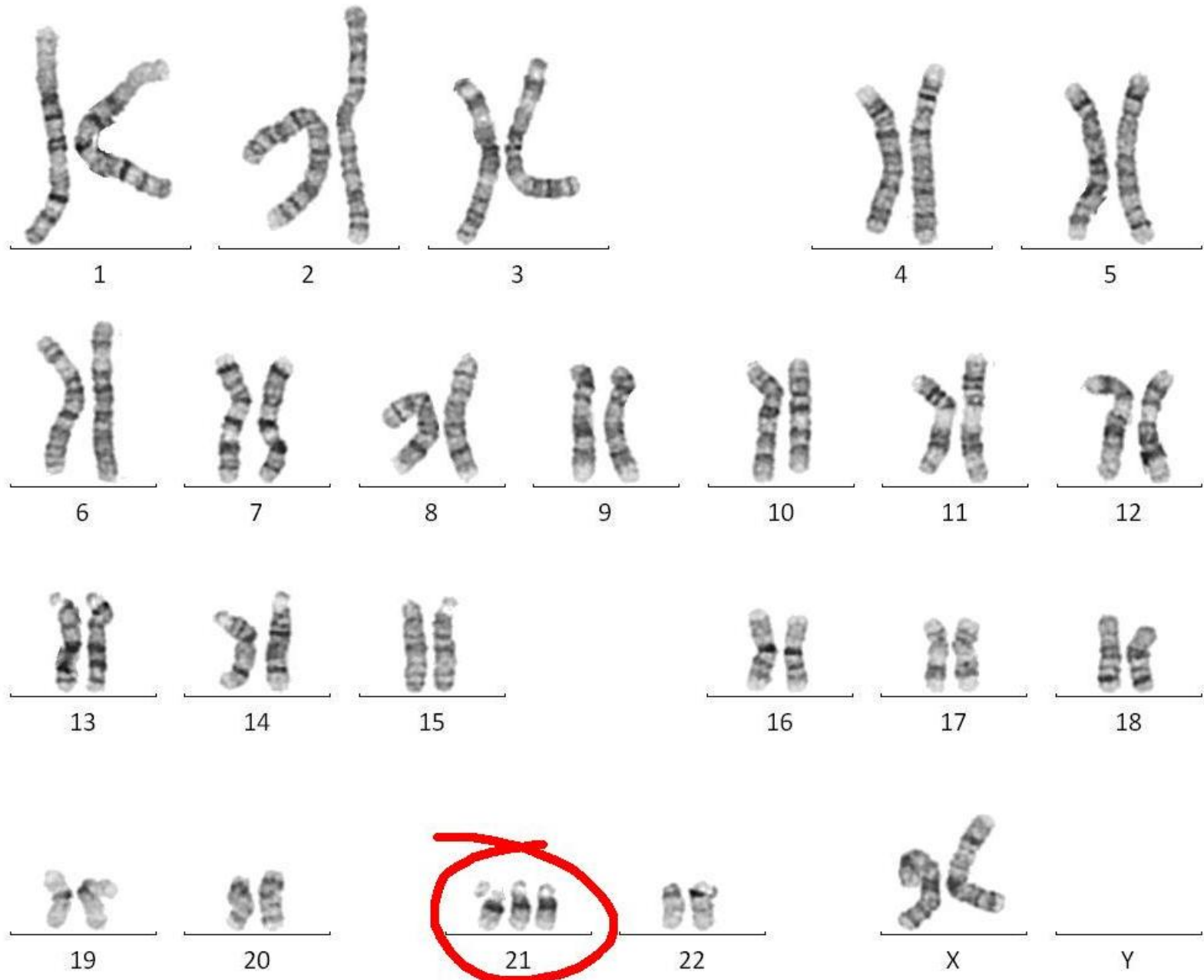
Mange vanlige tilstander, som leppe-ganespalte, klumpfot, noen hjertefeil kan også være del av et syndrom.

Da er gjentakelsesrisikoen det samme som for syndromet som helhet, ofte 25 %.



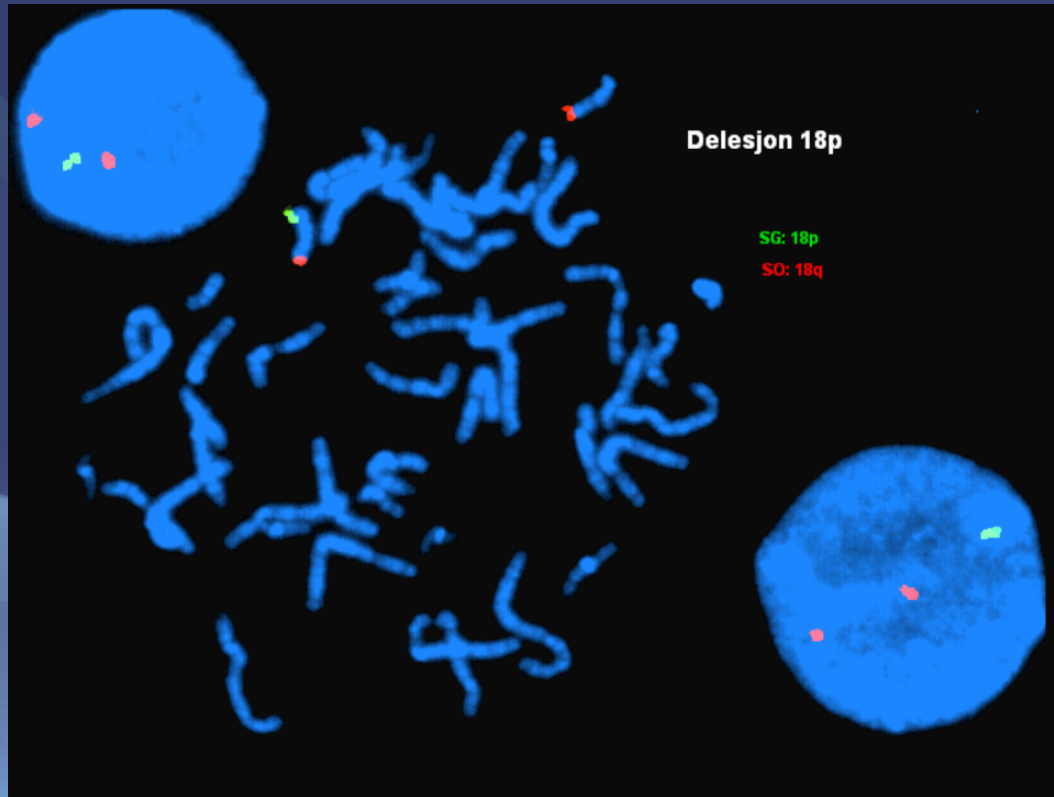
Ved trisomi 21/ Down syndrom har man ett kromosom mer enn det som er vanlig.

Down syndrome karyotype



Men hvis man har bare en
kromosombit for mye eller for
lite?

FISH – fluorescence in situ hybridization



FISH

FISH bruker DNAsekvenser ('prober', 'gensøkere') som har motsatt baserekkefølge (baser A,C,G,T) av sekvenser i det området vi vil undersøke, og som vil feste seg på kromosomets DNA.

De har en fluorescerende farve i enden. Når 'proben' har festet seg, ser vi på farven hvor den festet seg på kromosomet.

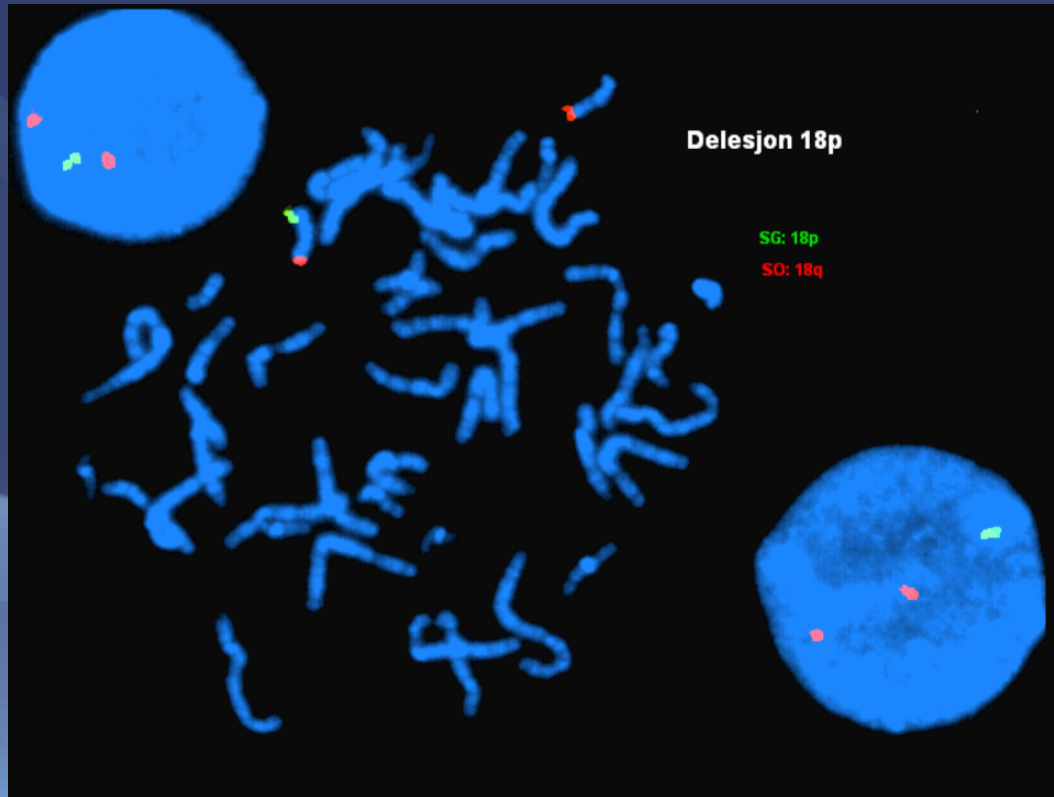
FISH

Den grønne proben fester seg på den korte armen på kromosom 18, den røde på den lange armen.

Det ene kromosom 18 har begge. På det andre kromosom 18 fester den røde seg, men ikke den grønne. Den grønne har ikke noe å feste seg i.

Denne biten av kromosomet mangler.

FISH – fluorescence in situ hybridization



aCGH

array Comparative Genomic Hybridization
Mikromatriseundersøkelse

Hvordan blir aCGH gjort?



Mikromatriseundersøkelse/ aCGH

Vi har et brett med mange brønner. I hver brønn er det festet DNasekvenser som representerer en gitt del av et kromosom.

De står opp som sjøgress.

Tilsvarende DNasekvenser (fra samme sted på samme kromosom) vil feste seg på dem.



Hvordan blir aCGH gjort?

Vi har pasientDNA, kuttet opp i korte sekvenser. Vi har DNA fra en referanseperson, kuttet opp i korte sekvenser.

De er merket med farve, eks grønn i enden av pasientsekvensene og rød i enden av referansesekvensene.

Hvordan blir aCGH gjort?

Pasientsekvensene og referansesekvensene vil feste seg på det stedet på sekvensene i brønnene som de er like med.

Hvordan blir aCGH gjort?

Hvis det er like mye DNA fra pasienten som fra referansepersonen, fester det seg like mange pasientsekvenser (grønne) som referansesekvenser (røde).

Det blir like mye rødt som grønt – en gul prikk

Hvordan blir aCGH gjort?

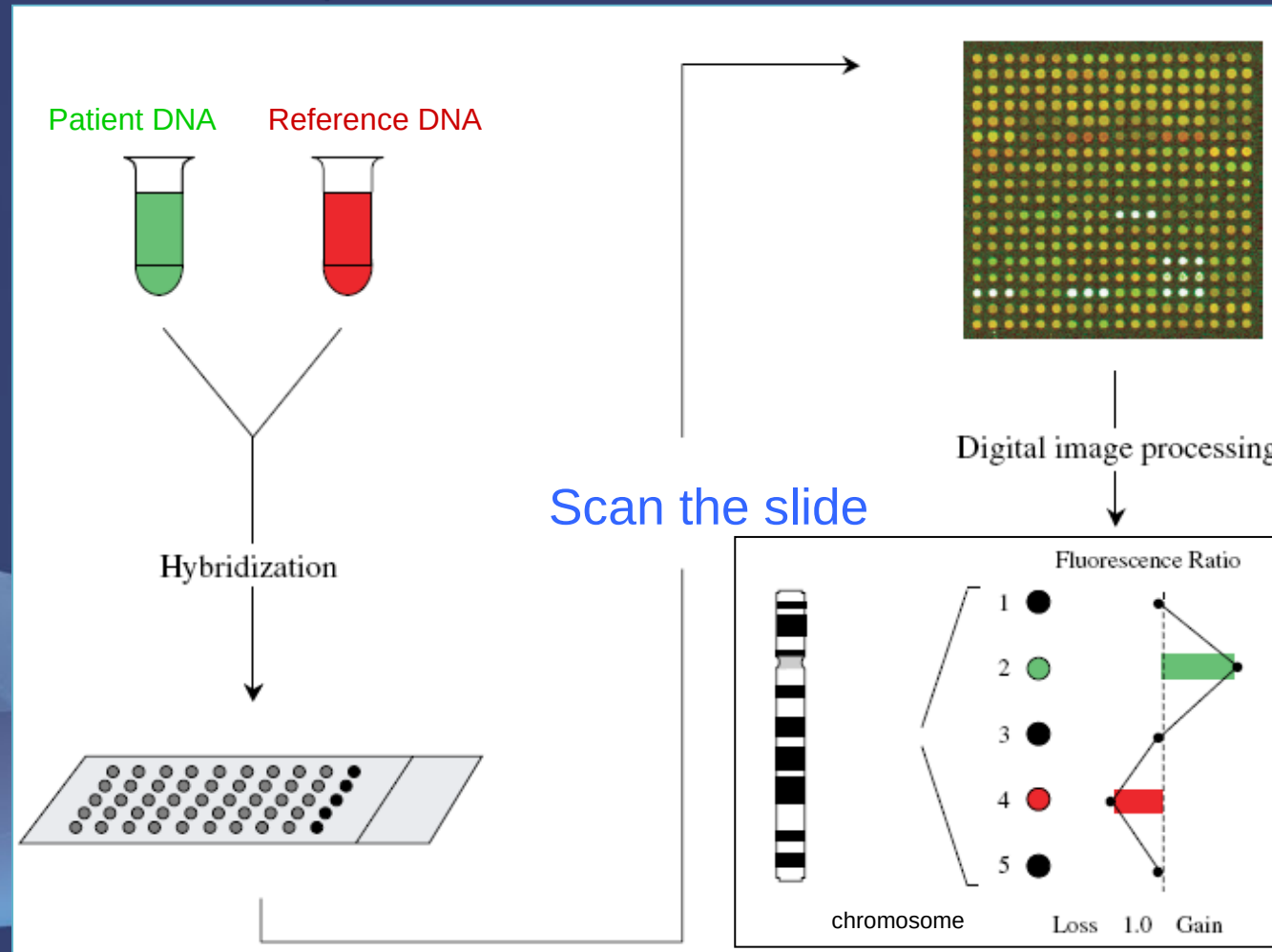
Hvis det mangler en del av kromosomet hos pasienten i dette området (en delesjon), er det ikke DNA fra pasienten i dette området, bare fra referansepersonen. Det fester seg ikke pasientsekvenser (grønne), bare referansesekvenser (røde).
Det blir en rød prikk

Hvordan blir aCGH gjort?

Hvis det er en del av kromosomet som forekommer en ekstra gang i dette området hos pasienten (en duplikasjon), er det mer DNA fra pasienten i dette området, i forhold til fra referansepersonen. Det fester seg mange flere pasientsekvenser (grønne), i forhold til referansesekvenser (røde).

Det blir en grønn prikk

Array CGH, aCGH (Comparative Genome Hybridization)



For each spot $RATIO = \frac{\text{Fluorochrome intensity test}}{\text{Fluorochrome intensity reference}}$

aCGH

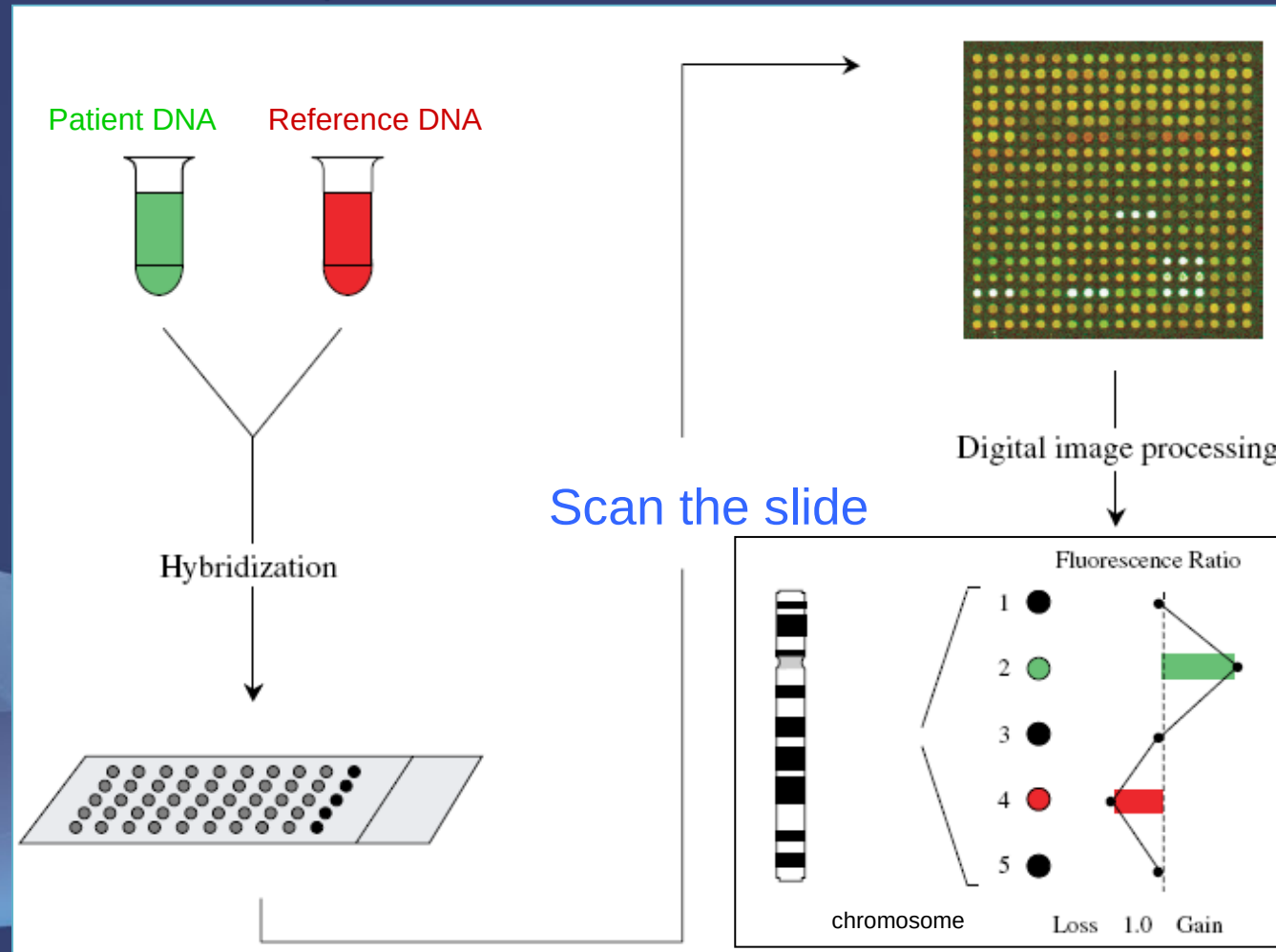
Vi tegner inn en avlesning av hvert punkt/
hver prikk på en linje som 'er kromosomet'.

Alle gule prikker havner på linjen.

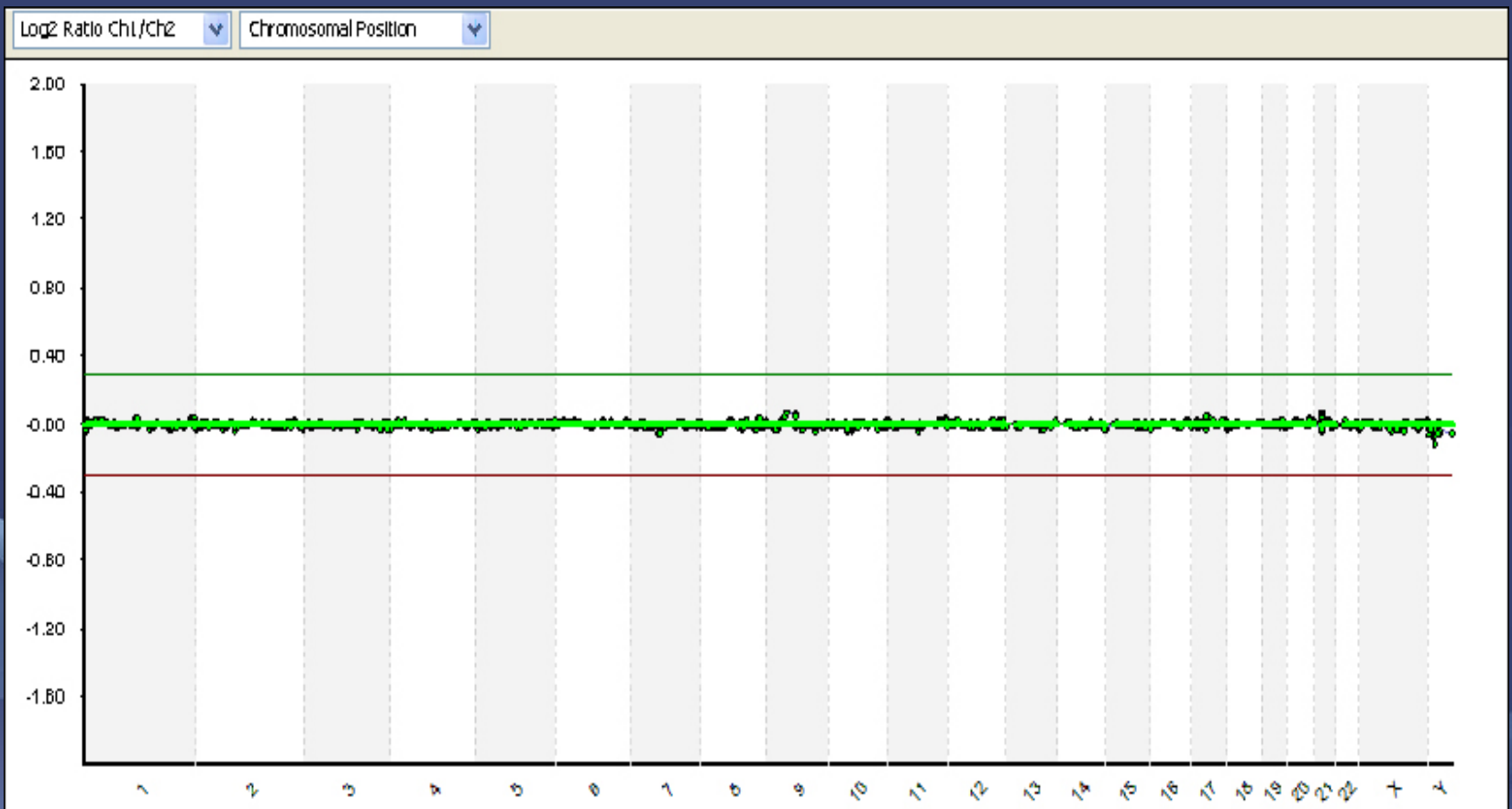
Alle røde prikker havner over linjen.

Alle grønne prikker havner under linjen.

Array CGH, aCGH (Comparative Genome Hybridization)

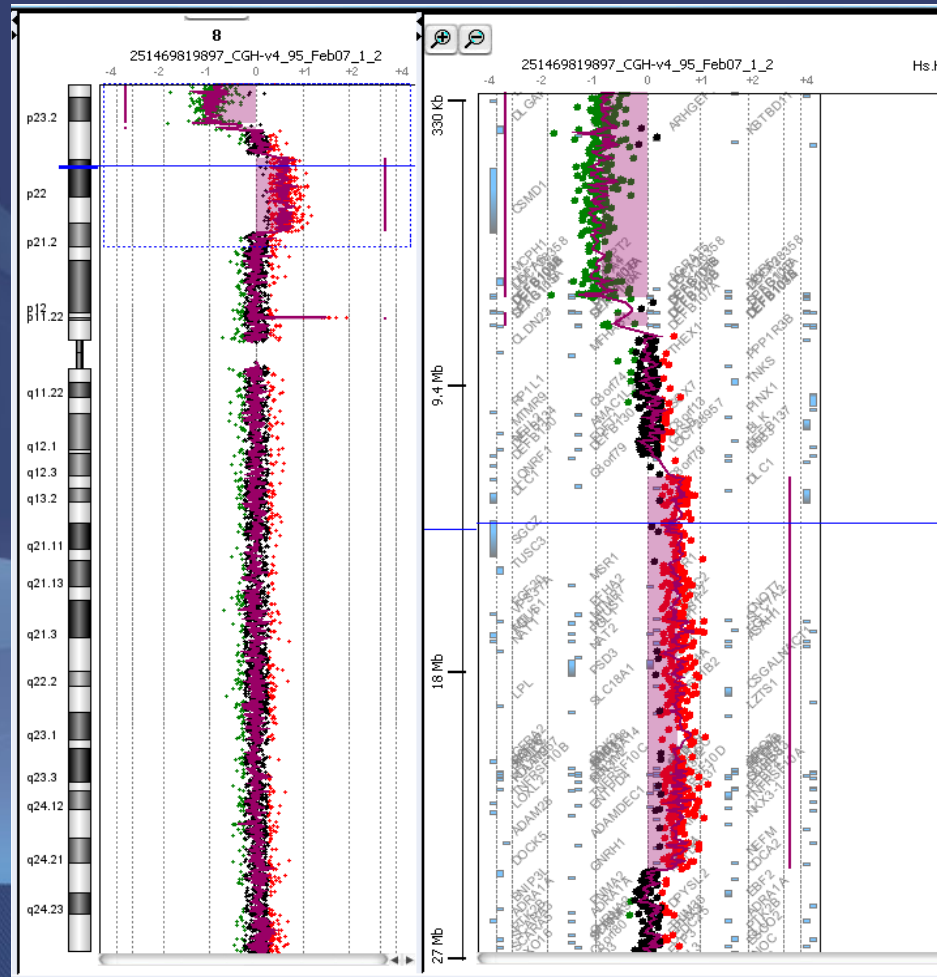


For each spot $RATIO = \frac{\text{Fluorochrome intensity test}}{\text{Fluorochrome intensity reference}}$





aCGH



Hva innebærer et aCGHfunn?

Det har betydning for det det pågående svangerskapet, ofte er det en alvorlig tilstand å ha en delesjon eller en stor duplikasjon.

Det har betydning for neste svangerskap, i de aller fleste tilfellene har ikke foreldrene samme delesjon/ duplikasjon (den er nyoppstått hos fosteret), og det er liten risiko for fosteret i neste svangerskap.

Hva slags svar kan man få ved aCGH?

Sikkert sykdomsgivende funn

Funn som ikke har betydning

Funn av noe annet enn det man undersøkte
for

Funn som ikke forklarer det man undersøkte
for, og som bare gir en økt risiko for en
sykdom eller tilstand (eks autisme).

Eksempel: Delesjonssyndrom

Det mangler en bit av den lange armen på kromosom 22 (delesjon 22q11).

Det blir kalt DiGeorge syndrom.



This Easy Read leaflet is for people with **22q11 deletion syndrome** who are thinking about having a baby.



22q11 deletion syndrome or **DiGeorge syndrome** is a condition you may have from birth.



22q11 deletion syndrome can cause a range of lifelong issues, like heart problems and learning difficulties.



22q11 deletion syndrome is also called **Velo-cardio-facial syndrome** or **VCFS**.



Do you want to find out more about PGD?

First, you must ask your GP to make an appointment to see a **specialist doctor** at a hospital about **PGD**.

The **specialist doctor** is called a **Clinical Geneticist**.

You should make the appointment about **1 year** before you want to have a baby.

If you talk to your GP about **PGD**, you **do not** need to have the **PGD test** when you have a baby.

It is **your** choice.



Mosaikktilstander

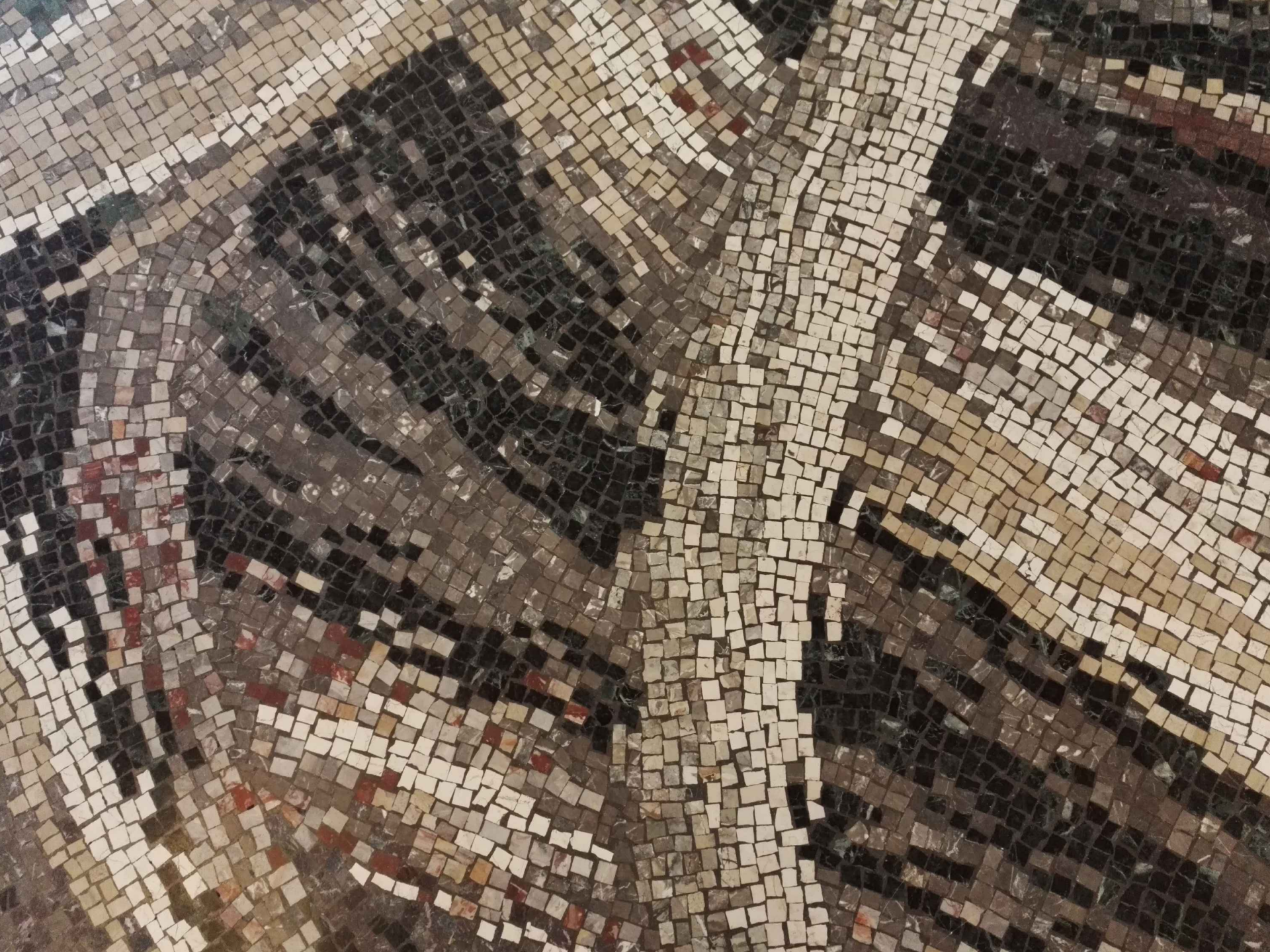
Noen celler i kroppen har en DNAvariant i et gen/ allel, eller noen celler mangler en bit av et kromosom.

De andre cellene er normale.

En mosaikktilstand kan ikke arves.

Enten er barnet uheldig og DNAvarianten er i forelderens kjønnscele, og barnet får den i alle celler i kroppen.

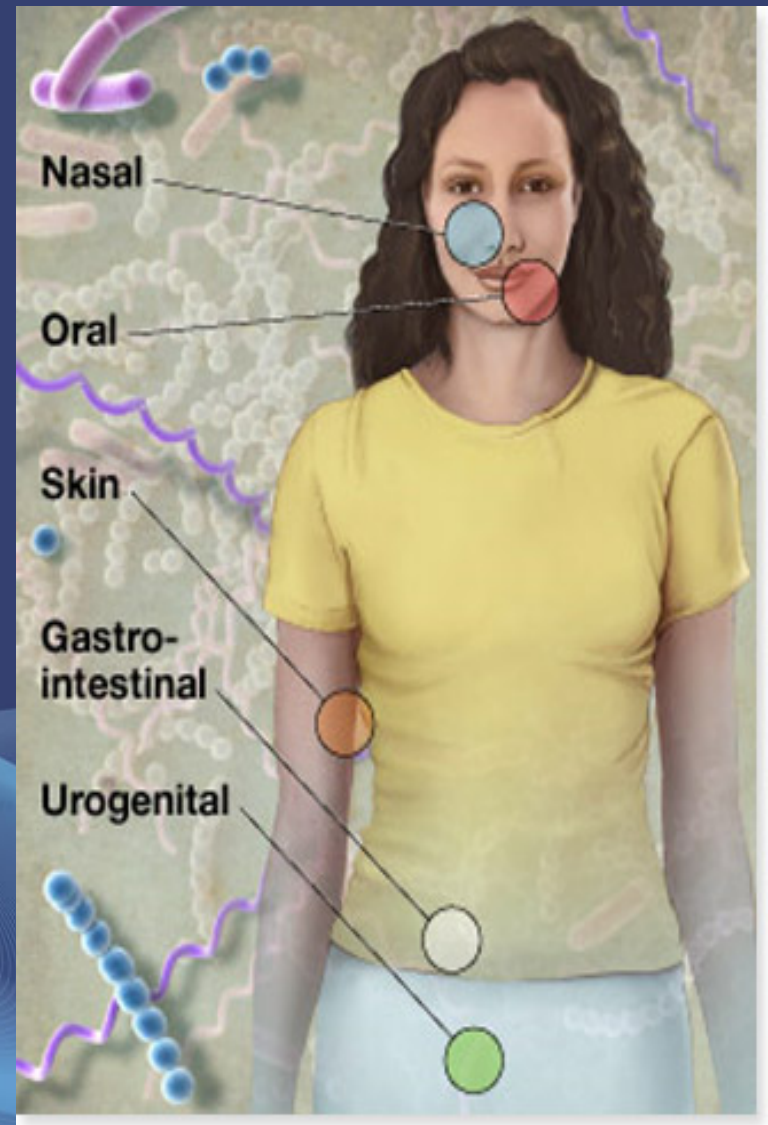
Eller barnet får ikke DNAvarianten.





Microbiomet

Mikroorganismene
som lever på oss
og i oss.



Microbiomet

Microbiomet har en masse på 400-1500 g,
dvs som et organ på størrelse med leveren.

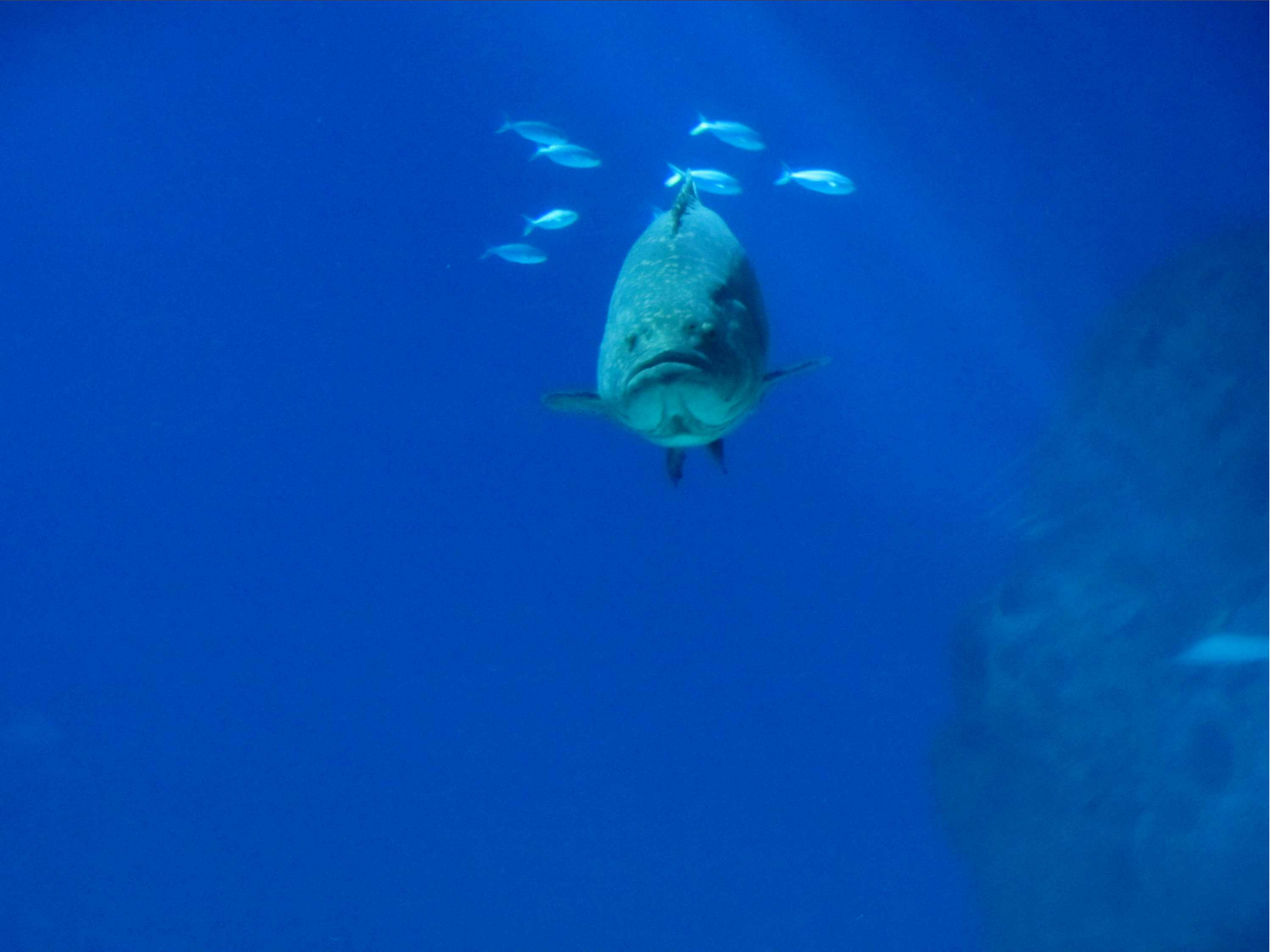
Kroppen har 10 billioner celler (...?)

Menneskets microbiom har 100 billioner
celler/ organismer.

Det betyr at 100 000 000 000 000 organismer
bor i oss og på oss.

Ekkelt, kanskje.

Men ikke noe vi kan se bort fra.





Hva handlet dette om?

Mennesker har 46 kromosomer, 23 par.

Autosomal recessiv arvegang (AR) 25 %,
begge foreldre friske bærere

X-bundet recessiv arvegang (XR), kvinner
(friske) bærere, halvparten av gutter/ menn
syke, affiserte menn får aldri affiserte sønner

Autosomal dominant arvegang (AD) 50 % for
barn med tilstanden, affisert forelder

Multifaktoriell (polygen) arvegang, empirisk
gjentakelsesrisiko 2-5 %

Hva handlet dette om?

FISHundersøkelser ('fluorescence in situ hybridization')

og mikromatriseundersøkelser ('aCGH', array Comparative Genomic Hybridization) bruker korte sekvenser av DNA som fester seg på et gitt sted på et gitt kromosom.

Sekvensene har en markør/ farve som gjør at vi kan finne ut hvor de fester seg (eller ikke fester seg).

End

