



Kort om genetikk

Kurs uke 48 november 2019

Svært sjeldne kromosom- og genforandringer som gir sammensatte vansker

Aldersgruppe 9-12 år

Anne Grethe Myhre

Lege

agm@frambu.no

Min bakgrunn

Spesialist i barnesykdommer 1997

Barneavdelingen, Akershus universitetssykehus 11 år

Barneklubben, Rikshospitalet 12 år

Rådgivende overlege på Frambu fra 2016





Kromosomforandring



Genforandring



Sammensatte vansker

Hvorfor gjøres genetisk utredning?

Sykdom ved fødsel

Ytre trekk

Vekst og utvikling ikke som forventet



Årstall og alder ved diagnose for deltakerne

Fra 2011 til 2019

Fra 2 års alder til 12 årsalder

mutasjon

delesjon

duplikasjon

mikrodelesjon

mikrodelesjonssyndrom

X-bundet

mikroduplikasjon

p

q

Ubalansert translokasjon

mikroduplikasjonssyndrom

Syndrom

Symptomer og funn som opptrer samtidig

Gentest

“Arvestoffet”

Kromosomer og gener

DNA



Deoxyribo

Nucleic

Acid



DNA

DNA dobbelspiralen bindes sammen av baser som opptrer i par



Hele DNA er 3 milliarder basepar

Kromosomer og gener

Totalt ca 2 m DNA tråd

Bare 3 cm består av
gener

Totalt ca 20 000 gener



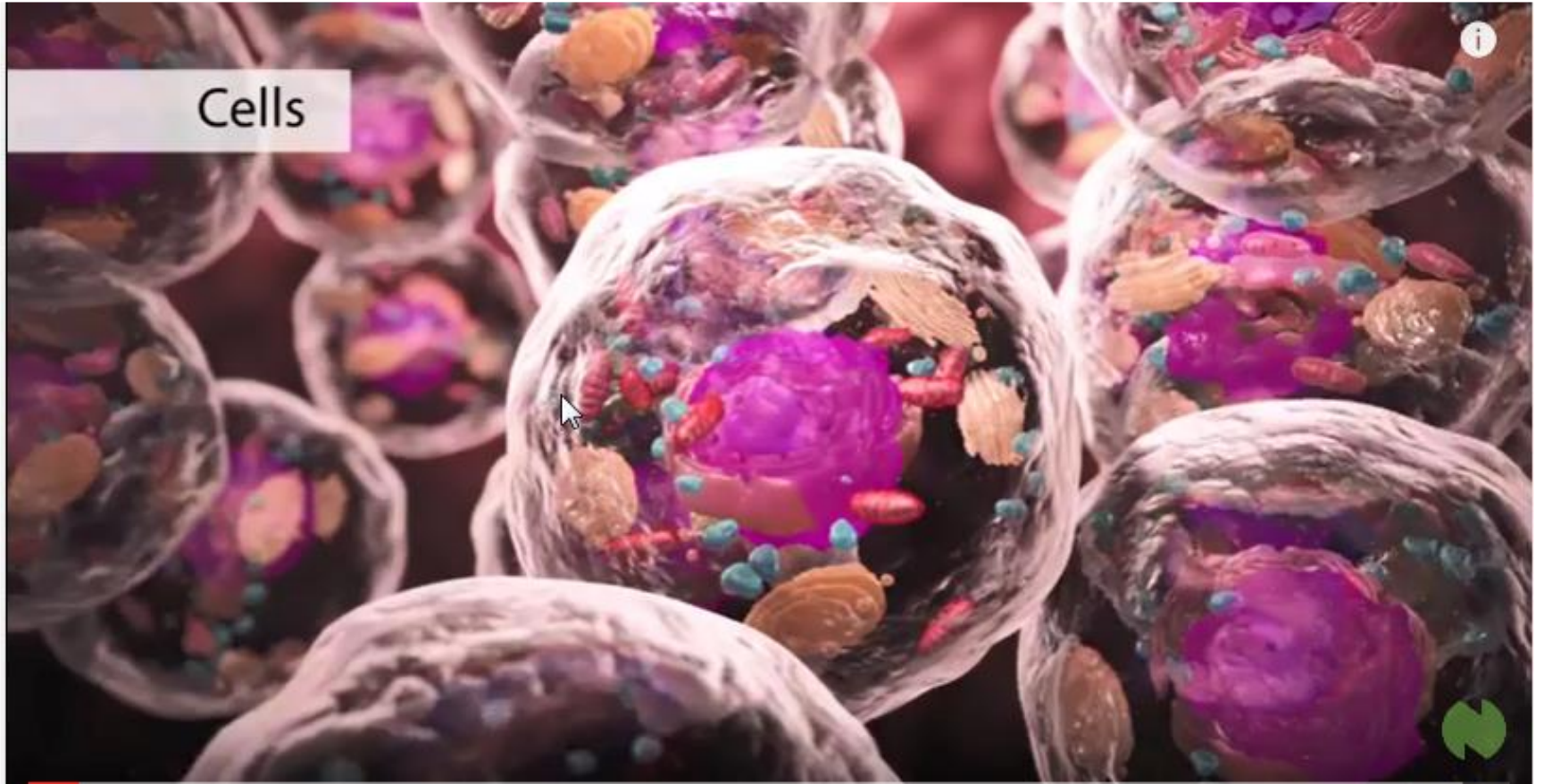
Gener og proteiner

Hvert gen er en oppskrift på et protein

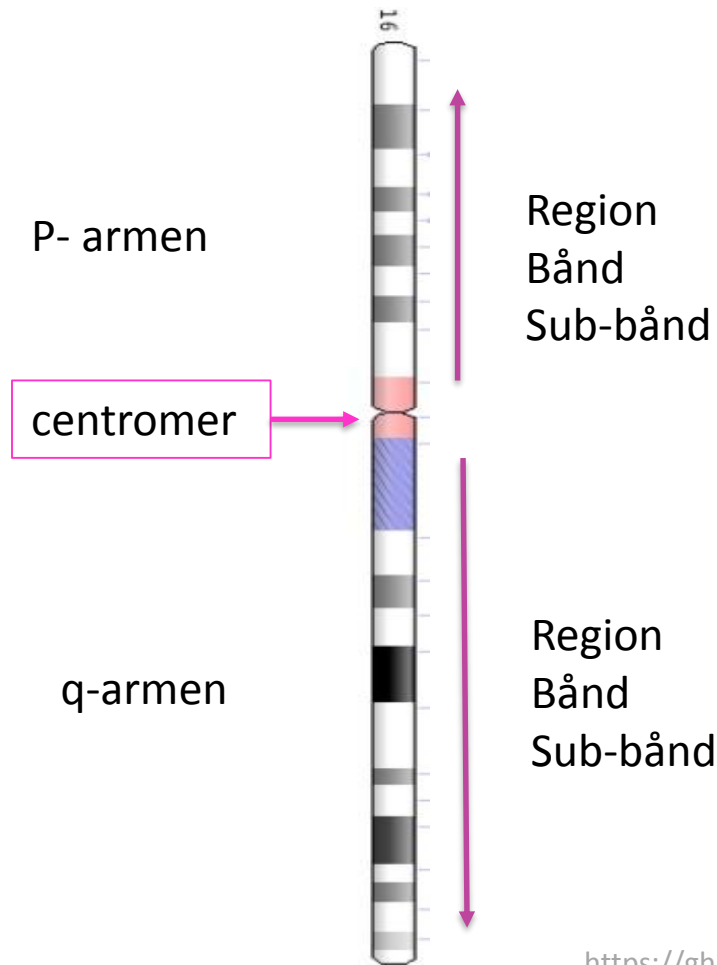
Hvert protein har sin funksjon i cellen



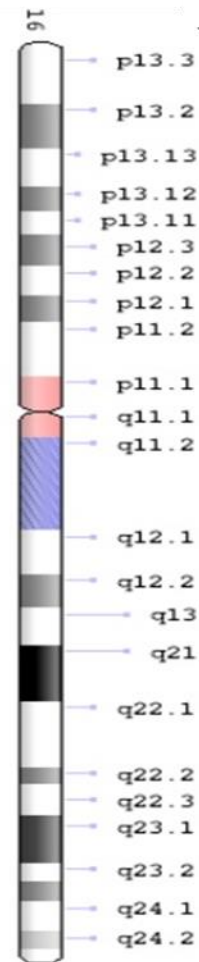
Cells





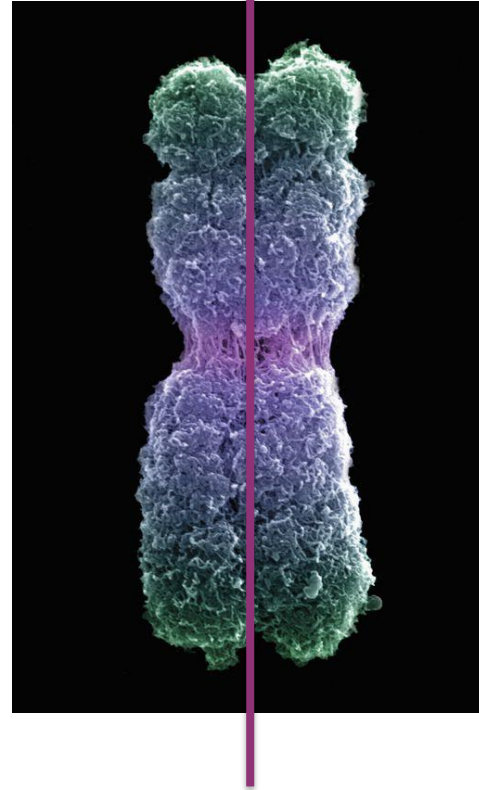


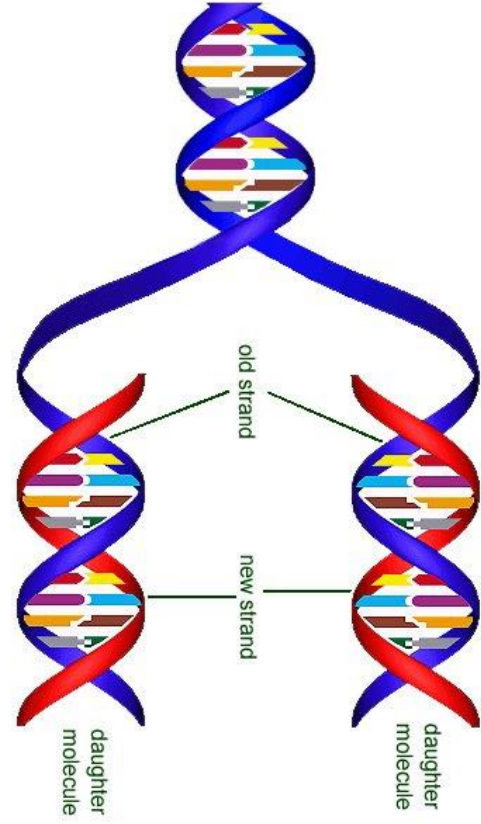
<https://ghr.nlm.nih.gov>

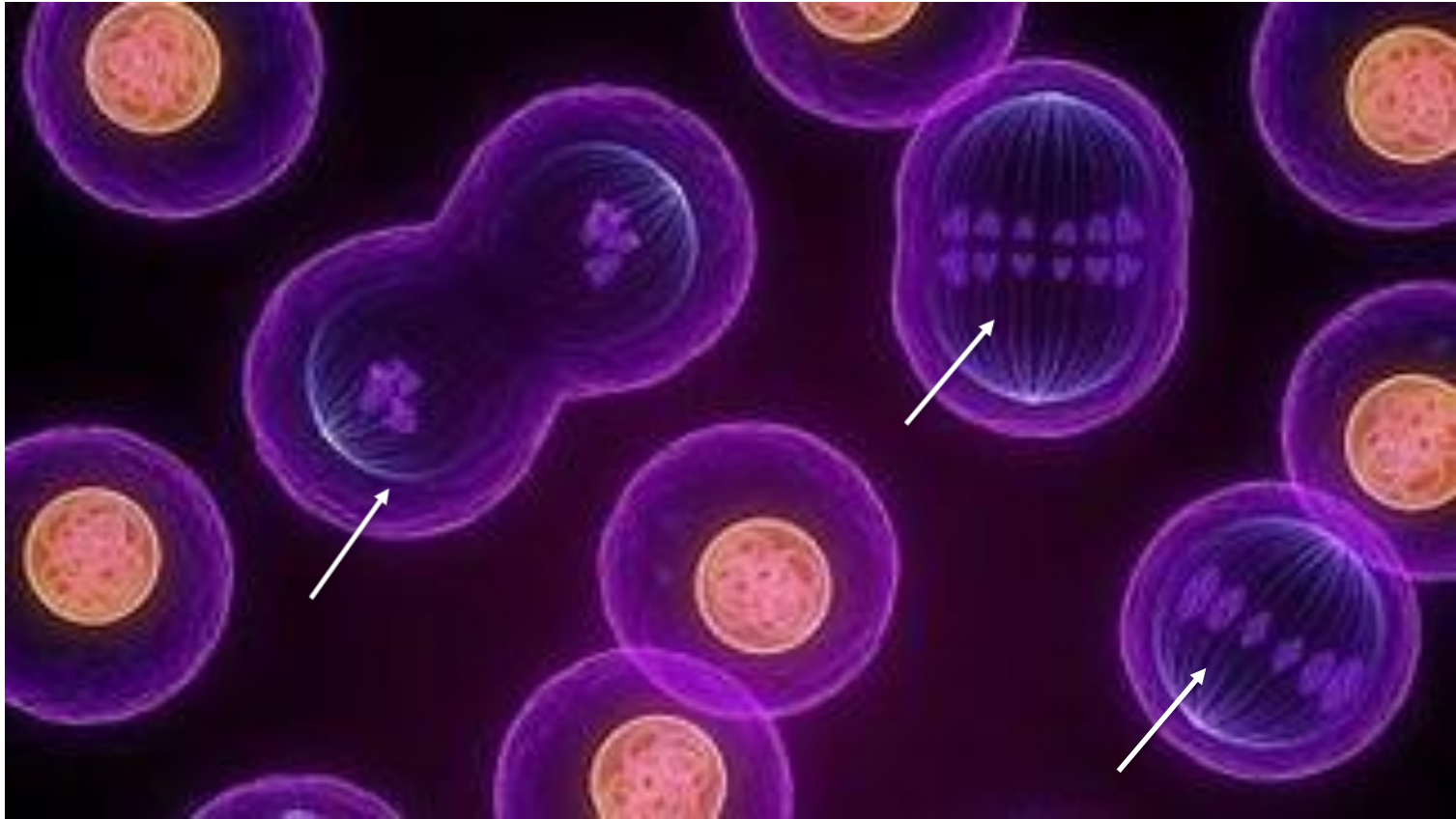


Celledeling

Hvert kromosom i en celle kopierer seg selv slik at dattercellene blir en nøyaktig kopi av morcellen når det gjelder arvemateriale







Kopiering av DNA og celledelingen er en sårbar
prosess.

Da kan det oppstå forandringer

Mutasjoner

Forandring i
arvematerialet

Enten i et enkelt gen eller i
et område med flere gener

Mutasjoner er vanlig hos
alle

Ikke alle får noen
betydning



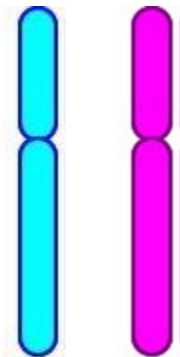
Ubalanse i gendose kan gi sykdom eller endret funksjon

Variasjon i antall kopier av et gen (Copy Number Variation)

- Delesjon- mangler et område med gener
- Duplikasjon- har dobbelt opp av et område med gener

Kjønnscelledannelse, eksempel

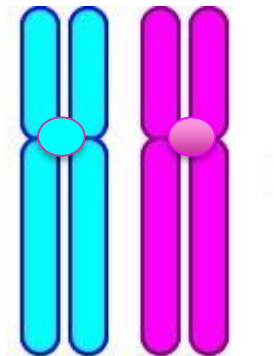
Kromosompar nr 1



Modifisert etter <http://www.old-ib.bioninja.com.au>

Kjønnscelledannelse, eksempel

Par 1



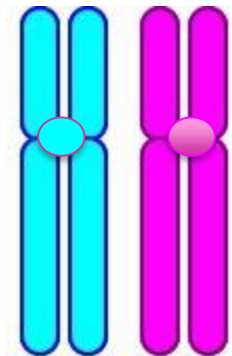
Et kromosompar
som har doblet seg
til to tråder før
celledeling

Modifisert etter <http://www.old-ib.bioninja.com.au>

agm Frambu 2018

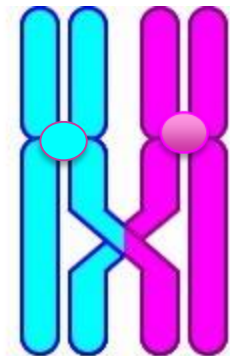
Kjønnscelledannelse, eksempel

Par 1



Et kromosompar
som har doblet seg
til to tråder

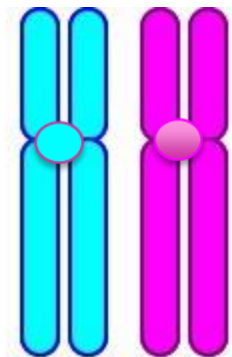
Par 1



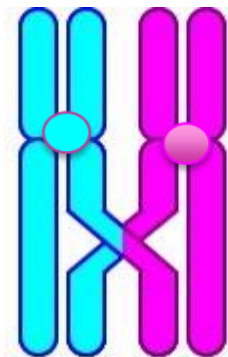
Blander arveanlegg
mellom de to
kromosomene i
paret

Modifisert etter <http://www.old-ib.bioninja.com.au>

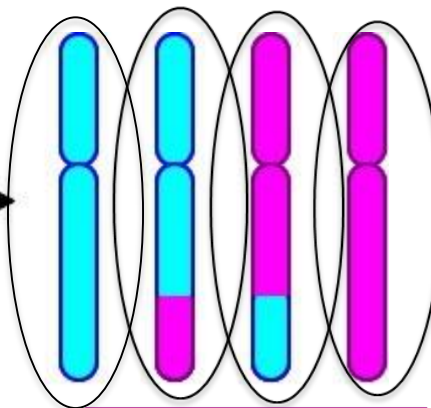
Kjønnscelledannelse, eksempel



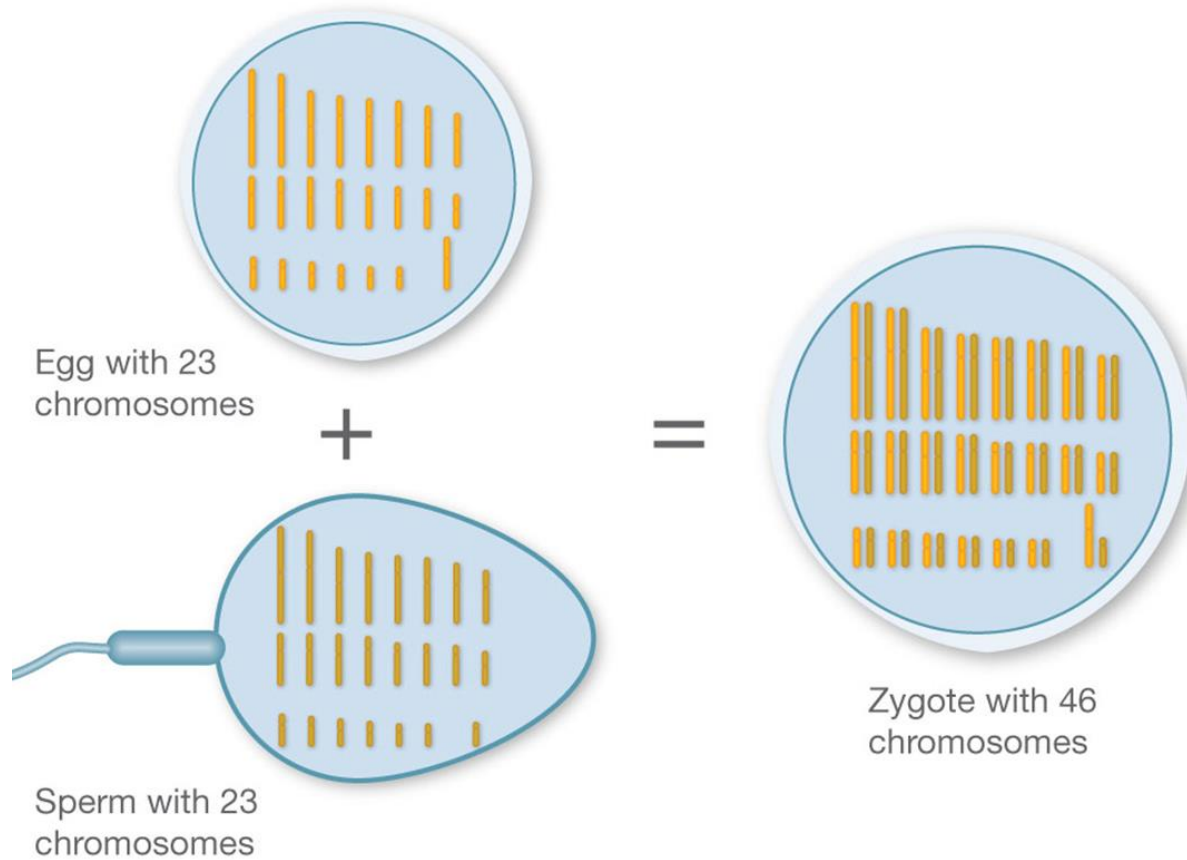
Et kromosompar
som har doblet seg
til to tråder



Blander arveanlegg
mellom de to
kromosomene i paret



Fire
kjønnsceller
med et
kromosom fra
par 1



<http://learn.genetics.utah.edu>

Kromosom- og genforandringer

For mye eller for lite kromosommateriale

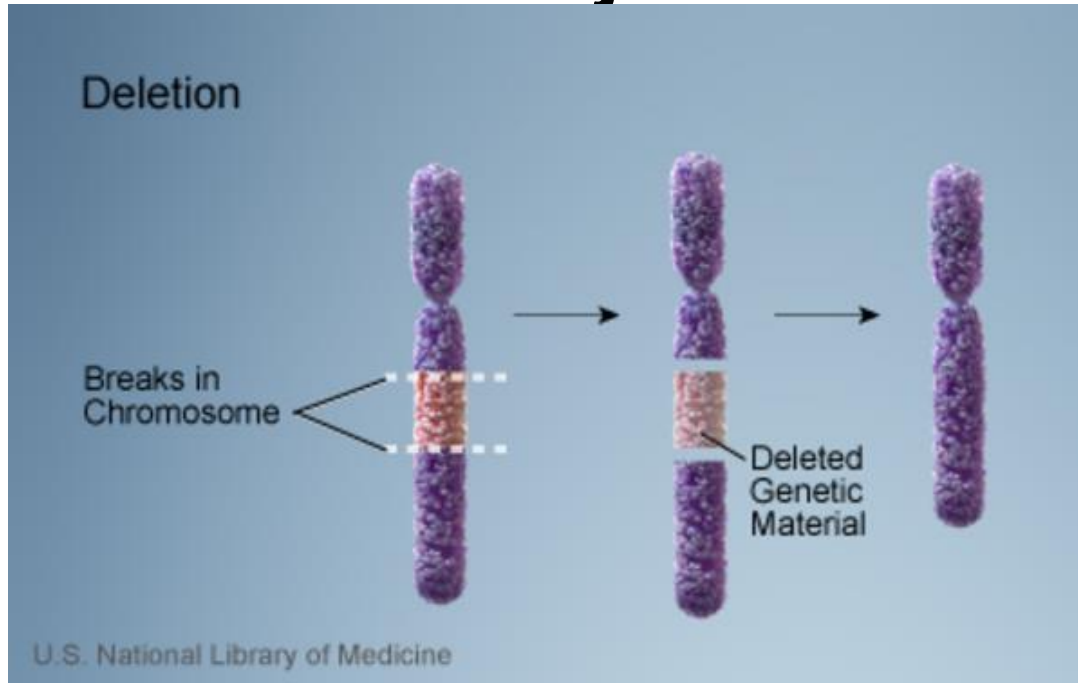
hele kromosomer

biter av kromosomer

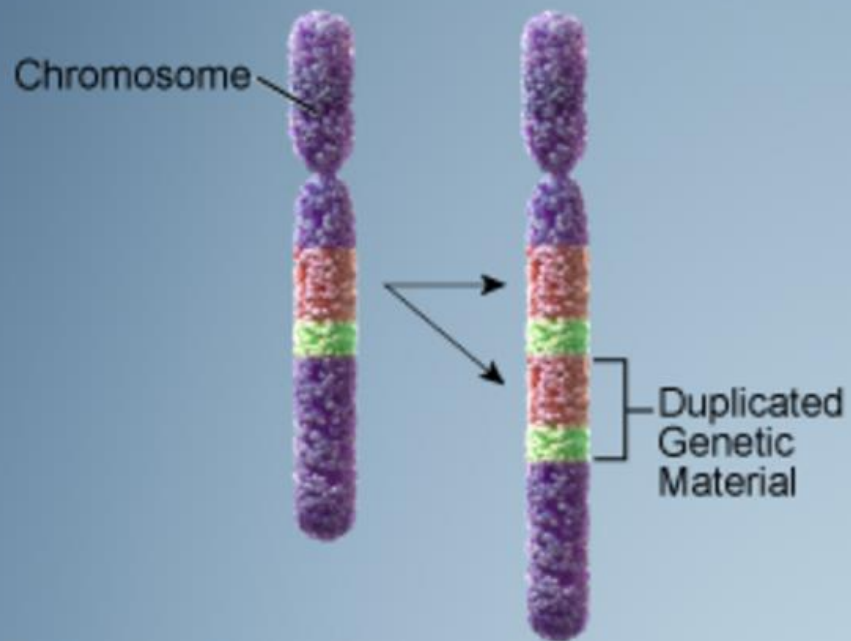
«bittesmå» biter av kromosomer (*mikro-*)

Forandring i enkeltgener

Delesjon



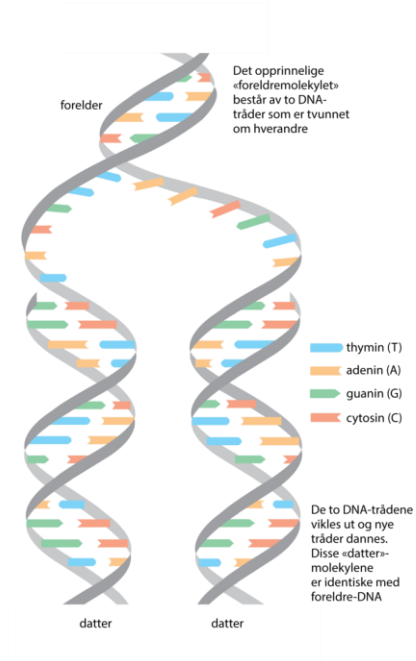
Duplication



U.S. National Library of Medicine

Dobbelspiralen består av fire byggesteiner som kalles baser

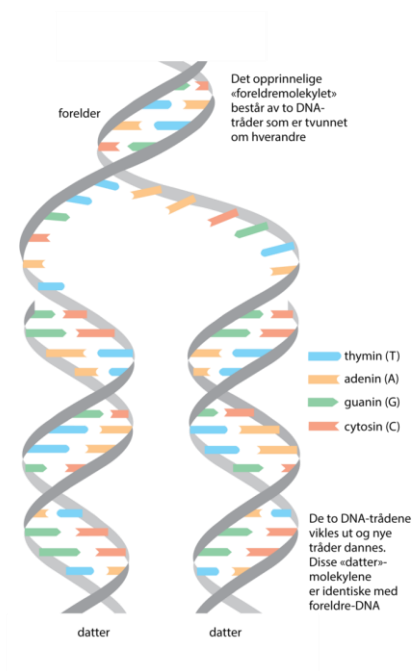
DNA 3



A
C
T
G

DNA består av 3 milliarder basepar

DNA 3



A binder seg til T

C binder seg til G

Området som er deletert eller duplisert angis i
antall basepar

1Kilobase=1Kb=1000 basepar

1Megabase=1Mb=1 million basepar

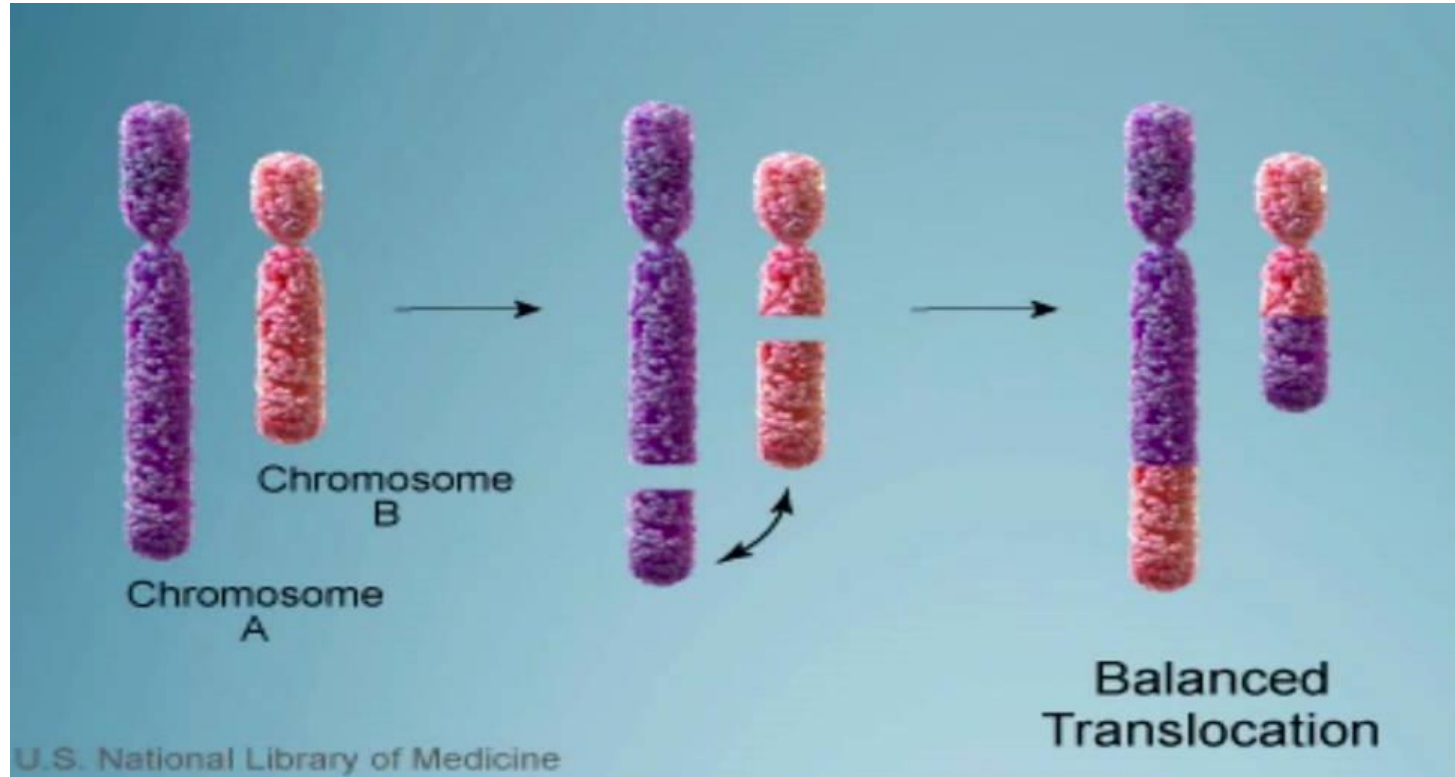
Mikrodelesjon

Færre enn 5 millioner basepar (5 Mb) mangler

Mikroduplikasjon

Området som er doblet inneholder færre enn 5 millioner basepar (5Mb)

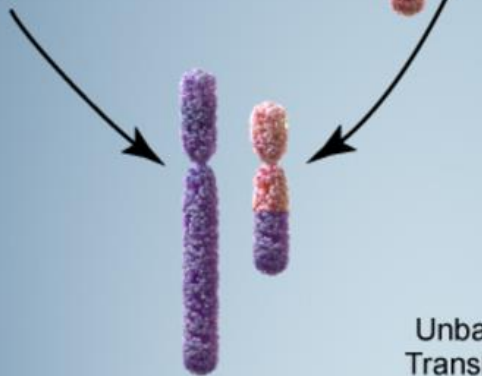
Translokasjon



Normal Chromosomes
of Parent 1



Chromosomes of Parent 2
with Balanced Translocation

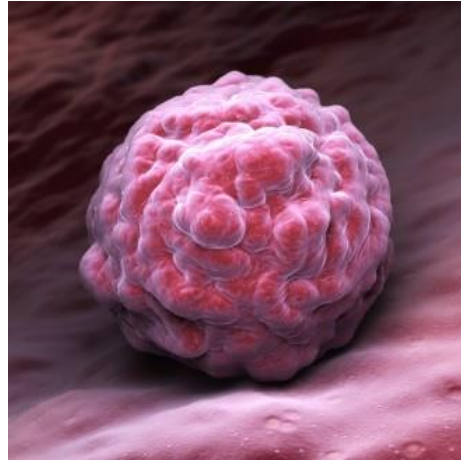
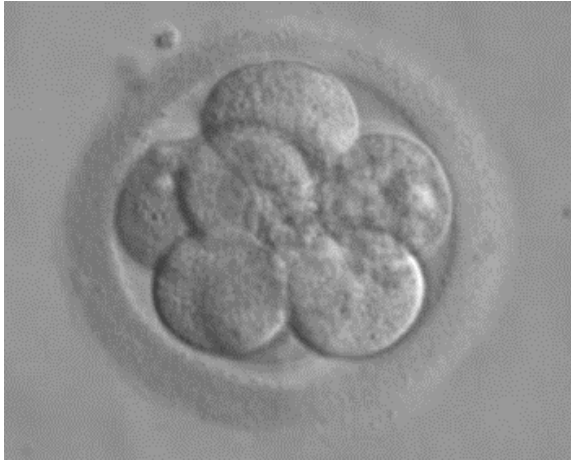


Unbalanced
Translocation



<http://www.alibabafraud.com>

Celledeling i fosterstadiet



Kopi nummer variasjon (CNV)

To utgaver (kopier) av hvert gen er det optimale

Mange gener fungerer ikke hvis ikke begge kopier er tilstede

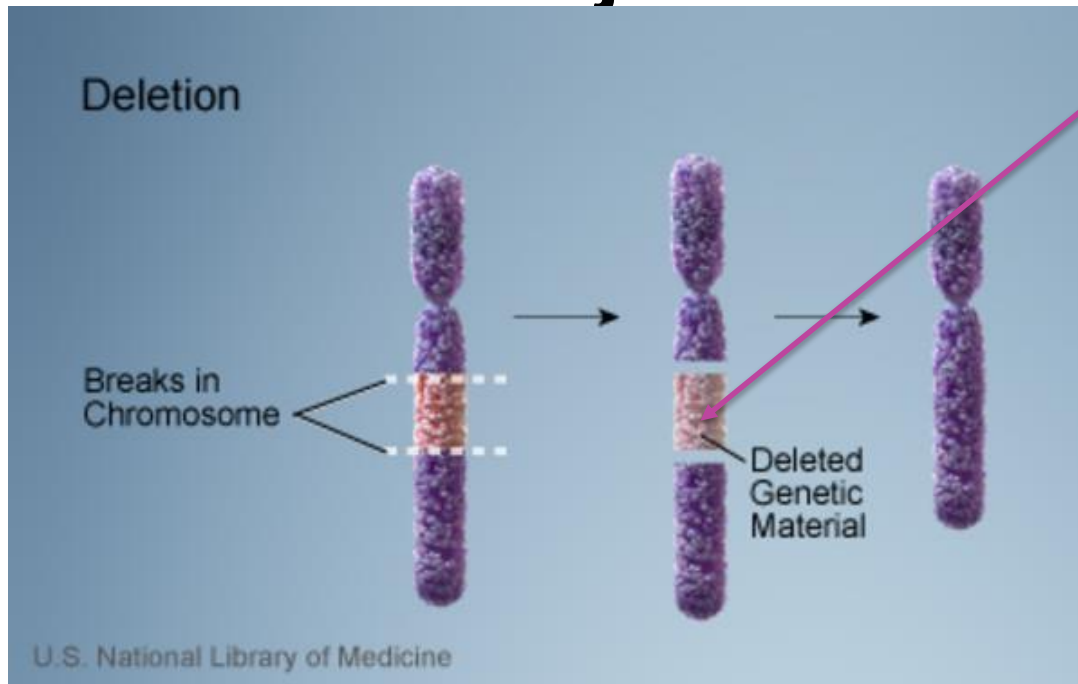
Tre kopier av gener kan også gi symptomer

Hvordan tolke et funn ?

Størrelsen på området

Hvilke kjente gener er i området?

Delesjon



Er det et
«kandidatgen» i
området som
bestemmer
hvilke
symptomer
delesjonen gir ?

TRIO

Undersøkelse av alle gener (exomet) av barn og foreldre

Finner genetisk årsak hos omtrent halvparten av alle med moderat til alvorlig utviklingshemming

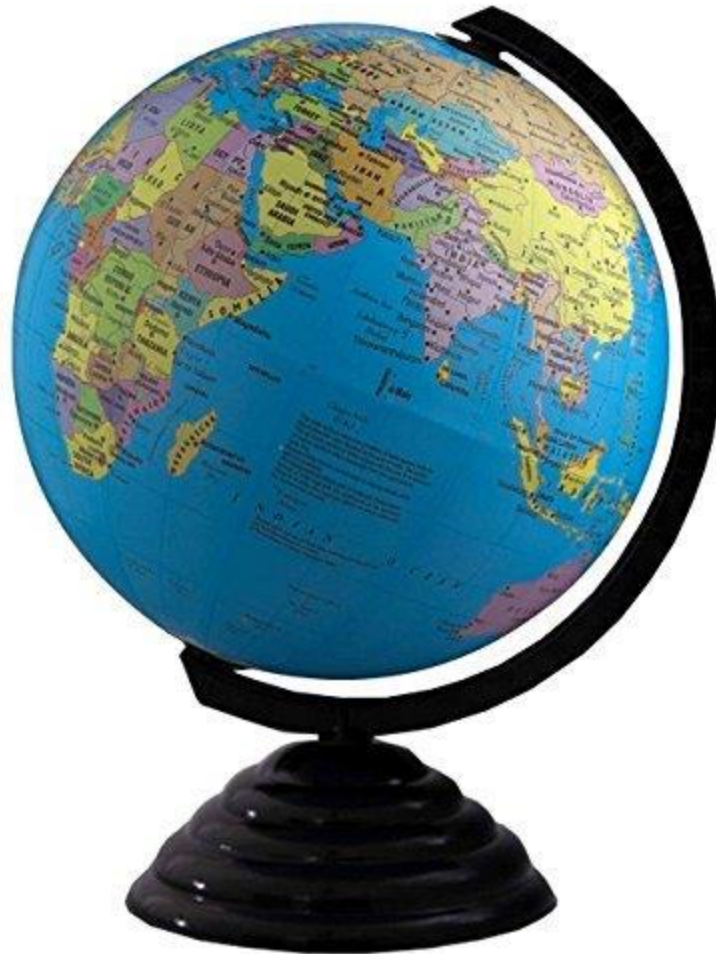
Konsekvenser av mutasjoner

Avhenger av genets funksjon

Det kan finnes mange normalvarianter av samme gen

Variant of unknown significance VUS

Bruk av
internasjonale
databaser



Konsekvens av kromosomvariasjon (CNV)

1. Uskyldige normalvariant
2. Økt sårbarhet for utviklingsforstyrrelse
3. Betydelig påvirket utvikling

Viktige begreper

- Gjennomslagskraft (penetranse)
- Symptomutbredelse (ekspressivitet)

Det er typisk for mange sårbarhetsvarianter er at de har moderat gjennomslagskraft og variabel ekspreessivitet

Derfor kan samme genetiske forandring gi mange/få eller forskjellige symptomer

Sykdomsgivende mutasjon ?

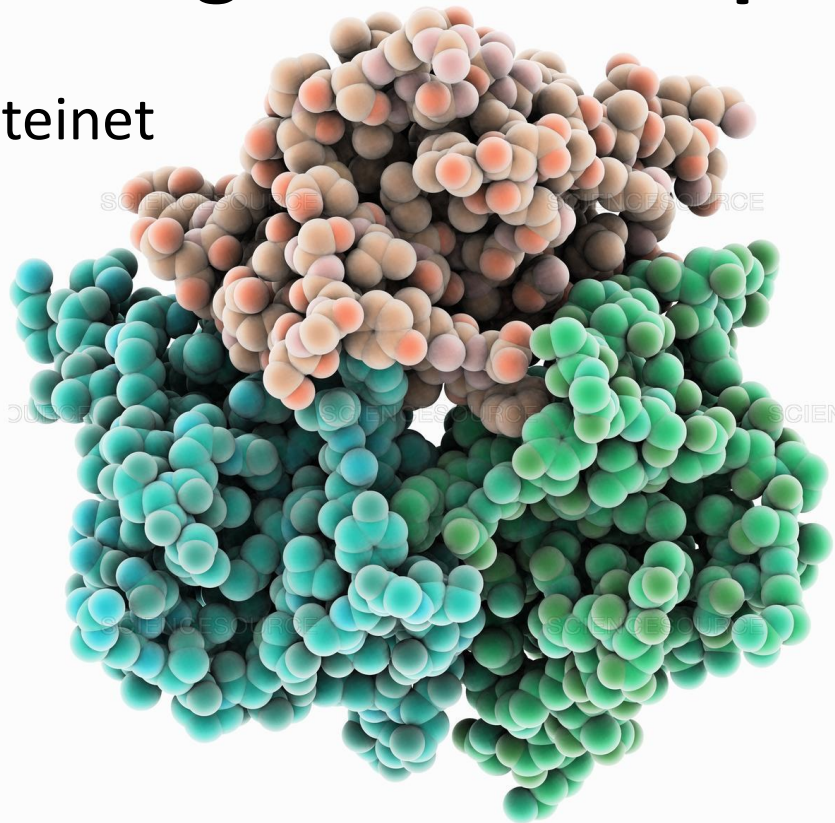
Oppstår tilfeldig i kopiering av DNA

Tilfeldig om mutasjonen rammer et gen eller ikke

Vi har alle i gjennomsnitt to-tre genvarianter som er nyoppstått fra våre foreldre

Mutasjon i enkeltgen-et eksempel

Modell av Leptinproteinet
(et hormon)



Science Source - Leptin molecule

Knock-out musemodeller i forskning, eksempel

Frisk mus



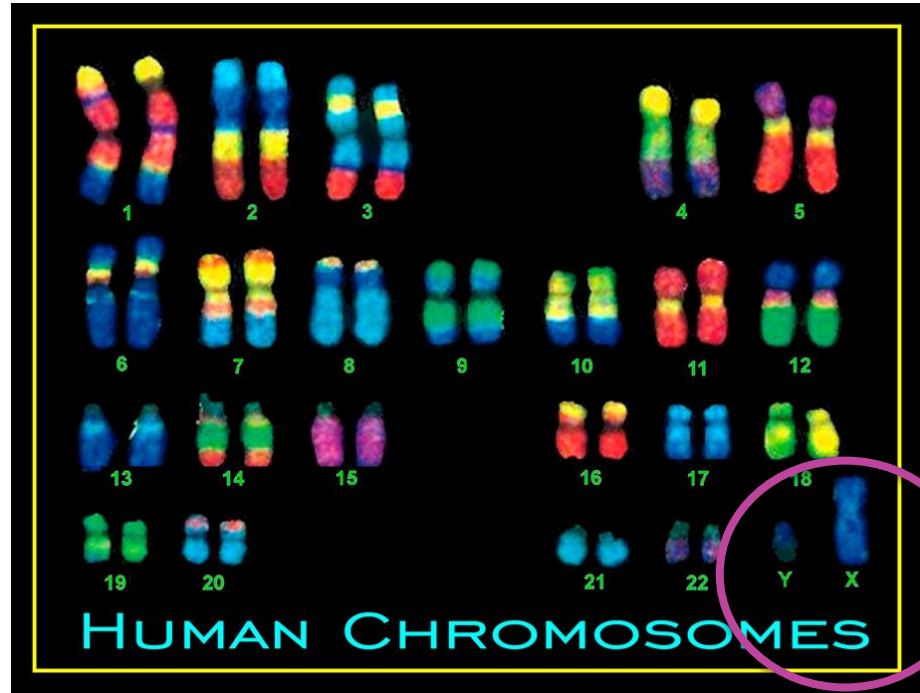
Mus som mangler
mettethetshormonet
Leptin fordi man har
påført laboratoriemusa
en mutasjon
i leptingenet

<https://www.nature.com/articles/s41574-018-0091-4>

X-bundet arv

Rammer bare gutter
(som hovedregel)

Gutter har bare
et X-kromosom



Genetisk er ikke det samme som arvelig

Forandringen kan være nyoppstått eller den kan
være nedarvet fra en forelder

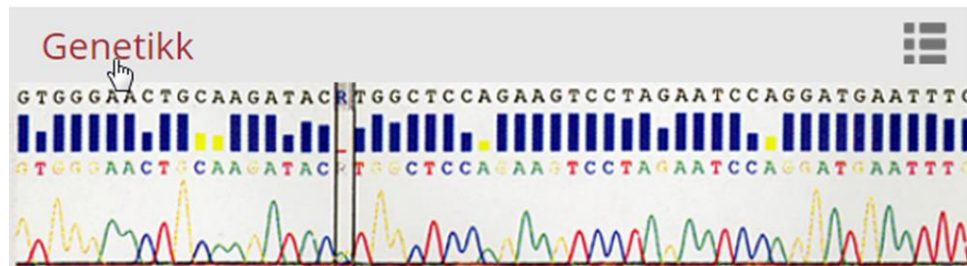
Gensvaret – bare *en* bit i puslespillet

Samme genforandring kan gi
forskjellig funksjon



Hvor kan man finne informasjon?

<http://www.frambu.no/tema>



DNA, arvestoff, kromosomer, gener og proteiner

Genetisk veiledning

Mekanismer for arvegang

Mutasjon, delesjon, translokasjon, syndrom og genterapi

<http://www.frambu.no/svaert-sjeldne-kromosomavvik>

www.genetikkportalen.no

NORSK PORTAL FOR MEDISINSK-GENETISKE ANALYSER

Søk

Indikasjoner | Gen/focus | Laboratorier | **Ordbok** | Lenker | Hvordan bruke portalen | Nyheter | Hjelp

ABCDEFGHIJKLMNOPQRSTUVWXYZ

Ord	Synonymer	Forklaring
Karyotype		1. Et bilde av det fulle kromosomsett ordnet på en standardisert måte etter form og størrelse av de enkelte kromosomer. Se eksempler på karyotyper. 2. En standardisert teknisk beskrivelse av kromosomsettet i en cello. Eks. 47,XX,+3, en av flere karyotyper som er assosiert med fenotypen Down's syndrom.
Kilobaser	Kb	Kilobaser (kb) er enheten for tusen <u>baspar</u> (1 kb).
Kjønncelle	kjønncellene	En kjønncelle eller gamet er en haploid <u>celle</u> som kan gi opphav til et nytt individ. For at dette skal kunne skje, må kjønncellen smelte sammen med en annen kjønncelle. Dette kalles befruktning og resulterer i en diploid <u>celle</u> (zygote). I arter som har kjønn, kan bare kjønnceller av motsatt kjønn smelte sammen. Kjønnceller kan være like (isogami) eller ulike i størrelsen (anisogami). Hvis den største kjønncellen er (nesten) ubevegelig, kalles et slikt system oogami. Den store kjønncellen betegnes i så fall som eggcelle, og den lille som sædcelle.
Kloning		En prosess der man lager flere organismer med nøyaktig samme <u>arvestoff</u> . Enegede tvillinger er et eksempel på naturlig kloning.
Kobling		Loci som ligger nær hverandre på samme <u>kromosom</u> vil som oftest nedarves sammen (koblete loci). Jo lenger fra hverandre loci ligger, desto oftere skiller de lag ved overkryssning mellom de to homologe kromosomer (<u>rekombinasjon</u>) under kjønncelledannelsen. Loci som ligger på ulike kromosomer eller langt fra hverandre på samme <u>kromosom</u> vil ikke være koblet (in <u>rekombinasjon</u>).
Kromosom		Tettpakkede nester av DNA-molekyler som finnes inne i cellekjernene. Ulike proteiner hjelper til med å bygge opp kromosomene. Hos mennesket er der 46 kromosomer: 22 par "vanlige" kromosomer (kalles autosomer) og ett par kjønnskromosomer. Kvinner har to X-kromosomer, menn har ett X- og ett Y-kromosom. Vi arver halvparten av kromosomene fra mor og halvparten fra far.

Norsk Portal for Genetiske Analyser
Oversikt over de medisinsk-genetiske analysene som til enhver tid utføres i Norge.

Unique

Den lille gule boken

Del 1: En veiledning om sjeldne kromosomfeil

Dr Beverly Steele Blomquist PhD Edin, MRBiol, Ig
Professor Mai Hultén PhD MD TCDPau

www.frambu.no

Hvor kan man finne informasjon?

<http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/kromosomavvikelser-enoversikt>

<https://www.rarechromo.org/disorder-guides>



Medisinsk rettet informasjon

- Orpha.net
- GeneReviews
- OMIM

Interesseorganisasjoner

Sosiale medier

Unique

You are not alone!

Watch our video to hear the stories of some of our Unique families and their experiences living with rare chromosome disorders.

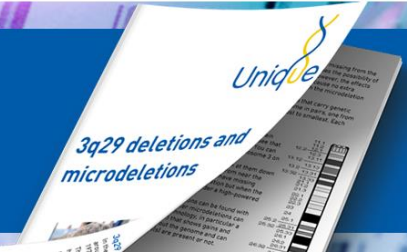
[PLAY VIDEO](#)



Free Disorder Guides

Click here to download our free guides on specific chromosome and gene disorders

[VIEW GUIDES](#)





U.S. National Library of Medicine



Genetics
Home
Reference

Your Guide to Understanding
Genetic Conditions

Health Conditions

Genes



Chromosomes & mtDNA

<https://ghr.nlm.nih.gov/condition>

Diseases

Guides

News



Search for Diseases, Organizations, News and More...

GO

<https://rarediseases.info.nih.gov/>