

15q13.3 mikrodelesjonsyndrom

Genetikk

Sidsel Egedal

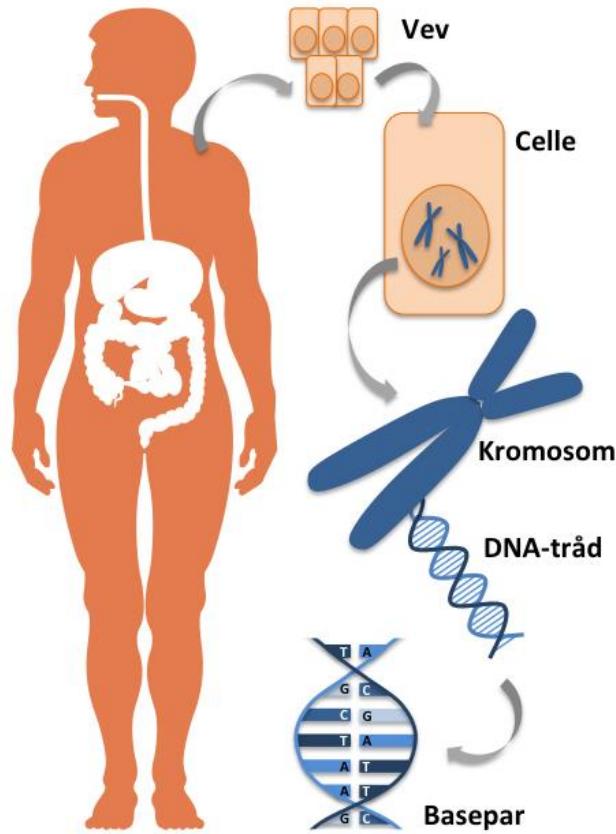
Genetisk veileder

**Avdeling for medisinsk genetikk
Rikshospitalet
OUS**

Oversikt

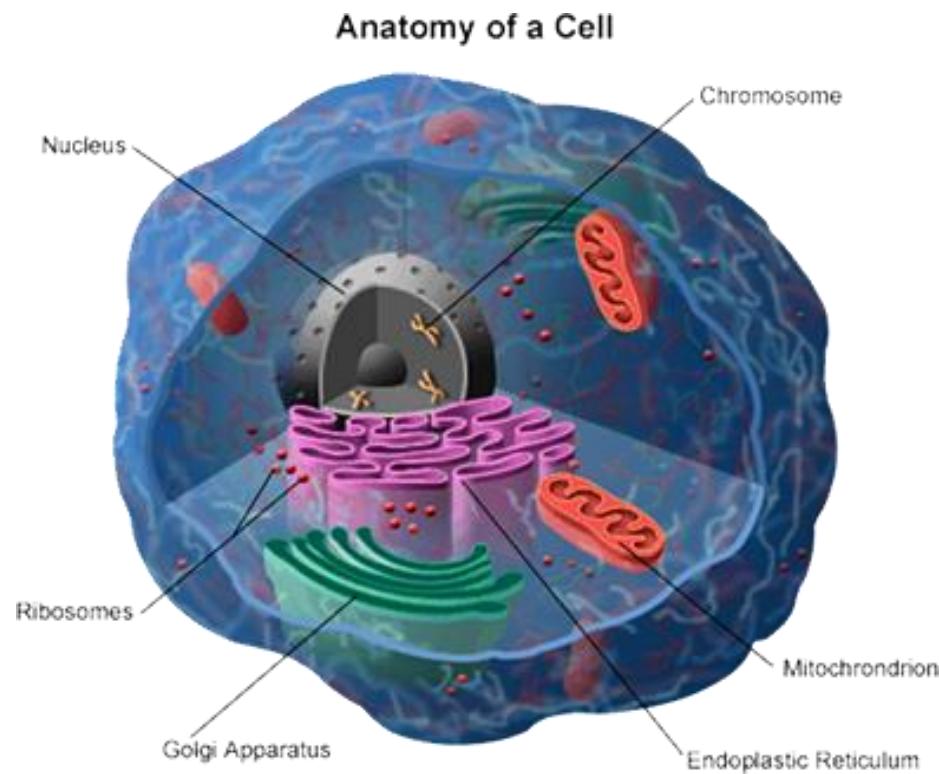
- Enkel genetikk
- Hvordan oppstår kopitallsvarianter
- Deteksjonsmetode
- Arvegang og risiko
- 15q13.3 delesjon
- Gener koplet til fenotype
- Nyttige nettsteder

Individ-DNA

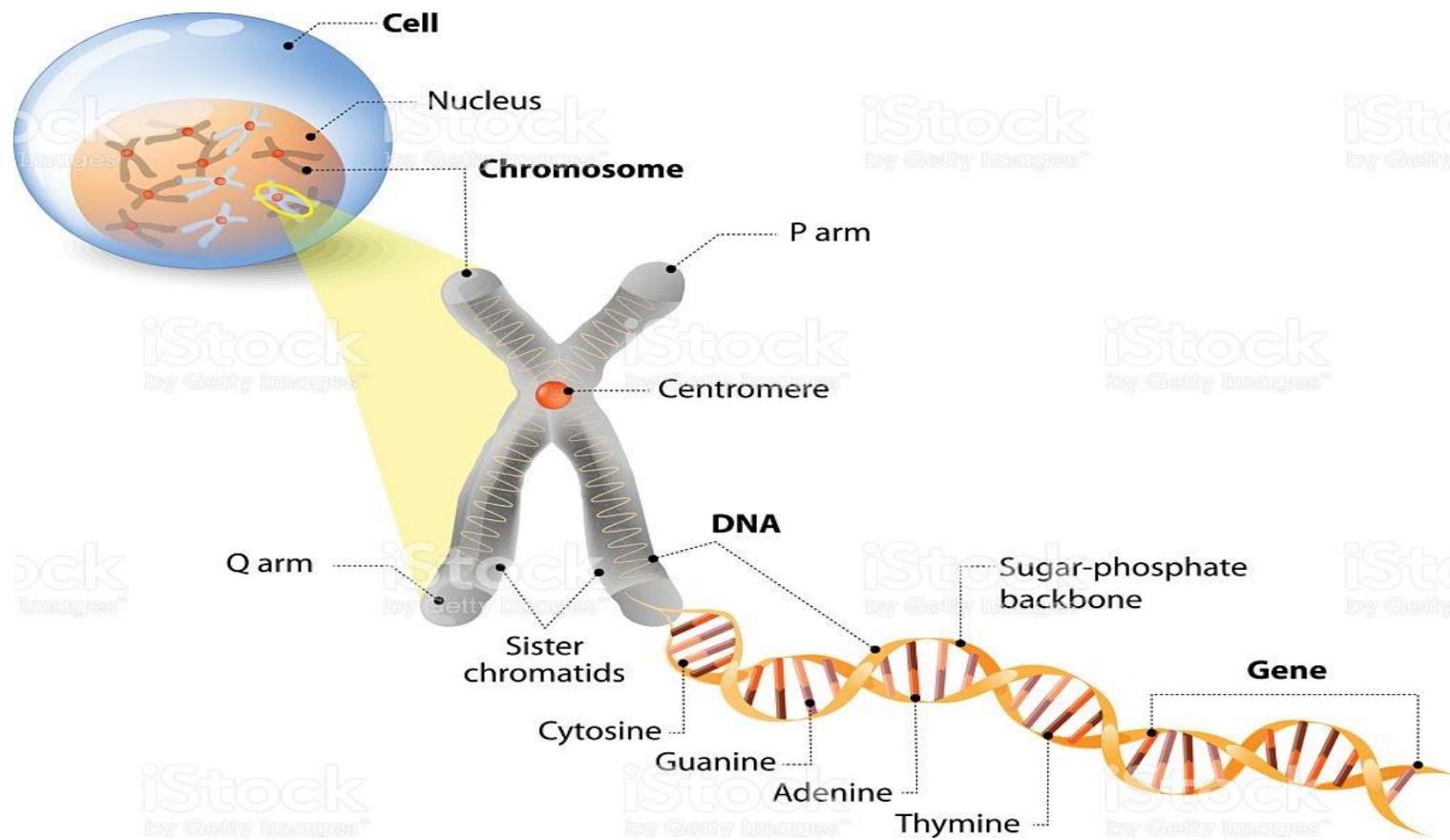


Illustrasjon: Sigrid Bratlie/Bioteknologirådet

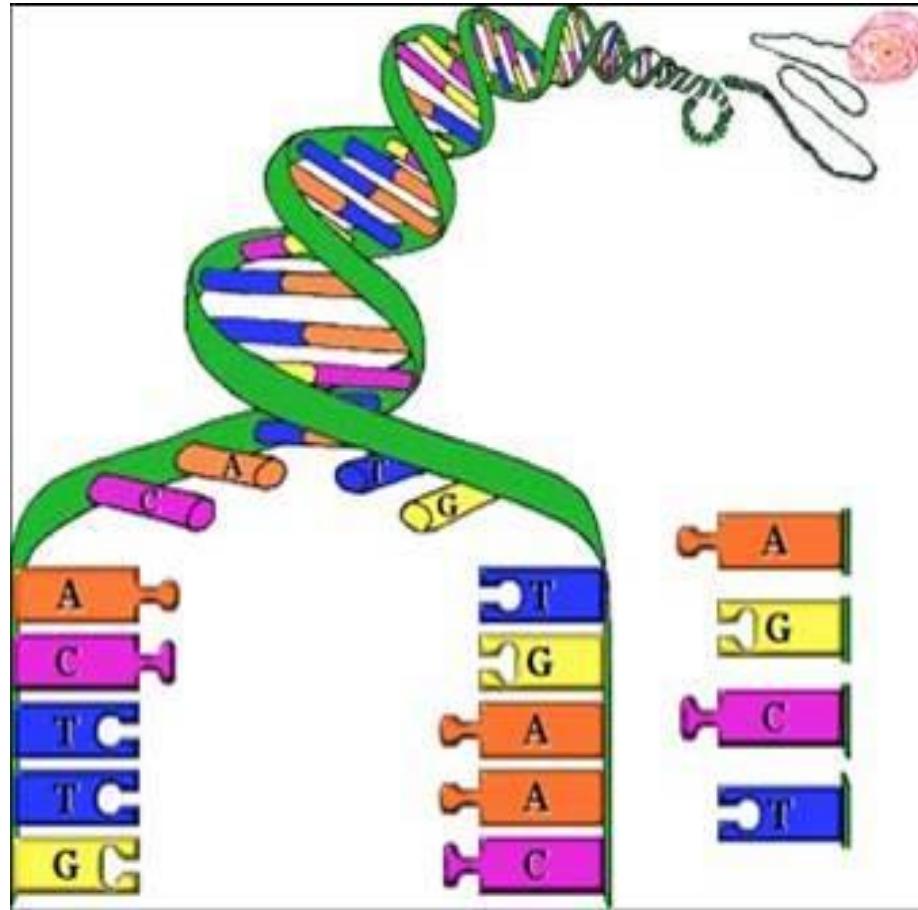
Celle



Celle, kromosom og DNA



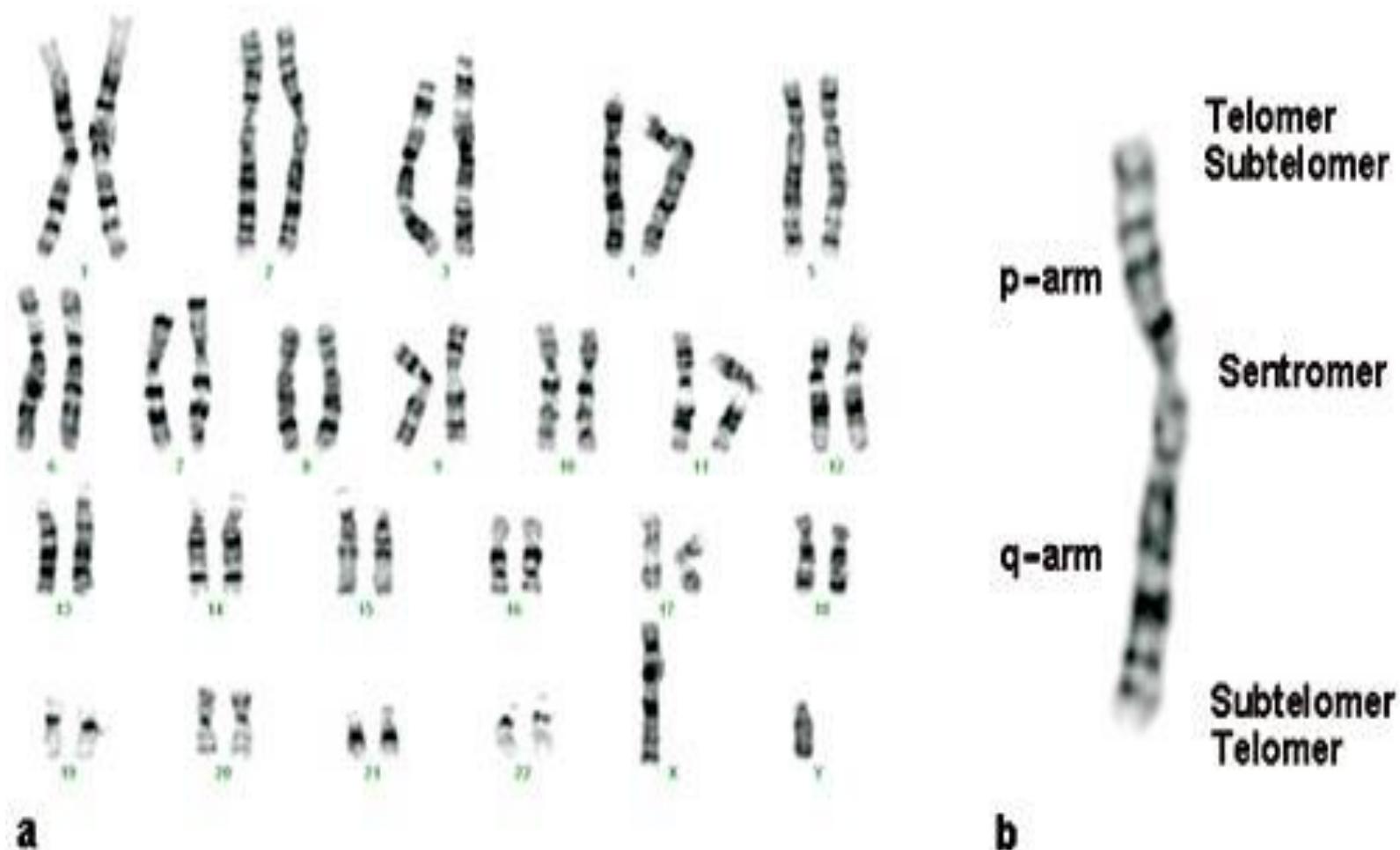
DNA



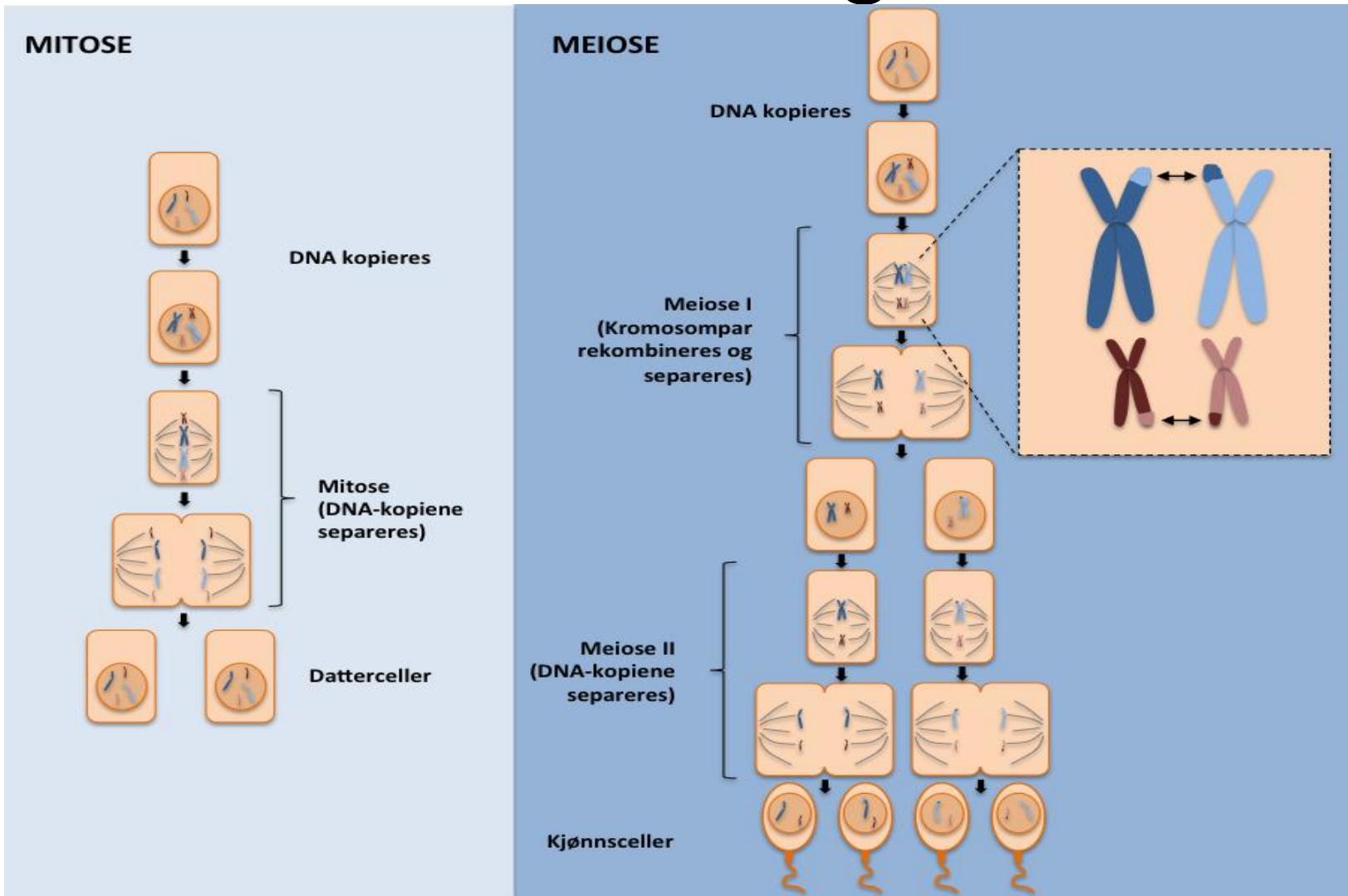
- A- Adenin
- T-Thymin
- C-Cytosin
- G -Guanin

<http://skogplanteforedling.no>

Kromosomer

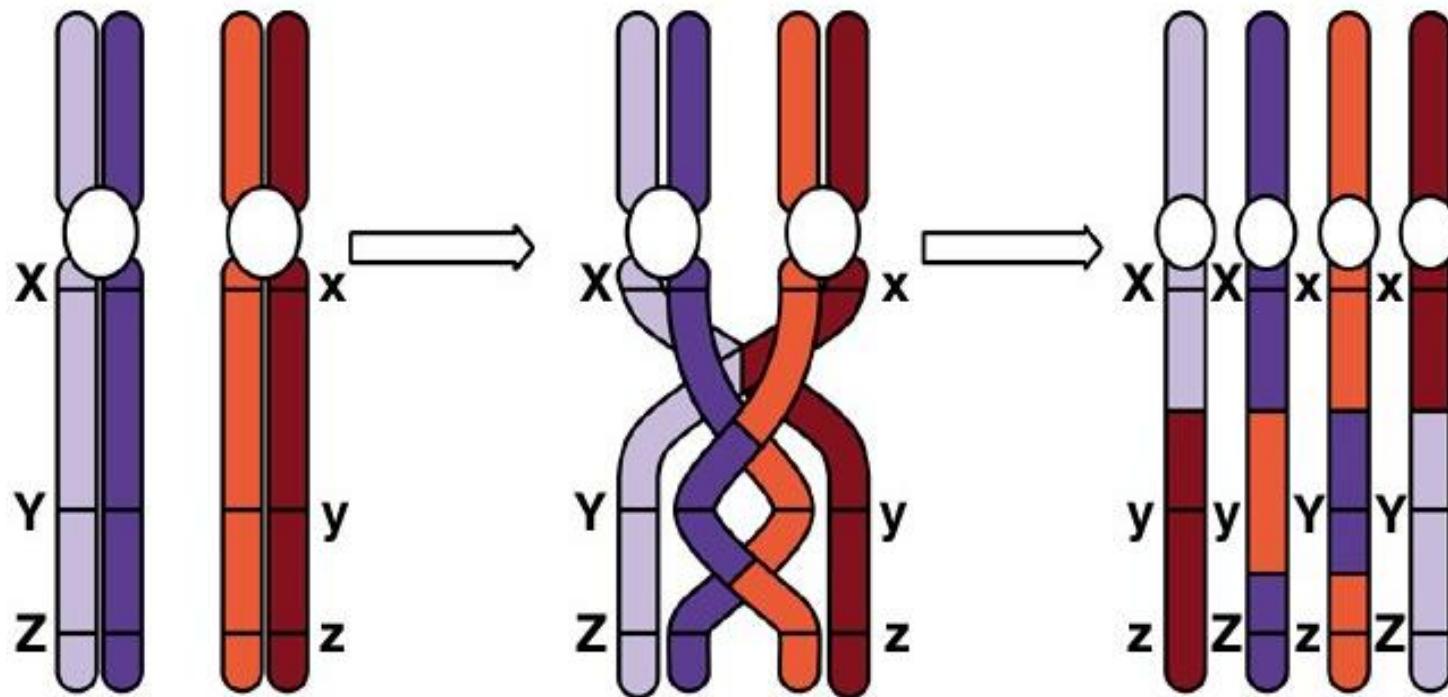


Celledeling



Illustrasjon: Sigrid Bratlie/Bioteknologirådet

Overkrysning i meiose

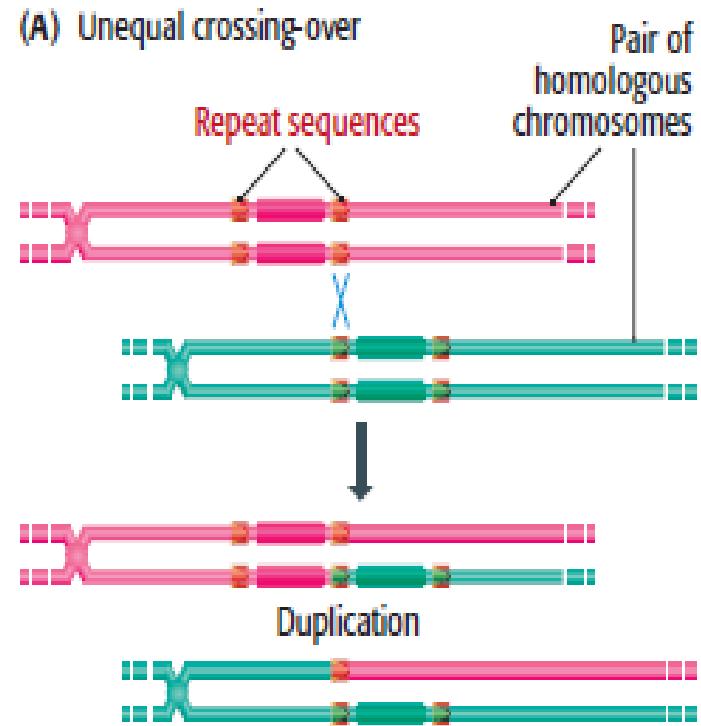


Hensikten med overkryssing

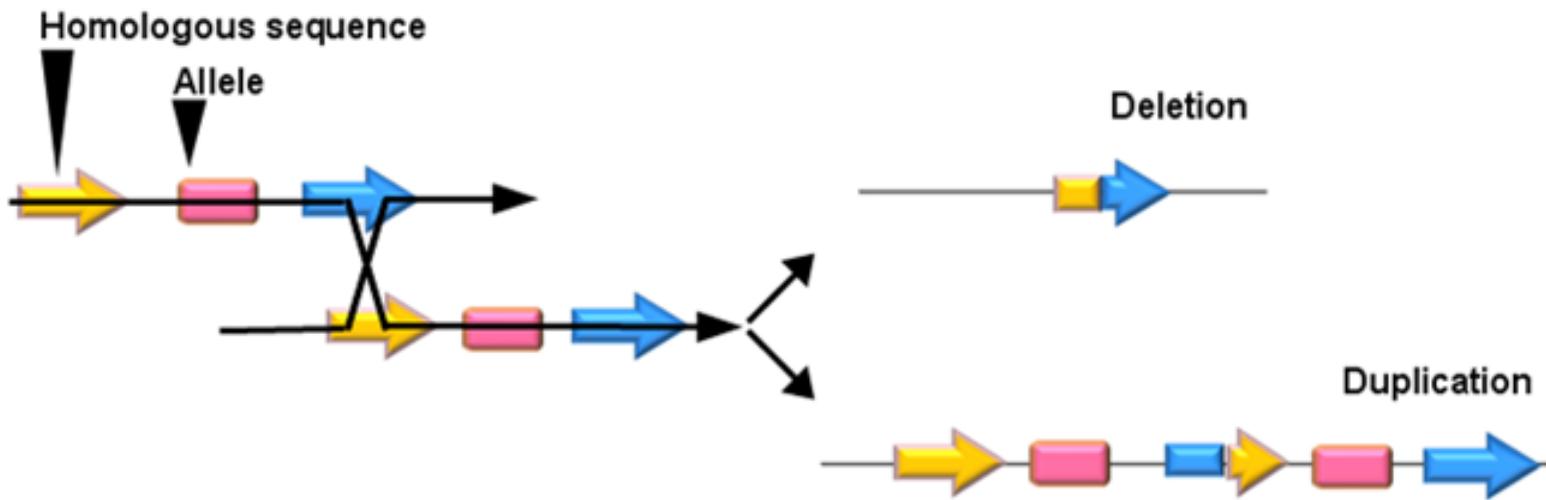
- Ny kombinasjon av alleler av gener som er lokalisert på samme kromosom.
- Nye allelekombinasjoner fører til større variasjon hos avkom. Viktig i evolusjonen.
- Gir større mangfold
- Øker genetisk forskjell hos medlemmer av samme art

Årsak til 15q13.3 dup og del

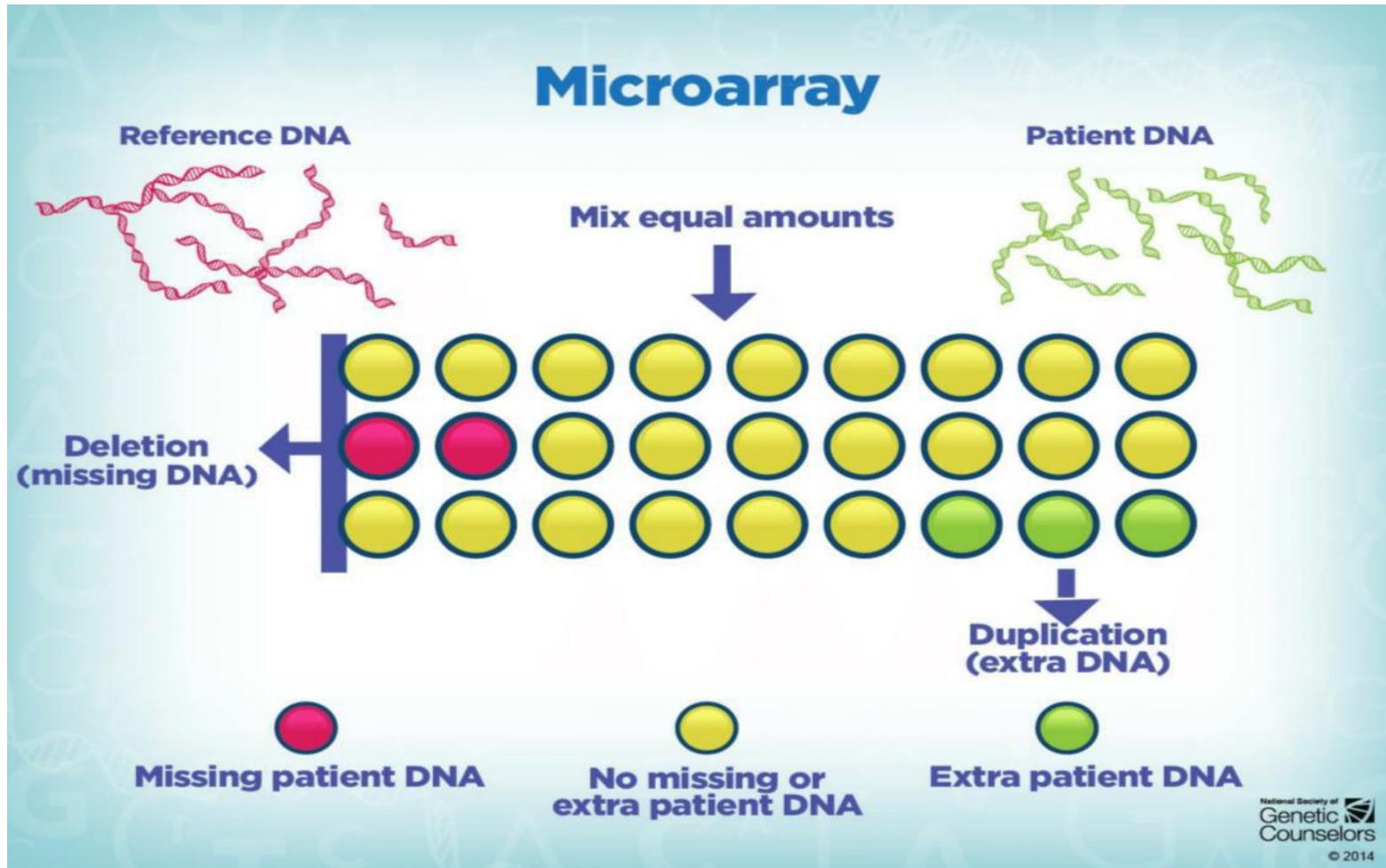
- Low-copy repeat (LCR) sekvensen på kromosom **15q** medierer kromosomal rerekombinasjoner som kan resulterer i mikrodelesjoner og mikroduplikasjoner. Dette området av genomet er svært dynamisk
- Duplikasjoner og delesjoner på 15q13.3 varierer i størrelse og dermed i geninnhold.



Ikke-allelisk homolog rekombinasjon i kjønnscelledannelsen gir opphav til delesjon/duplikasjon



Array CGH



The Simons VIP Connect

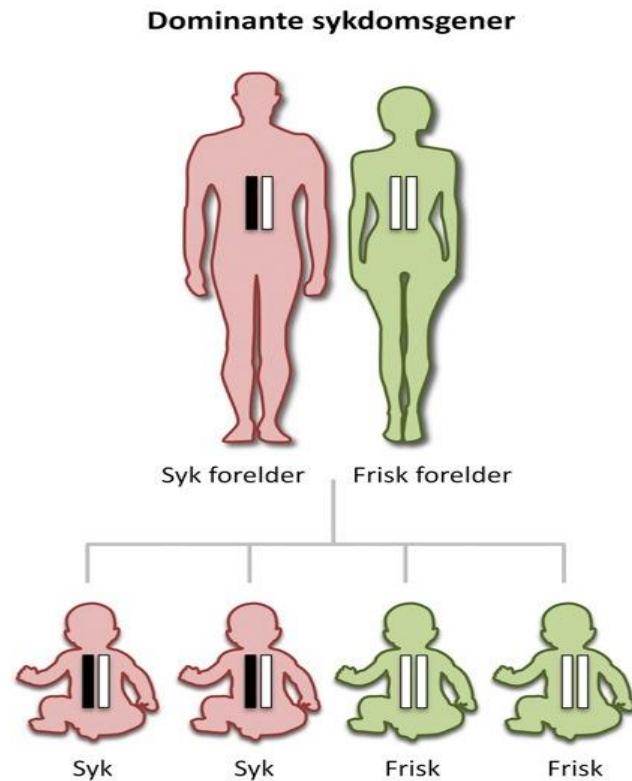
Hva betyr arrayCGH svaret

arr[hg19] 15q13.3()x1 dn

- arr –Analysemetoden er array CGH
- Hg19- Referanse DNA sekvens som er benyttet er human genom build 19
- 15q13.3. -en forandring ble påvist på kromosom 15 bånd 13.3
- ()x1 - første og siste basepar som mangler på det aktuelle kromosomet.

Arvegang

- Autosomal dominant arvegang
- 50% sannsynlighet dersom en av foreldrene har sykdommen. 50% sannsynlighet for barn
- Ulike symptomer innen samme familie

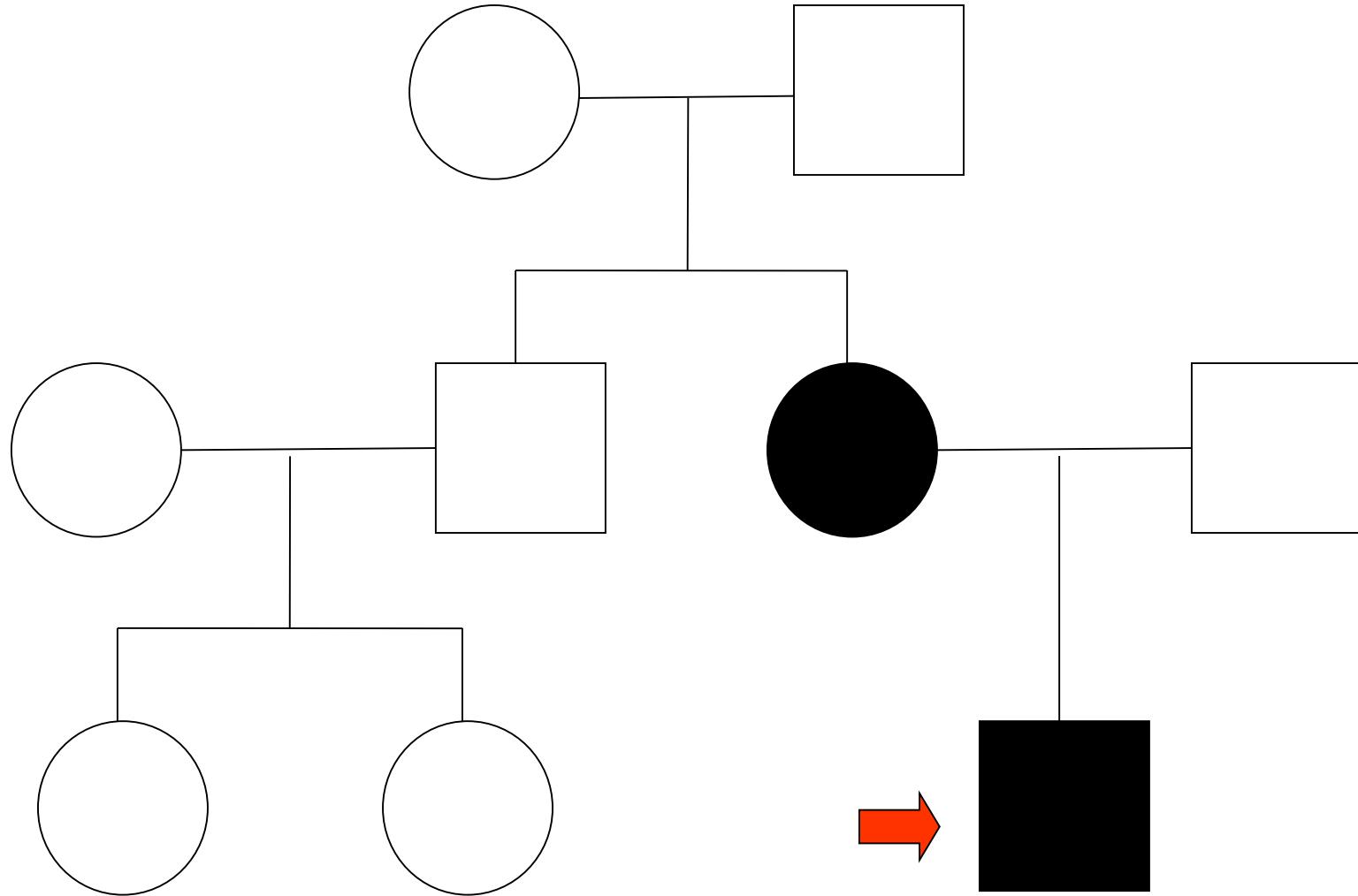


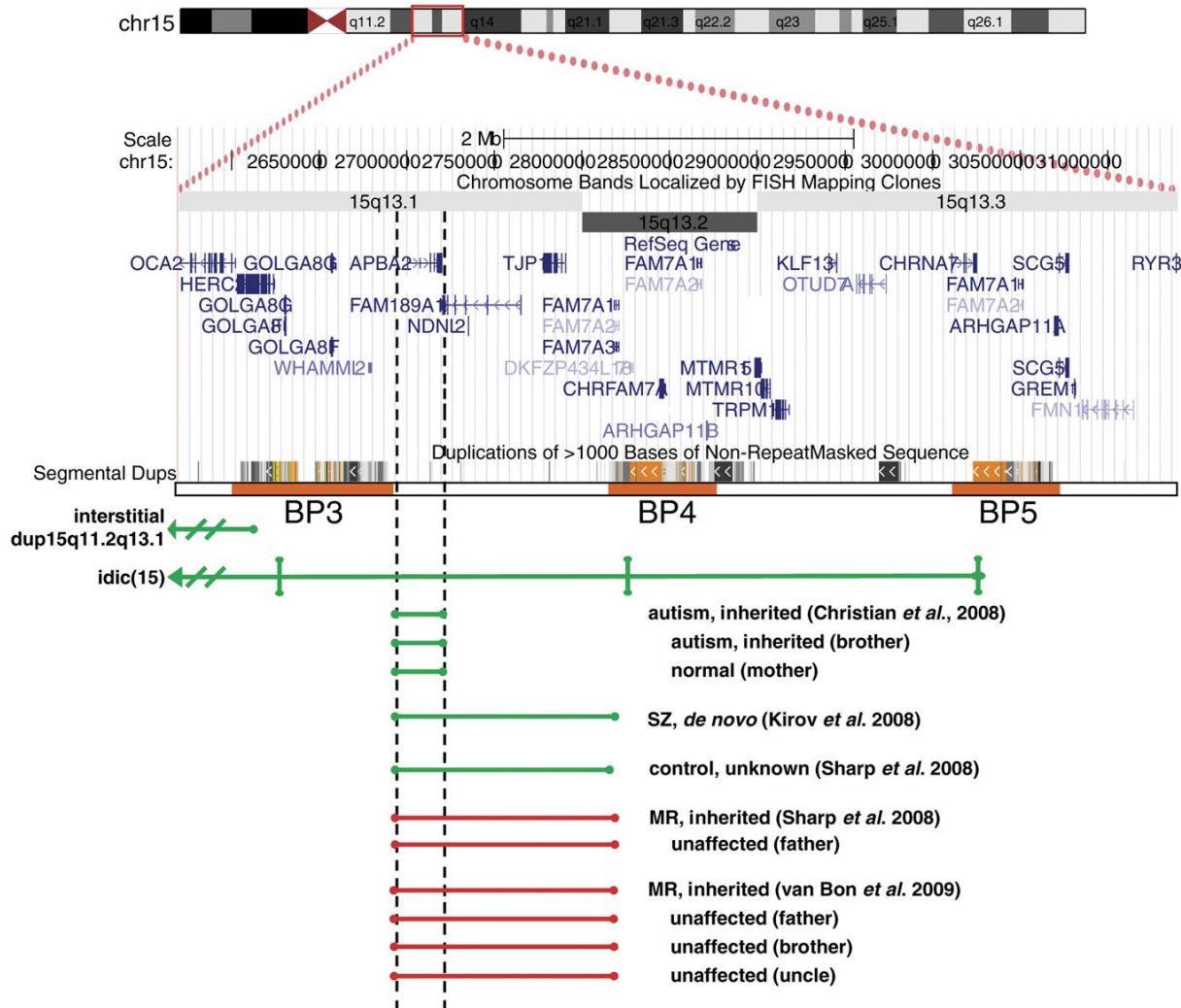
Illustrasjon:Sigríð Brattli, Bioteknologirådet

Sannsynlighet for å arve delesjonen



Familien





Hyppighet av delesjonen

- Ca. 1:4000 i følge en islandsk studie

[Stefansson et al 2014](#)

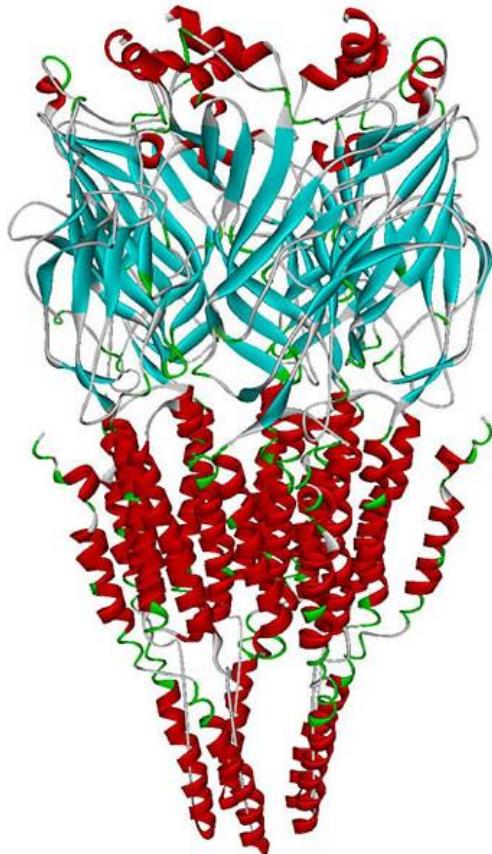
Gener som er koplet til fenotype

- *CHRNA7*
- *OTUD7A*
- *KFL13*
- (*FAN1*)

CHRNA7

- Genet som koder for enheten som bygger opp alfa7nikotinacetylcholin reseptør
- Viktigste kandidatgenet for nevropsykologisk fenotype ved 15q13.3 delesjon

Alfa 7 Nicotin-acetylcholinreseptør

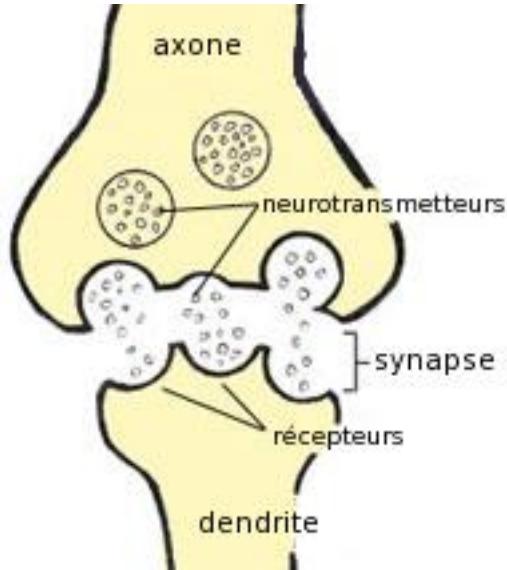


Wikipedia

- Består av kun alfa7 subdeler
- Pentamer
- Lokalisert i stor grad til hjernen
- Responderer på neurotransmitter acetylcholin
- Nikotin er agonist til **acetylcholine**

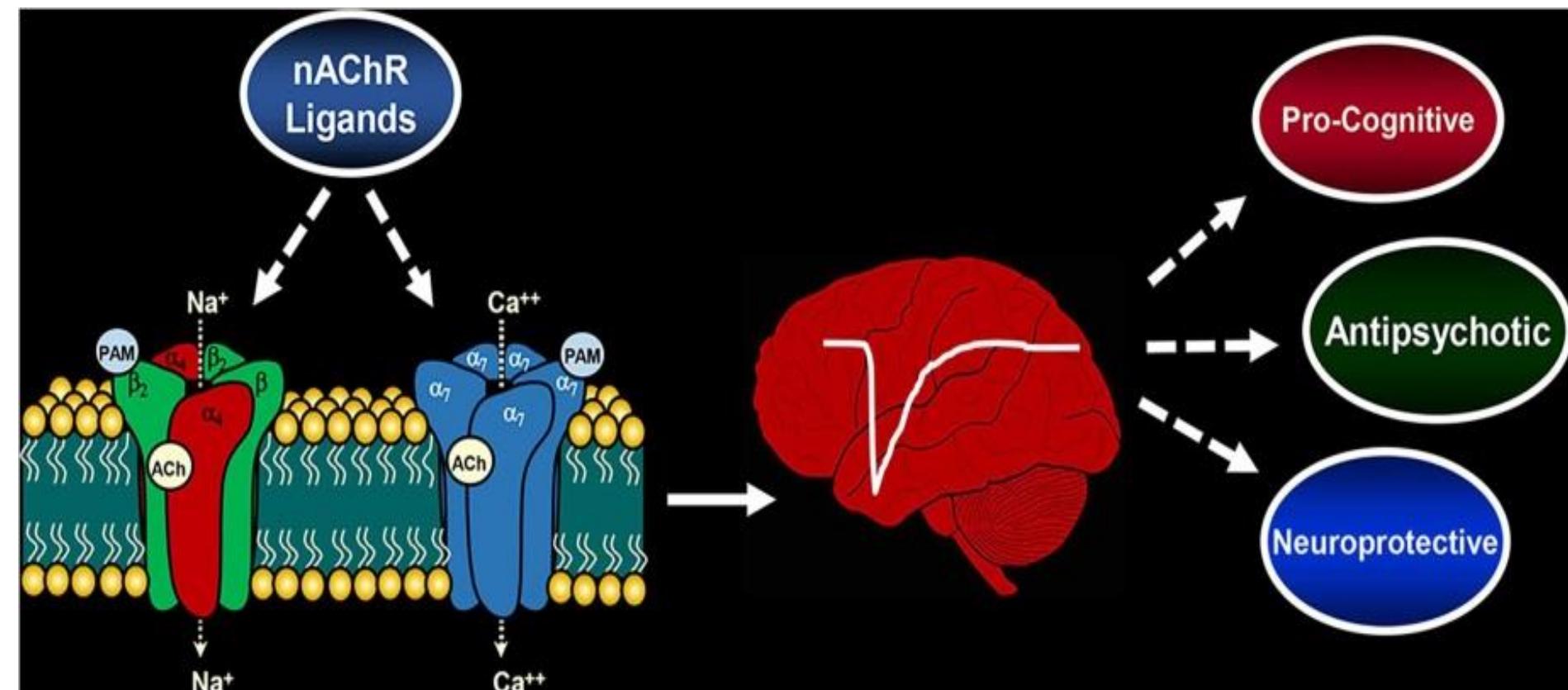
Synapse

- Overgang mellom to nerveceller
- Aksonende
- Mottakercelle og spalten mellom



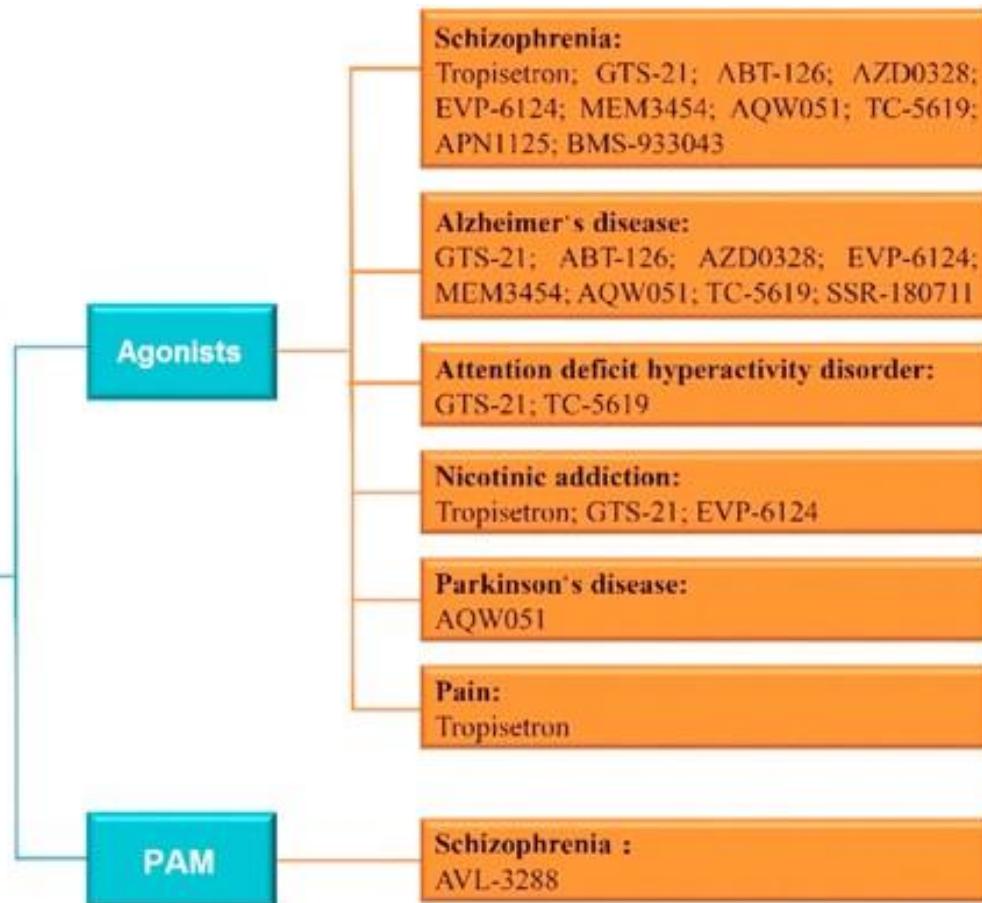
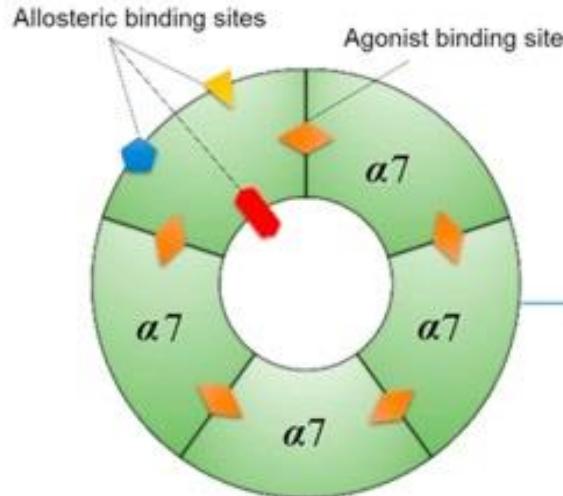
Wikipedia

Reseptoren som mål for behandling



Review: Bertrand D and Terry AV The wonderland of neuronal nicotinic acetylcholine receptors, Biochemical Pharm, 2018

CHRNA7

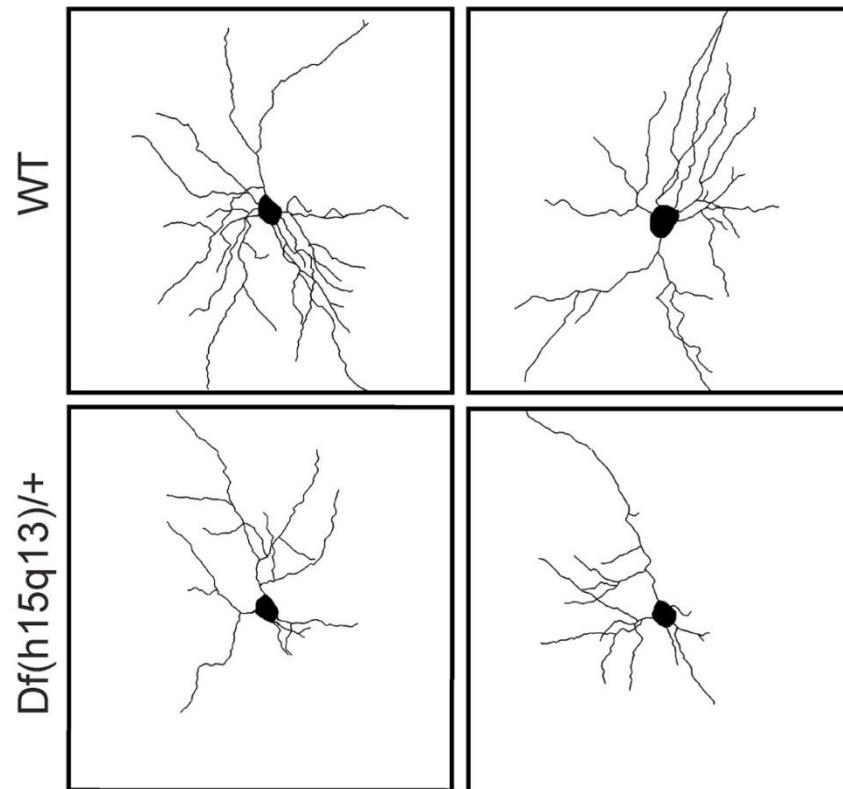


Yang T et al, 2017

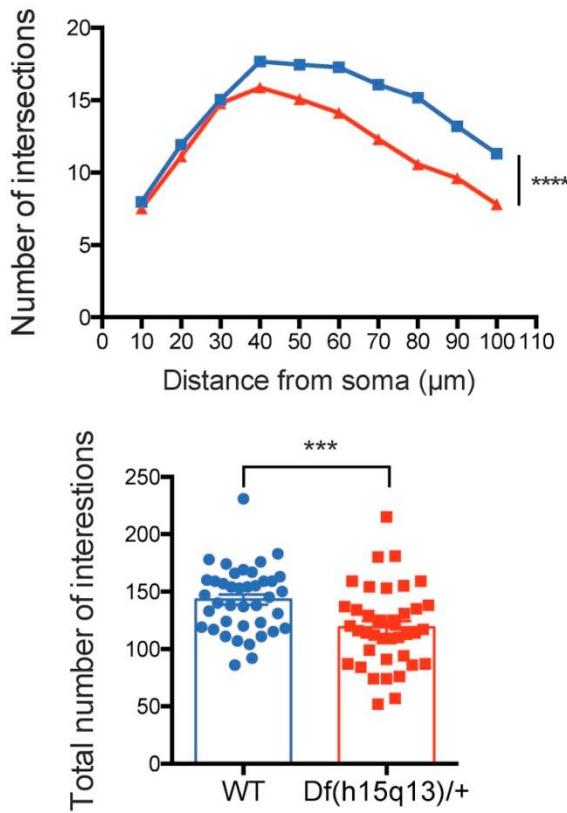
OTUD7A

C

Layer II/III prefrontal cortical neurons



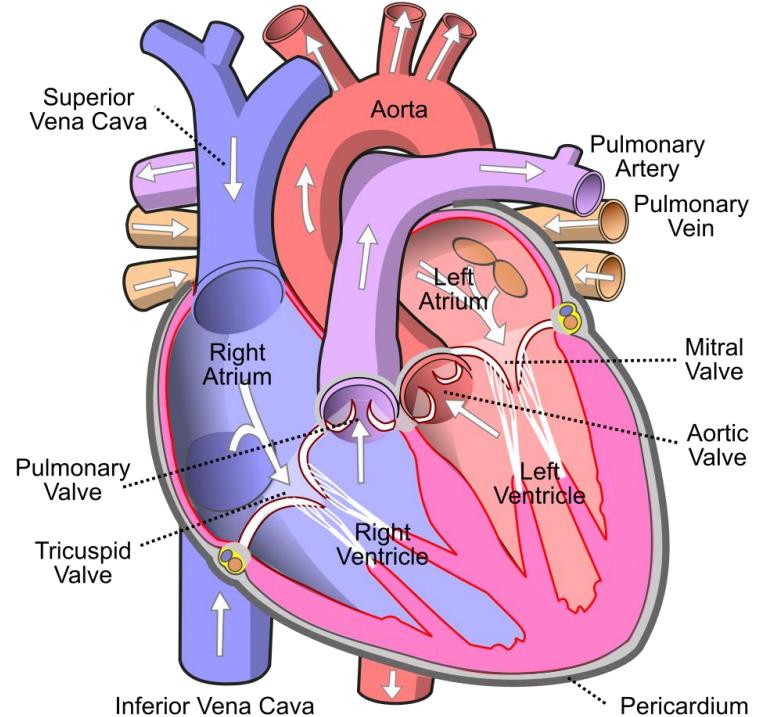
D



Mohammed Uddin et al., The American Journal of Human Genetics
102, 278–295, February 1, 2018

KLF13

- Involvert i hjertets utvikling



Ref. Gray's Anatomy

Rami Darwich, Wenjuan Li, Abir Yamak, Hiba Komati, Gregor Andelfinger, Kun Sun, Mona Nemer; KLF13 is a genetic modifier of the Holt-Oram syndrome gene TBX5, *Human Molecular Genetics*, Volume 26, Issue 5, 1 March 2017, Pages 942–954, <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx009>

Nedsatt penetrans og ekspessivitet

- Ca 20% er ikke nedarvet fra forelder (de novo) (Gillentine et Schaff, Biochem. Pharma. 97(4):352-362, 2015)
- Ca 80% penetrans
- Forskjellig symptomer mellom familier, og innen familier

Hvorfor er personer med samme forandring så forskjellige?

- Vi forstår ikke dette helt ennå, men en persons andre gener samt miljøfaktorer har også betydning.

Hvordan kommer det til å gå?

- Vi kan ikke si ut ifra laboratoriefunn hvilke symptomer og utfordringer personen vil få.

Nyttige nettsteder

- <https://www.rarechromo.org/>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK50780/>

Forskning på 15q13.3

- <http://www.15q13.net/en/>