



# MEDICINSK GENETIK – DEL 3: NEDÄRVNING AV AUTOSOMALA SJUKDOMAR

NIKLAS DAHRÉN



# Innehållet i den här presentationen:

- Nedärvning av genetiska sjukdomar kan ske på följande sätt
- Autosomala recessiva sjukdomar.
- Exempel på autosomala genetiska sjukdomar.
- Dominanta alleler bestämmer över recessiva
- Recessiva sjukdomsalleler (anlag).
- Autosomala recessiva sjukdomar - Hur stor är risken att barnen blir sjuka?
- Autosomala recessiva sjukdomar och effekten av olika genotyper.
- Inavel ökar risken att drabbas av recessiva sjukdomar.
- Nedärvning av sicklecellanemi
- Autosomala dominanta sjukdomar.
- Dominanta sjukdomsalleler (anlag).
- Autosomala dominanta sjukdomar och effekten av olika genotyper.
- Nedärvning av huntingtons sjukdom

# Nedärvning av genetiska sjukdomar kan ske på följande sätt:

- Autosomal dominant nedärvning.
- Autosomal recessiv nedärvning.
- Könsbunden dominant nedärvning.
- Könsbunden recessiv nedärvning.
- Mitokondriell nedärvning.

# Autosomal recessiva sjukdomar

- ✓ **Autosomal sjukdomar:** Sjukdomarna beror på gener som sitter på någon av de autosomala kromosomerna (autosomerna) och alltså inte på någon av könskromosomerna.
- ✓ **Recessiva sjukdomar:** Sjukdomarna beror på recessiva alleler/genvarianter vilket innebär att man måste ha dubbel uppsättning av dessa recessiva alleler för att sjukdomen ska visa sig. Av den anledningen måste man ärva den sjuka allelen från bägge föräldrarna. De flesta genetiska sjukdomar är recessiva.
- ✓ **Autosomal recessiva sjukdomar:** Sjukdomarna beror på recessiva alleler som sitter på någon av de autosomala kromosomerna.

# Exempel på autosomala genetiska sjukdomar

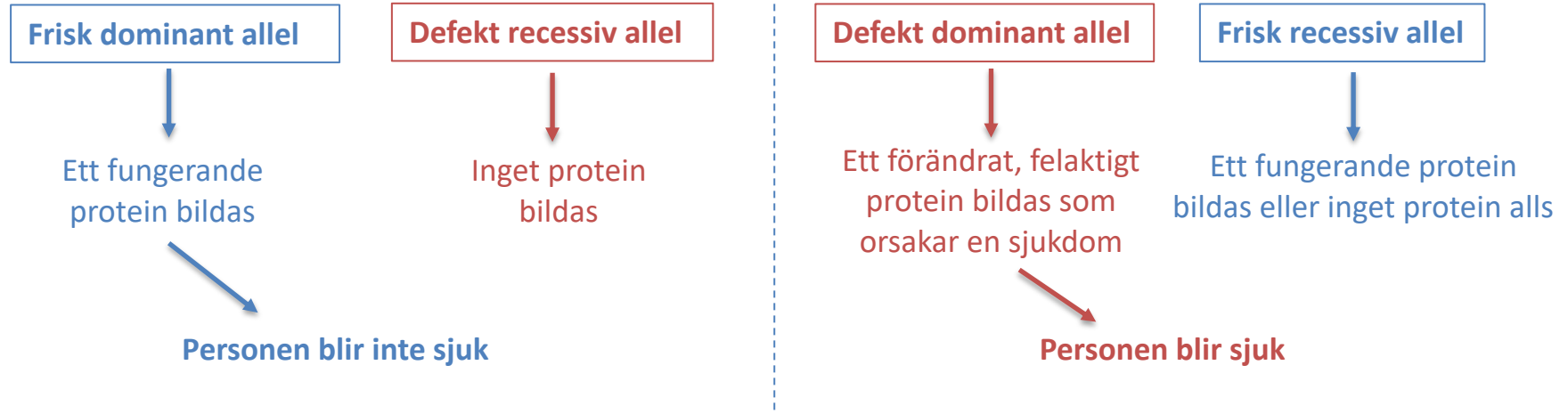
## ✓ Autosomala recessiva sjukdomar:

- Wilsons sjukdom
- Cystisk fibros
- Sicklecellanemi
- Galaktosemi

## ✓ Autosomala dominanta sjukdomar:

- Huntingtons sjukdom
- Akondroplasi
- Ärftlig korea

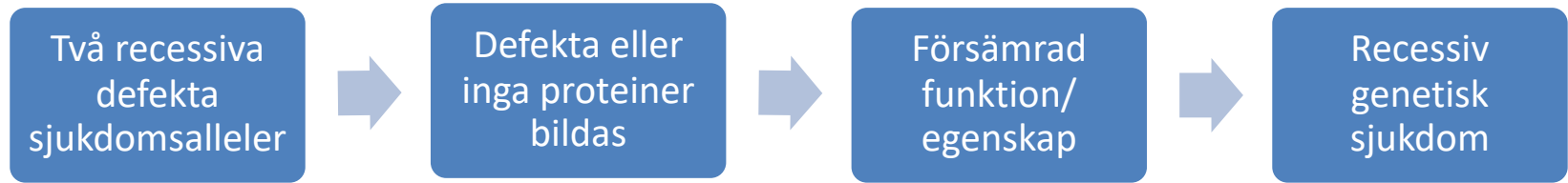
# Dominanta alleler bestämmer över recessiva



- ✓ **Dominanta alleler bestämmer över recessiva:** I de flesta fall är dominant alleler fungerande genvarianter som ger upphov till fungerande proteiner, medan recessiva alleler är defekta och inte ger upphov till några proteiner (alt. mindre fungerande/effektiva proteiner). Om man har en frisk dominant och en defekt recessiv allel så bildas det ändå oftast tillräckligt med fungerande proteiner och därför får inte den recessiva allelen någon större påverkan på organismen. I vissa fall kan dock mängden protein som bildas bli lägre och få negativa konsekvenser. Har man däremot två recessiva alleler för en viss egenskap/funktion, då kommer dessa få betydelse på organismen och t.ex. förändra en viss egenskap/funktion eller kanske orsaka en genetisk sjukdom.

# Recessiva sjukdomsalleler (sjukdomsanlag)

- ✓ **Recessiva sjukdomsalleler är ofta defekta:** Recessiva "sjukdomsalleler" är ofta genvarianter som är defekta och därför inte ger upphov till något fungerande protein, alternativt defekta proteiner med en försämrad eller felaktig funktion. De recessiva allelerna har vid något tillfälle muterats och därmed tappat sin funktion.



**OBS:** Båda allelerna av genen måste vara defekta för att en recessiv sjukdom ska utvecklas. Om den ena allelen fungerar så bildas det ofta tillräckligt mycket med fungerande protein.

# Autosomal recessiva sjukdomar - Hur stor är risken att barnen blir sjuka?:

- ✓ **Exempel 1:** Hos två friska, anlagsbärande föräldrar (genotyp; Aa), löper 25 % av barnen risken att få anlaget i dubbel uppsättning och därmed bli sjuka (korsningsschema 1).
- ✓ **Exempel 2:** Hos två sjuka föräldrar (genotyp; aa) kommer dock 100 % av barnen att bli sjuka (korsningsschema 2).
- ✓ **Exempel 3:** Hos en frisk anlagsbärande (genotyp; Aa) förälder och en sjuk förälder (genotyp; aa) blir 50 % sjuka och 50 % friska, anlagsbärare (korsningsschema 3).

1.

		<i>Pappa:</i>	
		A	a
<i>Mamma:</i>	A	AA	Aa
	a	Aa	aa

25 % sjuka

2.

		<i>Pappa:</i>	
		a	a
<i>Mamma:</i>	a	aa	aa
	a	aa	aa

100 % sjuka

3.

		<i>Pappa:</i>	
		A	a
<i>Mamma:</i>	a	Aa	aa
	a	Aa	aa

50 % sjuka



# Autosomal recessiva sjukdomar och effekten av olika genotyper

- ✓ **Personer med två friska dominanta alleler (genotyp; AA):** Personen är frisk och uppvisar inga sjukdomssymtom.
- ✓ **Personer med en defekt recessiv allel (genotyp; Aa):**
  - **Variant 1:** En person som har en frisk och en defekt allel (genotyp; Aa) kommer få 50 % av proteinets funktion, men många gånger räcker detta för att upprätthålla proteinets specifika funktion och personen kommer inte uppvisa några sjukdomssymtom.
  - **Variant 2:** Ibland kan en recessiv defekt allel räcka för att få sjukdomssymtom. Handlar det om t.ex. ett enzym som katalyserar en viss kemisk reaktion så kommer enzymet att katalysera reaktionen i 50 % hastighet eftersom mängden enzym är halverat jämfört med hos en person med två friska alleler. En sådan person kan ibland ha milda symtom av sjukdomen eller vara extra känslig för olika faktorer som ytterligare reducerar proteinets funktion. En sådan person kan i vissa fall få en mildare variant av sjukdomen.
- ✓ **Personer med två defekta recessiva alleler (genotyp; aa):** Den som har två defekta alleler kommer att sakna det fungerande proteinet helt, vilket gör att den process proteinet styr inte längre kommer fungera, vilket i sin tur leder till att sjukdomen bryter ut.

# Inavel ökar risken att drabbas av recessiva sjukdomar

- ✓ **Vad innebär inavel?:** Inavel innebär att två närbesläktade individer får barn med varandra.
- ✓ **Inavel ökar risken för recessiva sjukdomar:** Vid inavel ökar risken betydligt att barnen kommer drabbas av en genetisk recessiv sjukdom. För att få en recessiv sjukdom måste man nämligen ärva ett sjukdomsanlag (recessiv defekt allel) från båda sina föräldrar. Det är dock väldigt ovanligt att båda föräldrarna bär på ett sjukdomsanlag för exakt samma genetiska sjukdom. Hos nära besläktade personer är dock sannolikheten större att samma recessiva sjuka anlag förekommer och därmed ökar sannolikheten att barnen drabbas av en recessiv sjukdom.

2 syskon, med samma recessiva sjukdomsanlag, får barn med varandra:

*Pappa:*

	A	a
<i>Mamma:</i>	A	a
	AA	Aa
	Aa	aa

25 % chans att barnet blir sjukt.

2 obesläktade personer, där enbart en av personerna bär på det specifika recessiva sjukdomsanlaget, får barn med varandra:

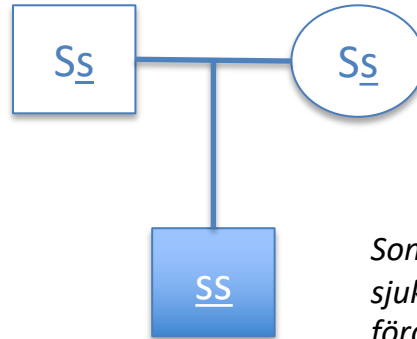
*Pappa:*

	A	A
<i>Mamma:</i>	A	a
	AA	Aa
	AA	Aa

0 % chans att barnet blir sjukt.

# Nedärvning av sicklecellanemi

- ✓ **Sicklecellanemi nedärvs autosomt recessivt:** Sicklecellanemi nedärvs autosomt recessivt vilket innebär att sjukdomsgenen dels sitter på en s.k. autosom (ej könskromosom) och dels att båda genvarianterna/allelerna av genen måste vara muterade för att sjukdomen ska bryta ut (recessiv).
- ✓ **Vanliga nedärvmönster:** Eftersom sjukdomen är recessiv förekommer den inte hos så många individer i en viss släkt, plus att den ofta hoppar över en generation för att sedan dyka upp i nästa. Eftersom sjukdomen är autosomal så drabbar den båda könen ungefär lika mycket.



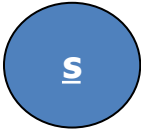

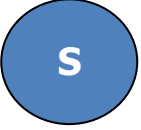


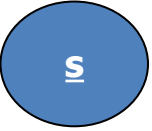
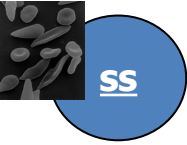
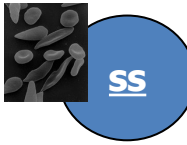
*Vid recessiva sjukdomar är det vanligt att två friska föräldrar får ett sjukt barn.*

*Sonen ärver den recessiva muterade sjukdomsallelen från båda sina friska föräldrar och blir därför sjuk.*

# Uppgift 1:

Hur stor är sannolikheten att en man och en kvinna får ett barn med sicklecellanemi om mannen har sjukdomen medan kvinnan är frisk men bär på anlaget?

Pappans spermier:

Mammans äggceller:

**Lösning:**

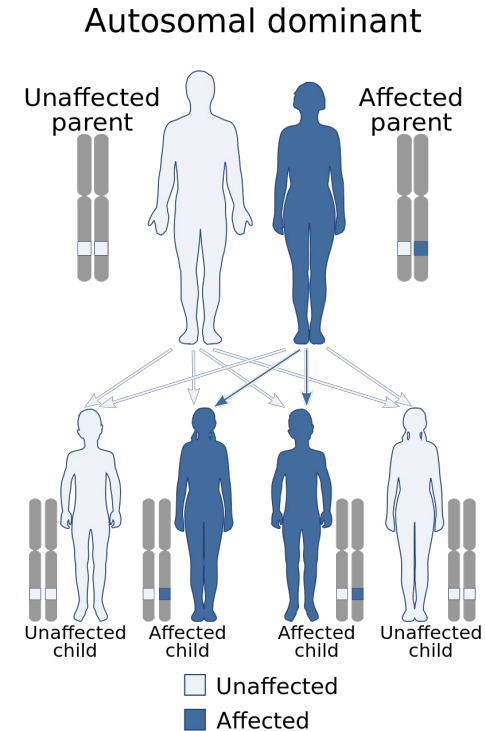
Vi gör ett korsningsschema för att lösa uppgiften.

Dominanta alleler skrivs alltid först.

**Svar:** Det är 50 % chans att barnet får sjukdomen.

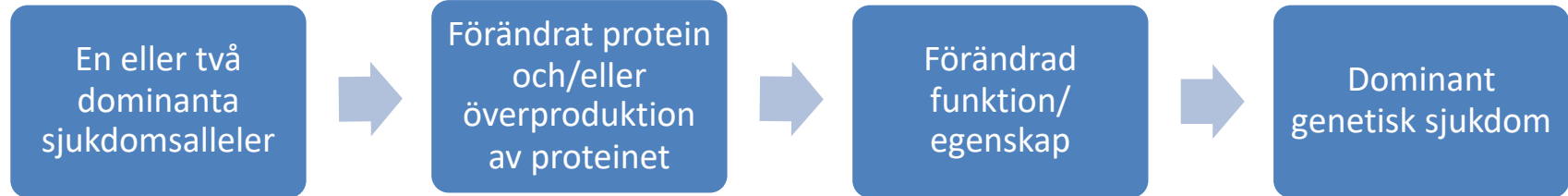
# Autosomala dominanta sjukdomar

- ✓ **Autosomala sjukdomar:** Sjukdomarna beror på gener (anlag) som sitter på någon av de autosomala kromosomerna (autosomerna) och alltså inte på någon av könskromosomerna.
- ✓ **Dominanta sjukdomar:** Sjukdomarna beror på dominant alleler/genvarianter (anlag), vilket innebär att det räcker med en enkel uppsättning av dessa dominant alleler för att sjukdomen ska visa sig. Av den anledningen räcker det att ärva sjukdomsallelen från enbart en av sina föräldrarna.
- ✓ **Autosomala dominant sjukdomar:** Sjukdomarna beror på dominant alleler (anlag) som sitter på någon av de autosomala kromosomerna.



# Dominanta sjukdomsalleler (sjukdomsanlag)

- ✓ **Dominanta sjukdomsalleler är oftast inte defekta:** Recessiva sjukdomsalleler är ofta defekta alleler som inte ger upphov till något fungerande protein. Dominanta sjukdomsalleler är däremot oftast inte helt defekta utan ger upphov till ett protein med en viss funktion. Problemet kan istället vara att proteinets funktion är lite förändrat och därmed åstadkommer proteinet något oönskat i kroppen. Det kan även vara så att proteinet tillverkas i alldeles för hög mängd eller vid fel tillfälle, vilket i sin tur också ställer till med problem i kroppen.



**OBS:** Det räcker att en av allelerna av genen är muterad för att en dominant sjukdom ska utvecklas. Om den ena allelen fungerar så spelar det inte så stor roll för den dominanta sjukdomsallelen skapar ett förändrat protein som ändå ställer till med stora problem och orsakar sjukdomen.

# Autosomal dominant sjukdomar - Hur stor är risken att barnen blir sjuka?

- ✓ **Exempel 1:** Hos två friska föräldrar (genotyp; aa), kommer ingen av barnen bli sjuka (korsningsschema 1).
- ✓ **Exempel 2:** Hos en sjuk (oftast genotyp; Aa) och en frisk förälder (genotyp; aa) kommer 50 % av barnen att bli sjuka (korsningsschema 2).
- ✓ **Exempel 3:** Hos två sjuka föräldrar (oftast genotyp; Aa) kommer 75 % av barnen att bli sjuka (korsningsschema 3).

1.

	<i>Pappa:</i>		
	a	a	
<i>Mamma:</i>	a	aa	aa
	a	aa	aa

0 % sjuka

2.

	<i>Pappa:</i>		
	A	a	
<i>Mamma:</i>	a	Aa	aa
	a	Aa	aa

50 % sjuka

3.

	<i>Pappa:</i>		
	A	a	
<i>Mamma:</i>	A	AA	Aa
	a	Aa	aa

75 % sjuka

# Autosomala dominanta sjukdomar och effekten av olika genotyper

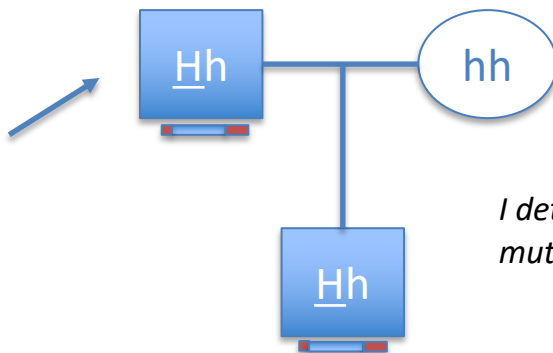
- ✓ **Personer med två friska recessiva alleler (genotyp; aa):** Personen är frisk och uppvisar inga sjukdomssymtom.
- ✓ **Personer med en dominant sjukdomsallel (genotyp; Aa):** Personen är sjuk eftersom det räcker med en sjukdomsallel för att bli sjuk vid en dominant sjukdom.
- ✓ **Personer med två dominanta sjukdomsalleler (genotyp; AA):** Det är sällsynt att det föds individer med två sjukdomsalleler för en dominant sjukdom. Det beror på att dessa individer sällan är livsdugliga och därför resulterar det ofta i missfall. I de fall det förekommer, är dessa individer oftast svårare drabbade av sjukdomen än de individer som bara bär på en sjukdomsallel.



# Nedärvning av huntingtons sjukdom

- ✓ **Huntingtons sjukdom nedärvs autosomt dominant:** Huntingtons sjukdom nedärvs autosomt dominant vilket innebär att sjukdomsgenen dels sitter på en s.k. autosom (ej könskromosom) och dels att det räcker med att en av genvarianterna/allelerna av genen är muterad för att sjukdomen ska bryta ut (dominant). Det räcker alltså att få den muterade sjukdomsgenen från en av föräldrarna. Om en av föräldrarna har sjukdomen och har genotypen Aa, så är sannolikheten 50 % för såväl söner som döttrar att få sjukdomen. De barn som inte har fått den muterade genen får inte sjukdomen och för den inte heller vidare.
- ✓ **Vanliga nedärvmönster:** Eftersom sjukdomen är autosomal så drabbar den båda könen ungefär lika mycket och eftersom den är dominant så förekommer den hos många individer i en viss släkt, plus att den inte kan hoppa över en generation för att sedan dyka upp i nästa.

*Det är vanligt att den förälder som för mutationen vidare till barnet ännu inte har insjuknat i sjukdomen, och inte heller känner till att den är bärare av anlaget, då barnet blir till.*

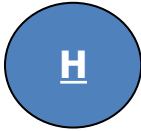
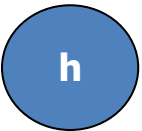
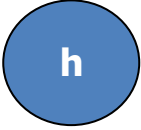

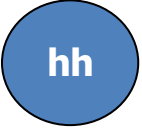
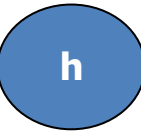




*I detta exempel ärver sonen den dominanta muterade sjukdomsgenen från sin far.*

# Uppgift 1:

Hur stor är sannolikheten att en man och en kvinna får ett barn med huntingtons sjukdom om mannen har genotypen Hh medan kvinnan har genotypen hh?

Pappans spermier:

Mammans äggceller:

## Lösning:

Vi gör ett korsningsschema för att lösa uppgiften.

Dominanta alleler skrivs alltid först.

**Svar:** Det är 50 % chans att barnet får sjukdomen.



**Se gärna fler filmer på:**  
[medicinlektioner.se](https://www.medicinlektioner.se)  
[youtube.com/medicinlektioner](https://www.youtube.com/medicinlektioner)

