

Genetiske associationsstudier

Af: *Kresten Cæsar Torp, Aalborghus Gymnasium*

Arv og miljø

En række lidelser optræder hyppigere i bestemte familier. Det gælder fx så forskellige lidelser som depression, visse kræftformer, visse hjerte-karsygdomme, diabetes type 2 og alkoholafhængighed. Det peger på at der kan være en genetisk faktor, som er en medvirkende årsag til lidelsen. Lidelsen følger dog ikke bestemte kendte nedarvningsmønstre, fx dominant eller recessiv nedarvning. Der er blot tale om en forhøjet statistisk risiko for at udvikle den, når man har bestemte alleler, dvs. versioner af et bestemt gen. Ofte vil man også kunne udvikle lidelsen uden at have disse alleler, og man kan have allelen uden at udvikle lidelsen. Der må altså være flere faktorer involverede, fx miljøfaktorer.

Opgaver

Vælg en lidelse, som man antager er delvist arvelig. Det kan fx være:

- Type 2 diabetes
- Depression
- Arteriosclerose (åreforkalkning)
- Alkoholisme (Alcohol Use Disorder (AUD))

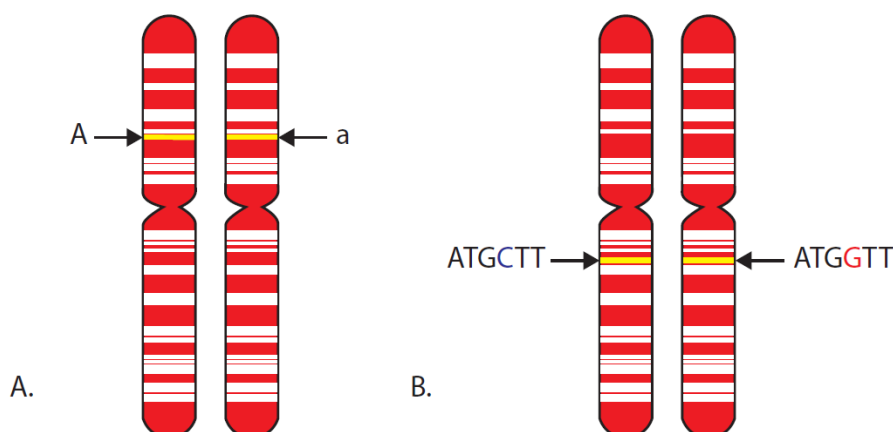
Undersøg ved informationssøgning:

1. Hvor stor en del af forekomst af lidelsen man mener skyldes arvelige faktorer.
2. Om man kender til, hvordan bestemte gener forårsager lidelsen.
3. Hvilke miljømæssige faktorer, der også spiller ind.

Hvilke alleler er knyttet til sygdommen?

Menneskets genom indeholder 3,5 milliarder nucleotidpar og ca. 20.000 gener. Hvordan finder man ud af hvilket locus, dvs. sted, i genomet, som forårsager den øgede risiko for lidelsen? For at undersøge hvilke alleler der kan være medvirkende, udfører man genetiske associationsstudier. Her identificerer man alleler, som optræder mere hyppigt hos folk med lidelsen end hos folk uden.

Som *figur 1* viser, er en allel den variant af et gen eller den variant af en DNA-sekvens, som er i en bestemt position (locus) på et kromosom.



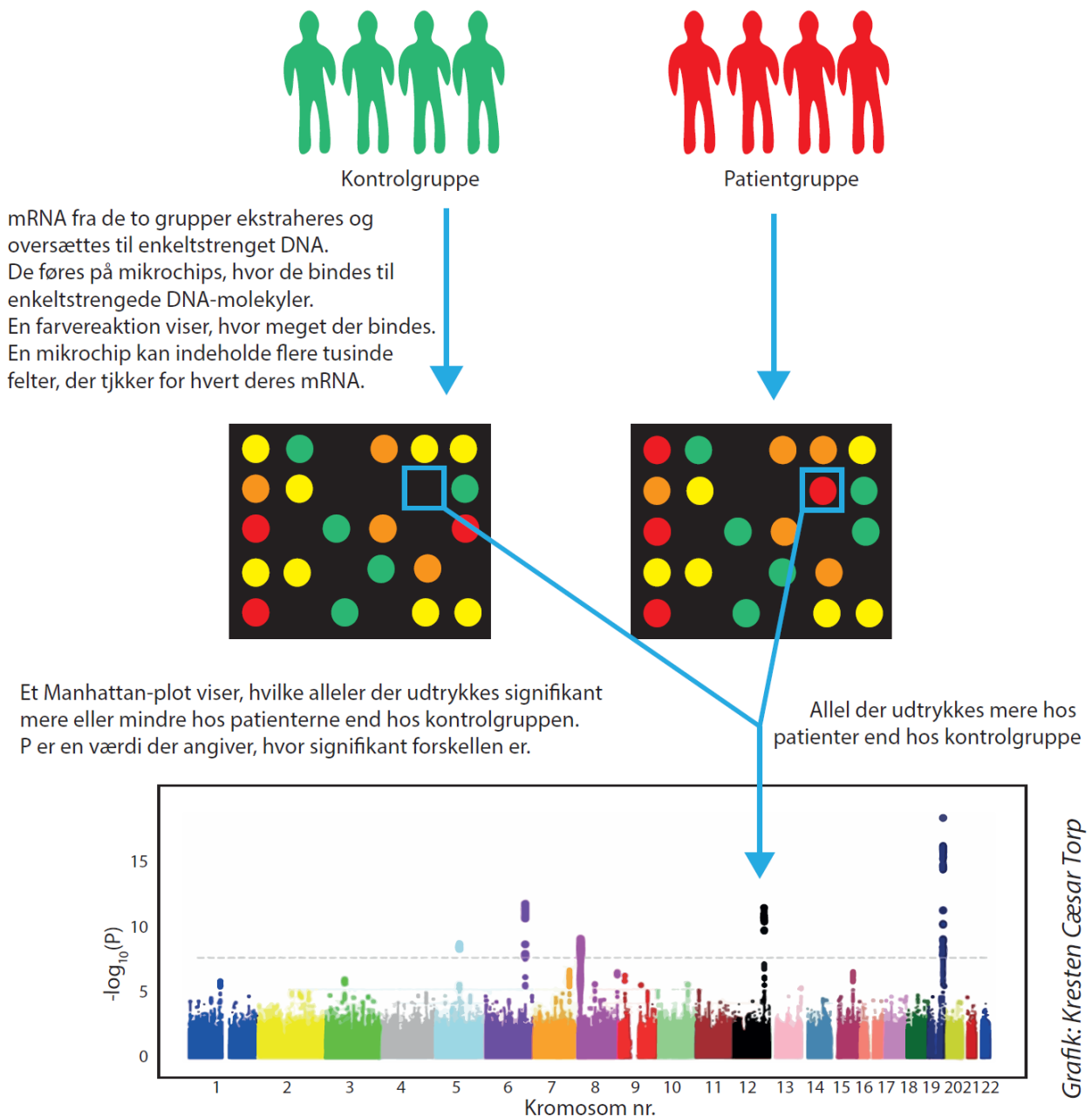
Grafik: Kresten Cæsar Torp

Figur 1. Alleler. A. Allel som en variant af et gen, det kan fx være en allel der giver en bestemt øjenfarve i det gen, som styrer øjenfarve. B. Allel som en bestemt variant af en basesekvens i en bestemt position på kromosomet. Positioner, hvor nukleotiderne varierer, kaldes SNP's.

Som *figur 1B* viser, kan alleler dog også blot være bestemte nucleotider i en bestemt baseposition. Fx kan nogle personer i den pågældende position have G, hvor andre har C. En position i genomet, hvor vi har forskellige nukleotider, kaldes en Small Nuclear Polymorphism, en SNP (udtales "snip"). I en SNP kan 87 % af befolkningen fx have et C, mens 13 % har et G.

Man skal huske at vi har to udgaver af hvert kromosom. Har man samme allel i positionen, fx CC eller GG, er man homozygot. Har man forskellige, fx CG, er man heterozygot.

Genetiske associationsstudier kan laves på hele genomer. Det kaldes Genome Wide Association Studies (GWAS). Ved GWAS undersøger man i en procedure, hvilke nukleotider der er i flere tusinde kendte SNP's, hvor man ved, at vi mennesker kan variere. Til det anvender man en såkaldt microarray. *Figur 2* viser hvordan en GWAS-undersøgelse udføres.



Figur 2. Proceduren i en GWAS-undersøgelse.

Opgaver

1. Forklar proceduren i en GWAS-undersøgelse som vist i figur 2.
2. Angiv, hvilke felter på chippen, vist i figur 2, som matcher alleler, der er associerede med lidelsen. Overvej, om det kun gælder alleler der overudtrykkes hos patientgruppen, gener der underudtrykkes, eller både alleler der overudtrykkes og alleler der underudtrykkes.

Når man skal gøre op, om en bestemt allel er hyppigere hos personer med en lidelse end hos kontrolgruppen af personer uden, kan man opføre:

- Den procentvise andel allelen udgør af samtlige alleler i populationen. Det kaldes allelfrekvensen.
- Den procentvise fordeling mellem de mulige genotyper hos de to grupper.

I et studie undersøgte man genotyperne for en gruppe med en lidelse og en kontrolgruppe. Man fik følgende resultat:

Genotype	AA		AG		GG		Undersøgte i alt	
	Antal	%	Antal	%	Antal	%	Antal	%
Forekomst hos mennesker med lidelsen	34		10		6		50	
Forekomst hos kontrolgruppen	33		72		195		300	

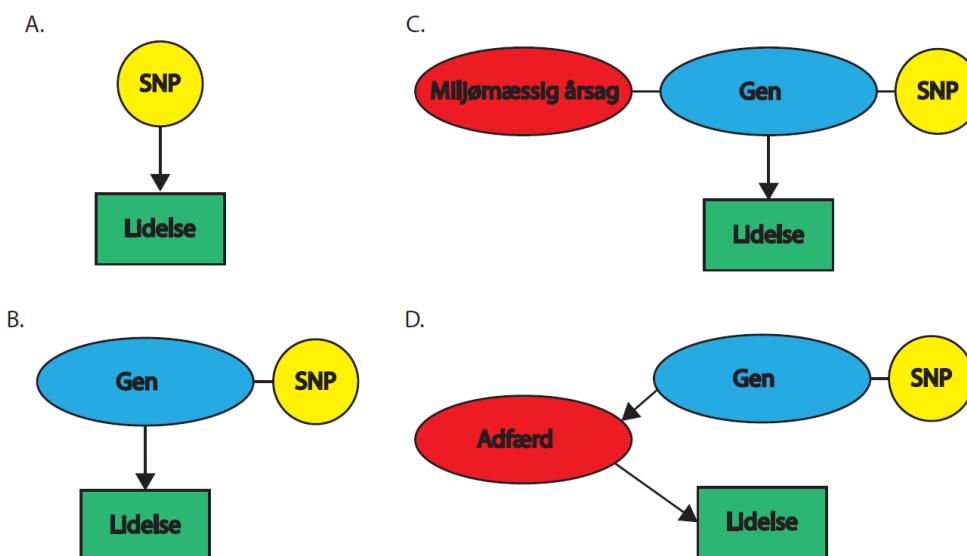
- Beregn den procentvise fordeling af genotyperne i de to grupper. Skriv resultaterne ind i de tomme felter i skemaet ovenfor.
- Beregn allelhyppigheden for de to alleler hos de syge og hos kontrolgruppen i følgende skema:

Gruppe	Personer med lidelsen	Kontrolgruppe uden lidelsen	I alt
Allel	A	G	
Antal			
Allelfrekvens			

- Diskuter, om resultaterne peger på en sammenhæng mellem lidelsen og én af allelerne.
- Diskuter hvad resultaterne viser om hvordan sammenhængen er mellem allelen og lidelsen.

Sammenhæng eller årsag

GWAS fortæller i første omgang blot hvor der er SNP's, som er associerede med lidelsen. Studiet fortæller ikke i sig selv hvad årsagen er til at personer med en bestemt base i en bestemt SNP har større risiko for lidelsen. Man ved fx ikke, om den pågældende SNP er direkte årsag til lidelsen, om der er en bagvedliggende årsag til lidelsen, som er associeret til SNP'en eller om SNP'en blot optræder tæt på et gen, som er årsagen til lidelsen. *Figur 3* viser fire eksempler på årsagssammenhænge, som vil vise, at der er en association. GWAS kan dog skabe et statistisk overblik over hvor i genomet man skal lede efter genetiske årsager til lidelsen.



Grafik: Kresten Cæsar Torp

Figur 3. Mulige årsagssammenhænge mellem en SNP og en lidelse.

Opgaver

8. Forklar, hvorfor de fire mulige årsagssammenhænge, vist i figur 3, alle vil resultere i det resultat, at SNP'en og lidelsen er associerede.
9. Forklar de fire årsagssammenhænge.

Skemaet viser resultaterne af et genetisk associationsstudie. Her er det undersøgt, hvordan sammenhængen er mellem en bestemt lidelse og hvorvidt man har nukleotidet A eller G i en bestemt SNP.

Genotype	AA	AG	GG	I alt
Forekomst hos mennesker med lidelsen (procent af undersøgte)	68	20	12	100
Forekomst hos kontrolgruppen (procent af undersøgte)	11	24	65	100

10. Diskuter, hvad undersøgelsen viser om sammenhængen mellem allelen A og lidelsen, hvis du ikke allerede har gjort det i den foregående opgave.
11. Giv forslag til hvilke undersøgelser man kunne foretage, for at kortlægge årsagssammenhængen mellem allelen A og lidelsen.