

Samenvatting biologie – alternatief examen M4 – erfelijkheidsonderzoek bij de mens – made by Abdellah

(X) VOORWOORD

In de vorige samenvattingenreeks hebben we de mechanismen achter erfelijkheid besproken, eerst via de mendelwetten (eerste-, tweede en derde mendelwet), daarna zijn we dieper ingegaan op de chromosomale verklaring van erfelijkheid.

Ons erfelijkheidsonderzoek was tot nu toe altijd beperkt tot kleine organismen zoals planten, fruitvliegjes ... maar wat als we erfelijkheid bij de mens willen onderzoeken?

In deze samenvatting bekijken we hoe we erfelijkheidsonderzoek bij de mens kunnen uitvoeren.

(Y) FOUTJE?

Dat kan. Als je een foutje vindt mail ze dan naar mij (Abdellah) via Smartschool. Ik ben je alvast dankbaar.

(Z) INHOUDSTAFEL

Over twee pagina's

Alternatief examen biologie – erfelijkheidsleer – erfelijkheidsonderzoek bij de mens

Inhoud

1) Erfelijkheidsonderzoek bij de mens	5
1.1) Inleiding.....	5
1.2) Problemen bij deze studie.....	5
1.3) Onderzoeksmethoden bij de mens	5
2) Karyogram	6
2.1) Definitie	6
2.2) Een karyogram opstellen.....	6
2.2.1) Beste tijd om chromosomen te bestuderen	6
2.2.2) Hoe een karyogram opstellen?	6
3) Stamboomonderzoek	7
3.1) Een beetje ethiek	7
3.2) Stamboomonderzoek	7
3.2.1) Nut van het stamboomonderzoek	7
3.2.2) Wanneer een stamboomonderzoek doen?	7
3.3) Opstellen van een stamboom	7
3.3.1) Conventionele tekens.....	8
3.3.2) Voorbeelden van stamboomanalyses	8
4) Tweelingenonderzoek	11
4.1) Soorten tweelingen	11
4.2) Omgevingen waarin tweelingen opgroeien	11
4.2.1) Invloed van de omgeving	11
4.2.2) Concordantie eeneiige en twee-eiige tweeling	11
5) Prenatale diagnostiek.....	12
5.1) Inleiding.....	12
5.1.1) Welke afwijkingen sporen we op?	12
5.1.2) Wanneer wordt dit toegepast?	12
5.1.3) Waarom is het nuttig?.....	12
5.2) Testen om kans op afwijking te berekenen	12
5.2.1) Combinatietest	12
5.2.2) NIPT (= niet-invasieve prenatale test).....	12
5.2.3) Bloedonderzoek moeder	13
5.2.4) Opmerking.....	13
5.3) Testen om uitsluitsel te geven	13
5.3.1) Puncties algemeen	13
5.3.2) Vruchtwaterpunctie	13

5.3.2) Vlokkentest.....	13
5.3.3) Navelstrengpunctie	14
5.3.4) Nota.....	14

1) Erfelijkheidsonderzoek bij de mens

1.1) Inleiding

*Veel organismen, zoals erwten en fruitvliegjes, kunnen gemakkelijk als studieobject dienen om erfelijkheid te onderzoeken.

→ Waarom? Omdat ze kunnen groeien en voortplanten in een gecontroleerde omgeving.

*De mens is echter géén makkelijk studieobject, we kennen enkele problemen bij erfelijkheids-onderzoek bij de mens.

1.2) Problemen bij deze studie

*Zoals al gezegd kennen we enkele problemen bij erfelijkheidsonderzoek met mensen:

- (1) **Genotype:** het genotype van de mens is niet gekend, enkel het fenotype.
- (2) **Generaties:** er zijn maar weinig generaties van de mens tegelijk bestudeerbaar wegens de lange generatieduur bij de mens: 20-30 jaar.
- (3) **Nakomelingen:** mensen hebben maar weinig nakomelingen per koppel in vergelijking met erwten en fruitvliegjes.
- (4) **Experimenteren:** experimenteel onderzoek is wegens ethische redenen bij de mens absoluut niet toegestaan.
- (5) **Bloedverwante huwelijken (= incest):**
 - > Vanuit een genetisch standpunt zijn deze huwelijken zéér interessant voor het onderzoek.
 - > Wegens medische en ethische redenen zijn deze huwelijken niet toegestaan.

1.3) Onderzoeksmethoden bij de mens

*Er bestaan toch wel verschillende onderzoeksmethoden om erfelijkheid bij de mens te bestuderen:

- (1) Karyotype/karyogram/chromosomenkaart
 - (2) Stamboomonderzoek
 - (3) Tweelingenstudie
 - (4) Prenataal onderzoek (= onderzoek voor de geboorte)
- We bespreken alle 4 onderzoeksmethoden bij de mens in volgende hoofdstukken.

2) Karyogram

2.1) Definitie

*Een karyogram is een afbeelding van een organisme zijn/haar chromosomen, de chromosomen worden altijd geordend van groot naar klein.

--> Dankzij een karyogram kan men gemakkelijk afwijkingen in chromosomen opsporen en identificeren.

2.2) Een karyogram opstellen

2.2.1) Beste tijd om chromosomen te bestuderen

*De beste tijd om chromosomen te bestuderen is tijdens de metafase van de celdeling.

--> Waarom?

(1) Chromosomen zijn dan reeds verdubbeld (*we hebben nog niks over celdeling gehad maar je beseft dat erfelijke informatie moet worden verdubbeld voor de 2^{de} cel*)

(2) Chromosomen zitten nog steeds met hun centromeer (*je weet nog van module 1 dat de centromeer een belangrijke rol speelt tijdens de celdeling*) aan elkaar vast.

→ We noemen de chromosomen die aan deze voorwaarden voldoen **homologe zuster-chromosomen** aangezien ze identiek hetzelfde zijn (er is een kopie van de ene chromosoom gemaakt en die zit nog vast aan de andere chromosoom).

2.2.2) Hoe een karyogram opstellen?

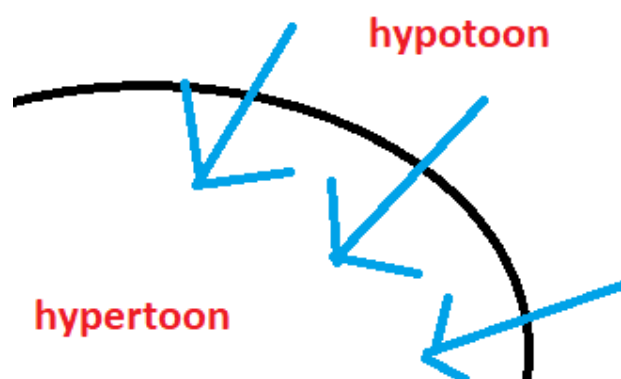
*Meestal worden witte bloedcellen (lymfocyten) gebruikt om een karyogram op te stellen

→ De celdeling bij de lymfocyten wordt gestimuleerd.

→ Bij de metafase wordt de celdeling stopgezet.

*De cellen worden, als ze de metafase hebben bereikt in een hypotone oplossing gezet.

→ Als de oplossing van de cellen hypotoon is, is de cel zelf hypertoon.



FAST FACTS: OSMOSE (= bio M2)

(I) Osmose gebeurt altijd via een semipermeabel membraan (bv. celmembraan).

(II) Het oplosmiddel (meestal water) verplaats van lage concentratie (hypotoon) naar hypertoon tot een dynamisch evenwicht bereikt wordt.

--> De cel neemt dus water op om de concentratiegradiënt te herstellen, hierdoor zwelt de cel op. Als de cel opzwellt verspreiden alle chromosomen zich in de cel.

*Na kleuringen krijgen we het typische bandenpatroon op chromosomen zodat we ze kunnen bestuderen.

*Uiteindelijk worden de chromosomen met de computer of handmatig gesorteerd op grootte van groot naar klein.

3) Stamboomonderzoek

3.1) Een beetje ethiek

*Bij plant en dier zijn kruisingsexperimenten toegestaan, hier is geen ethisch bezwaar tegen.

*Bij de mens zijn kruisingsexperimenten wegens ethische redenen verboden, je gaat géén twee mensen die gevoelens hebben en bewust zijn van hun daden opsluiten om zich te laten voortplanten. Dat kan je wegens ethische redenen (= normen en waarden) gewoon niet doen.

→ Om toch de erfelijkheid bij de mens te bestuderen kunnen we een stamboom van een familie opmaken.

3.2) Stamboomonderzoek

3.2.1) Nut van het stamboomonderzoek

*D.m.v. stamboomonderzoek kan men bij de mens de overerving van een bepaald kenmerk bestuderen.

→ Zo kan men afleiden hoe een bepaalde afwijking/kenmerk generatie op generatie wordt doorgegeven.

3.2.2) Wanneer een stamboomonderzoek doen?

*Als iemand denkt dat er een erfelijke ziekte/kenmerk de ronde doet in zijn familie, kan hij/zij een stamboomonderzoek aanvragen.

--> Zoals bijvoorbeeld...

(1) Toekomstige ouders: toekomstige ouders die vermoeden dat er een erfelijke afwijking in de familie circuleert kunnen een stamboomonderzoek aanvragen.











→ Uit stamboomonderzoek kan men nagaan bij wie de afwijking tot uiting kwam en wie mogelijk gezonde drager/draagster van de afwijking is.

(2) Een persoon met een erfelijke afwijking kan ook een stamboomonderzoek aanvragen.

3.3) Opstellen van een stamboom

*Het opstellen van een stamboom gaat volgens enkele internationaal afgesproken regels.

3.3.1) Conventionele tekens

enkele conventionele tekens voor het opmaken van stambomen	
I, II, III, IV ... duiden opeenvolgende generaties aan	 overleden
1, 2, 3, 4 ... duiden leden van één generatie aan	 geslacht onbekend
 normale man	 twee-eiige tweeling
 aangetaste man	 eeneiige tweeling
 normale vrouw	 partnerrelatie
 aangetaste vrouw	 partnerrelatie tussen bloedverwanten

Tabel 1.3 Conventionele tekens voor het opmaken van stambomen

3.3.2) Voorbeelden van stamboomanalyses

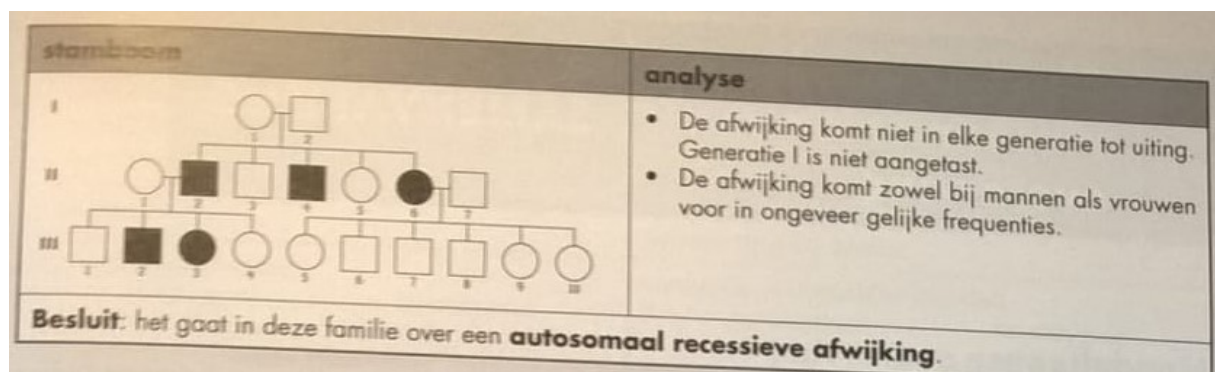
*Uit stamboomanalyses kunnen we meestal afleiden:

- (1) Of een afwijking door een recessief of dominant allel wordt bepaald.
- (2) Of het afwijkend allel zijn locus heeft op een autosoom (= niet-geslachtschromosoom) of een geslachtschromosoom.

[(3) Soms kunnen we ook het genotype (homozygoot/heterozygoot) van individuen bepalen]

In onderstaande (eenvoudige) voorbeelden van stamboomanalyses van bepaalde families met afwijkingen kunnen we makkelijk een besluit trekken over de overerving van de afwijking. Echter is dat niet altijd het geval.

VOORBEELDEN VAN STAMBOOMONDERZOEKEN



→ Omdat niet elke generatie is aangetast is de afwijking recessief, omdat het zowel bij mannen als vrouwen in ongeveer gelijke mate voorkomt is het autosomaal. De afwijking is dus niet geslachtsgebonden.

stamboom	analyse
	<ul style="list-style-type: none"> De afwijking komt in elke generatie tot uiting. De afwijking komt zowel bij mannen als vrouwen voor in ongeveer gelijke frequenties.
Besluit: het gaat in deze familie over een autosomaal dominante afwijking .	

→ Omdat het in elke generatie tot uiting komt is het dominant.

→ Omdat mannen en vrouwen gelijk worden getroffen is het niet-geslachtsgebonden, dus autosomaal.

stamboom	analyse
	<ul style="list-style-type: none"> De afwijking komt niet in elke generatie tot uiting. Generatie II is niet aangetast. De afwijking komt alleen bij mannen voor. De afwijking wordt niet van vader op zoon overgedragen. Een aangetaste man geeft ze wel door aan al zijn dochters, die dan gezonde draagsters zijn.
Besluit: het gaat in deze familie over een X-chromosoomgebonden recessieve afwijking .	

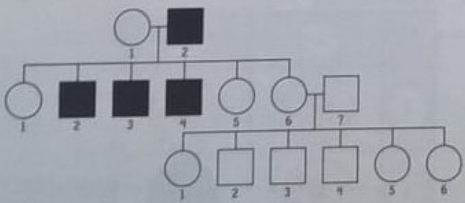
→ Omdat niet elke generatie wordt aangetast is de afwijking recessief.

--> Let op: generatie II is niet aangetast, dus vraag je je nu af hoe de afwijking één generatie heeft overgeslagen? Dat heeft het niet gedaan, de vrouw in bolletje 6 is gezonde draagster van de afwijking (maar we hebben géén apart symbool voor gezonde draagster) en een gezonde draagster krijgt de afwijking van haar vader (alle vrouwen in generatie II zijn gezonde draagsters) en geeft de afwijking door aan al haar zonen die dan lijden aan de afwijking (omdat het Y-chromosoom bij jongens te kort is hebben ze minder genen en zal een recessieve afwijking dus altijd tot uiting komen).

stamboom	analyse
	<ul style="list-style-type: none"> De afwijking komt in elke generatie tot uiting. De afwijking komt zowel bij mannen als bij vrouwen voor. De afwijking gaat niet over van vader op zoon, maar wel op al zijn dochters. De afwijking gaat over van moeder op zonen en dochters.
Besluit: het gaat in deze familie over een X-chromosoomgebonden dominante afwijking .	

→ Omdat de afwijking in elke generatie én omdat een moeder (die lijdt aan de aandoening, ze is dus géén gezonde draagster maar ziek) de afwijking doorgeeft aan zonen én dochters is het X-chromosoomgebonden en dominant.

→ De vader in vierkantje 5 die lijdt aan de aandoening geeft ze door aan al zijn dochters, de zonen blijven gespaard. Dit is omdat de dochters één X-chromosoom van hun vaders erven terwijl de zonen het niet-aangetaste Y-chromosoom van hun vader erven. Daarom blijven de zonen gespaard.

stamboom	analyse
	<ul style="list-style-type: none">• De afwijking komt niet in elke generatie tot uiting. Generatie III is niet aangetast.• De afwijking komt alleen bij mannen voor.• De afwijking gaat over van vader op al zijn zonen.
Besluit: het gaat in deze familie over een Y-chromosoomgebonden afwijking .	

→ Omdat de afwijking enkel bij mannen voorkomt en enkel van vader op zoon wordt doorgegeven is het een Y-chromosoom gebonden afwijking, zonen erven natuurlijk het Y-chromosoom van hun vader.

4) Tweelingenonderzoek

4.1) Soorten tweelingen

Zoals je weet bestaan er twee typen tweelingen: eeneiige- en twee-eiige tweeling:

- (1) Eeneiige tweeling --> uit één zygote (= bevrucht eikel) ontstaan 2 individuen die genetisch identiek zijn.
- (2) Twee-eiige tweeling --> 2 eicellen bevrucht door 2 verschillende zaadcellen zetten 2 niet-genetisch identieke tweelingen op aarde.
 - 50% van hun genetisch materiaal is hetzelfde, maar dat is normaal, je deelt altijd 50% van je genetisch materiaal met je broers en zussen.

4.2) Omgevingen waarin tweelingen opgroeien

4.2.1) Invloed van de omgeving

Tweelingen groeien tegelijkertijd op (in dezelfde baarmoeder én in de echte wereld in hetzelfde huis). Tweelingen ondergaan dus invloeden van een zo goed als gelijkaardige omgeving.

--> Als tweelingen vroegtijdig gescheiden worden dan is het verschil in concordantie (= verschil in overeenkomst) tussen beide tweelingen groter. Als een kenmerk bij beide tweelingen dan bijvoorbeeld toch tot uiting komt weten we dat er een sterk genetisch aandeel is in het tot stand komen van een bepaald kenmerk.

- *Bijvoorbeeld: zoals je weet uit het 4de jaar biologie bestaat er aangeboren en aangeleerd gedrag. Aangeboren gedrag is het gedrag dat we hebben geërfd van onze ouders. Ik studeer graag (is wel duidelijk), als mijn hypothetische identieke tweelingbroer Baddellah die ik nooit heb gezien omdat ze hem sinds zijn geboorte hebben ontvoerd naar Malta, ook graag studeert, dan weten we dat er een sterk genetisch aandeel is in het tot stand komen van het kenmerk 'graag studeren', want we studeren allebei graag desondanks we in 2 TOTAAL verschillende omgevingen zijn opgegroeid.*
- Zo hebben tweelingstudies een belangrijke genetische bijdrage geleverd in het genetisch onderzoek van zeer veel kenmerken en aandoeningen.

4.2.2) Concordantie eeneiige en twee-eiige tweeling

*De concordantie (= overeenkomst) van een eeneiige tweeling is altijd groter dan die van een twee-eiige tweeling.

- Eeneiige tweeling: 100% DNA + omgeving komt overeen.
- Twee-eiige tweeling: 50% DNA + omgeving komt overeen.
 - ➔ Je ziet perfect dat de concordantie van een eeneiige tweeling groter is omdat ze al hun genetisch materiaal met elkaar delen.

5) Prenatale diagnostiek

*Met prenatale diagnostiek bedoelen we dus voor de geboorte (= prenataal) een erfelijke afwijking proberen op te sporen bij het embryo/de foetus.

5.1) Inleiding

5.1.1) Welke afwijkingen sporen we op?

We kunnen... (1) aangeboren afwijkingen (Down bijvoorbeeld) opsporen.
(2) erfelijke stofwisselingsziekten opsporen.
(3) chromosoomafwijkingen opsporen.

5.1.2) Wanneer wordt dit toegepast?

Bij een verhoogd risico. Dit is bijvoorbeeld als de moeder ouder is dan 36, erfelijke ziekten de ronde doen in de familie of een eerdere afwijking is voorgekomen in een zwangerschap.

5.1.3) Waarom is het nuttig?

Vroege opsporing van een afwijking laat toe om advies in te winnen, zo kunnen de ouders eventueel beslissen om de zwangerschap af te breken (= abortus uit te voeren) zodat ze géén gehandicapt kindje op de wereld zetten (= erg voor de ouders en het kindje die zijn hele leven lijdt).

5.2) Testen om kans op afwijking te berekenen

5.2.1) Combinatietest

Werking:

- (1) De concentratiewaarden van 2 hormonen worden gemeten.
- (2) Er wordt gekeken naar de leeftijd van de moeder.
- (3) De nekplooidikte van de moeder wordt gemeten.

A.d.h.v. deze 3 factoren berekent men de kans dat de toekomstige ouders een kindje krijgt met een trisomie (bijvoorbeeld: syndroom v. Down).

Nadelen:

- (1) Test is louter indicatief, er wordt een kans berekend. Dit geeft géén uitsluitel.

Voordelen:

- (1) Test is goedkoop en betaalbaar.

5.2.2) NIPT (= niet-invasieve prenatale test)

Werking:

- (1) Bloedafname doen bij moeder.
- (2) Placentavlokken (bevat DNA van baby) in bloed van moeder bestuderen.

Nadelen:

- (1) Test is superduur.

Voordelen:

- (1) Gevoeligheid > 99%, dit betekent dat meer dan 99/100 baby's met een afwijking zo worden opgespoord.

(2) Test is dus betrouwbaarder dan de combinatietest.

(3) Je kan ook het geslacht van de baby hiermee bepalen.

5.2.3) Bloedonderzoek moeder

Werking:

(1) Men bepaalt concentraties van bepaalde stoffen in het bloed.

→ Alfafoeoproteïne -----> te hoog = verhoogde kans op neurale buisdefect (bv. open rug)
-----> te laag = verhoogde kans op trisomie (bv. down)

→ HCG -----> te hoog = verhoogde kans op Down.

→ Oestriol -----> te laag = verhoogde kans op Down.

5.2.4) Opmerking

De hierboven besproken testen geven enkel een kans (met hoge betrouwbaarheid van de test in puntje 5.2.2) op een afwijking. Als men bij onderzoek een verhoogde kans vaststelt is bijkomend onderzoek (zoals puncties) aangewezen om een uitsluitsel te kunnen geven vooraleer men beslist om de zwangerschap eventueel stop te zetten.

5.3) Testen om uitsluitsel te geven

5.3.1) Puncties algemeen

Als een verhoogde kans wordt vastgesteld voert men een punctie uit om uitsluitsel te geven.

Algemene werking van een punctie:

(1) Cellen van de foetus wordt verzameld.

(2) Men bekijkt de chromosomen onder een karyogram.

(3) Men analyseert het DNA van de baby.

OF

(1) In geval van een erfelijke stofwisselingsziekte doet men biochemische testen om te kijken of de baby deze ook heeft.

Een punctie geeft altijd een klein risico om een miskraam, dit risico ligt niet hoger dan 1%.

5.3.2) Vruchtwaterpunctie

Werking:

(1) 20 ml vruchtwater wordt opgezogen

(2) Cellen van de huid/slijmvlies van de baby zitten in dat water.

--> De hoeveelheid verzamelde cellen is niet groot, voor het onderzoek moeten cellen bijgekweekt worden.

→ Nadeel: resultaat duurt lang (wegens bij kweken van cellen).

Nadelen:

(1) Resultaat duurt lang.

5.3.2) Vlokkentest

Werking:

(1) 20-50mg vlokkenweefsel wordt weggenomen uit de placenta.

--> Dit levert veel cellen.

Voordelen:

(1) Al resultaat binnen 2 weken.

5.3.3) Navelstrengpunctie

Werking:

(1) Enkele ml bloed uit navelstreng wordt opgezogen

Voordelen:

(1) Resultaat binnen enkele

Nadelen:

(1) Punctie kan pas vanaf de 20ste zwangerschapsweek worden uitgevoerd.

5.3.4) Nota

Nadat een toekomstig koppel ouders uitsluitel heeft gekregen over dat het kind (bijna 100% zeker) een afwijking heeft, kunnen ze beslissen om de zwangerschap stop te zetten.