

Autosomal recessiv nedärvning.

Bildkälla: <https://commons.wikimedia.org>

# Tay-Sachs sjukdom - Fosterdiagnostik

## Sjukdom och orsak

Tay-Sachs sjukdom är en mycket ovanlig, men allvarlig sjukdom. I Sverige får i genomsnitt ett barn om året diagnosen. Sjukdomen orsakas av en förändring (mutation) i genen HEXA, vilket leder till att det protein som genen kodar för inte bildas. Proteinet, som är ett enzym, har som uppgift att bryta ner ett visst ämne (GM2-gangliosid) som finns i hjärnans nervceller. Om inte GM2-gangliosid bryts ned kommer det att ansamlas i hjärnan vilket leder till att nervcellerna bryts ned.

## Ärftlighet och symptom

Tay-Sachs sjukdom nedärvs autosomalt recessivt. Detta innebär att för att ett barn ska få sjukdomen måste båda föräldrarna vara friska bärare av en muterad gen.

Barnen har inga symptom när de föds men insjuknar vid 3-6 månaders ålder. Barnen avlider oftast mellan 3 och 5 års ålder, vanligen till följd av lunginflammation som orsakas av nedsatt andningsfunktion. Efter att ha utvecklats normalt den första tiden stannar utvecklingen av runt 6-10 månaders ålder. Barnen förlorar sedan snabbt sina motoriska och psykiska funktioner. De spontana eller viljemässiga rörelserna minskar och det blir allt svårare att få något gensvar från barnet. Synen försämras snabbt och leder till blindhet, och det blir vanligt med epilepsi med krampanfall och frånvaroattacker. Under det andra levnadsåret försämras sedan tillståndet, med svårigheter att svälja, tilltagande krampanfall och sänkt medvetande. Diagnosen kan fastställas med enzymanalys eller DNA-analys om mutationen är känd.

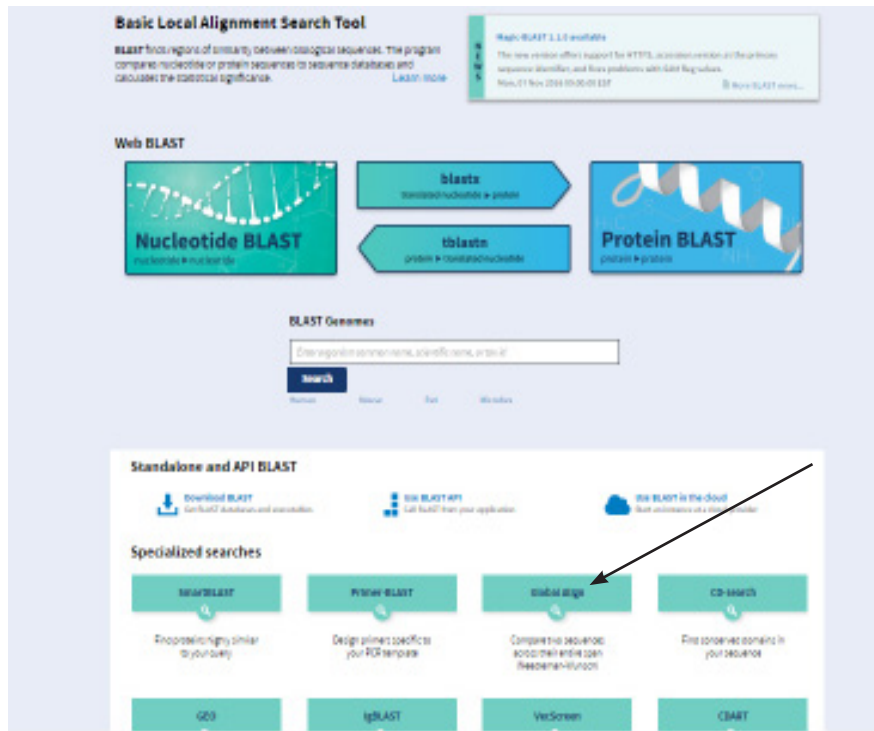
Källa: [socialstyrelsen.se](http://socialstyrelsen.se)

## Uppgift – fosterdiagnostik av Tay-Sachs sjukdom

Ett par kommer till avdelningen för Klinisk Genetik på Akademiska sjukhuset. De väntar sitt första barn och är oroliga för att barnet ska ha Tay-Sachs sjukdom. Kvinnans bror föddes med denna sjukdom liksom mannens faster. För att undersöka om fostret har sjukdomen tas ett prov från mammans moderkaka. I moderkakan finns även celler från fostret som man nu kan extrahera fostrets DNA från. En bit av genen (HEXA) där mutationen förväntas finnas sekvenseras, dvs man tar reda på nukleotidsekvensen. Du ska nu jämföra fostrets sekvens med en normal sekvens för att se om fostrets sekvens är normal eller om det finns en mutation som orsakar Tay-Sachs sjukdom.



För att jämföra fostrets sekvens med en normal sekvens, gå till följande websida och klicka på Global Align (se pil): <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>



Klistra in den normala sekvensen i första rutan och fostrets sekvens i den andra rutan.

Normal

Fostrets

Normal sekvens

```
CTGGTCCCCAGGCTCTGGCCCAGAGCAGGGGCTGTTGCCGAAAGGCTGT-
GGAGCAACAAGTTGACATCT
GACCTGACATTTGCCTATGAACGTTTGTCCACTTCCGCTGTGAATTGCT-
GAGGCGAGGTGTCCAGGCC
AACCCCTCAATGTAGGCTTCTGTGAGCAGGAGTTTGAACAGACCTG
```

Fostrets sekvens

```
CTGGTCCCCAGGCTCTGGCCCAGAGCAGGGGCTGTTGCCGAAAGGCTGT-
GGAGCAACAAGTTGACATCT
GACCTGACATTTGCCTATGAACGTTTGTCCACTTCCGCTGTGAATTGCTGAGG-
CGAGGTGTCCAGGCC
AACCCCTCAATGTAGGCTTCTGTGAGCAGGAGTTTGAACAGACCTG
```

Tryck sedan på **Align**. Nu kommer programmet att jämföra DNA-sekvenserna. Efter en liten



stund ser du resultatet - scrolla ner en bit på sidan och klicka på **Alignments** för att se resultatet. Är det någon skillnad mellan sekvenserna? Vilken i så fall?

Du ska nu översätta de båda DNA-sekvenserna till protein. Programmet som du ska använda översätter automatiskt DNA-sekvensen till en mRNA-sekvens och därifrån översätts mRNA-sekvensen till protein, dvs en aminosyrasekvens. Gå in på följande websida: [https://www.ebi.ac.uk/Tools/st/emboss\\_transeq/](https://www.ebi.ac.uk/Tools/st/emboss_transeq/)

Klistra in en sekvens i taget och tryck på Submit, ändra inga inställningar i programmet. Kopiera sedan över aminosyrasekvensen som du får (den syns som en serie av stora bokstäver som är enbokstavsförkortningar av aminosyror) till ett nytt worddokument. Kom ihåg vilken sekvens som är vilken! Nu ska du jämföra de båda aminosyrasekvenserna med varandra för att se om det blivit någon skillnad mellan proteinerna.

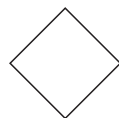
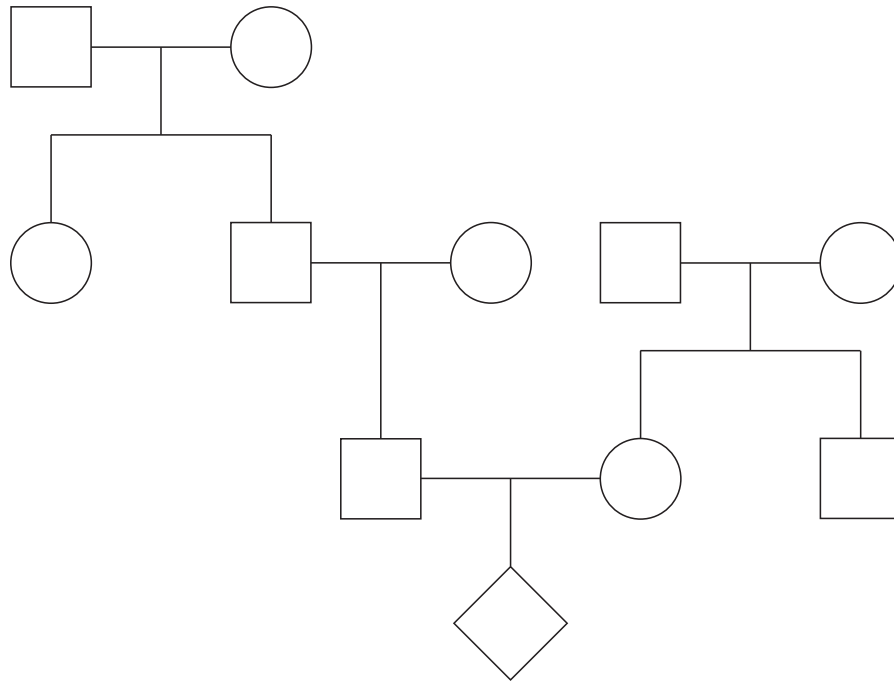
Gå in på samma websida som när du jämförde DNA-sekvenserna och klicka på Global Align (se ovan): <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>.

Klicka i att du nu vill jämföra proteiner. Se den streckade pilen. Klistra in den normala aminosyrasekvensen i första rutan och fostrets aminosyrasekvens i den andra rutan (se pilar). Tryck sedan på Align. Nu kommer programmet att jämföra aminosyrasekvenserna. Efter en liten stund ser du resultatet - scrolla ner på sidan så att du ser sekvenserna.

Diskutera följande frågor:

- När du tidigare jämförde de båda DNA-sekvenserna, hittade du då någon förändring i fostrets DNA? Vilken?
- Vad ger mutationen i DNA-sekvensen för effekt på aminosyrasekvensen i proteinet hos fostret jämfört med den normala aminosyrasekvensen? Förklara!
- Vad tror du att \* i aminosyrasekvensen hos fostret betyder?
- Hur tror du proteinet påverkas?

Du ska nu göra ett stamträd där man kan se hur mutationen ärvt vidare i dessa familjer. Mammans bror hade sjukdomen liksom pappans faster. Fyll i stamträdet på nästa sida för att se hur mutationen nedärvs.



Okänt kön



Kvinna



Man



Anlagsbärare, heterozygot



Sjuk individ, homozygot för  
mutationen