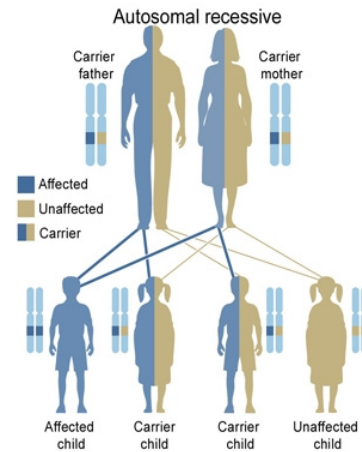


Tay-Sachs sjukdom

- Fosterdiagnostik



Autosomal recessiv nedärvning.

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

Sjukdom och orsak

Tay-Sachs sjukdom är en mycket ovanlig, men allvarlig sjukdom. Sjukdomen orsakas av förändringar (mutationer) i genen HEXA som kodar för ett protein som uttrycks i lysosomer. Proteinet, som är ett enzym, ska bryta ner ett visst ämne (GM2-gangliosid) som finns i hjärnans nervceller. Om inte GM2-gangliosid bryts ned ansamlas det i nervcellerna som förlorar sin normala funktion och cellerna kan även dö.

Genom att mäta hur mycket aktivt enzym som finns i blodet kan man avgöra hur allvarlig form av Tay-Sachs sjukdom som en patient har. I Sverige får i genomsnitt ett barn om året den allvarligaste spädbarnsformen av sjukdomen. Hos dem är enzymaktiviteten mindre än 5 % av det normala värdet. Med DNA-analys kan man ta reda på mer exakt hur HEXA-genen förändrats.

I dagsläget finns inga botande behandlingar, men forskning pågår om hur man ska kunna behandla med exempelvis enzymer, stamceller och gentterapi.¹

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 symtom när de föds och utvecklas normalt till ungefär sex månaders ålder. Sedan förlorar de snabbt motoriska och psykiska funktioner och avlider i genomsnitt vid 4 års ålder, vanligen till följd av lunginflammation som orsakats av nedsatt andningsfunktion.

I början minskar spontana eller viljemässiga rörelser och det blir svårare att få något gensvar från barnet. Synen försämras snabbt och leder till blindhet. Epilepsi med krampfall och frånvaroattacker, svårigheter att svälja och sänkt medvetande utvecklas med tiden.²

¹ Picache JA, Zheng W, Chen CZ. Therapeutic Strategies For Tay-Sachs Disease. Front Pharmacol. 2022 Jul 5;13:906647. doi: 10.3389/fphar.2022.906647. PMID: 35865957; PMCID: PMC9294361.

² Socialstyrelsens kunskapsdatabas om sällsynta sjukdomar. Om GM2-gangliosidos: <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/om-kunskapsdatabasen/sok-bland-sallsynta-halsotillstand/gm2-gangliosidos/>

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.

Normal sekvens

```
CTGGTCCCCAGGCTCTGGCCAGAGCAGGGGCTGTTGCCGAAAGGCTGTGGAGCAACAAGTTGA  
CATCTGACCTGACATTTCCTATGAACGTTTGTCACTTCGCTGTGAATTGCTGAGGCGAGGTGTC  
CAGGCCCAACCCCTCAATGTAGGCTTCTGTGAGCAGGAGTTTGAACAGACCTG
```

Fostrets sekvens

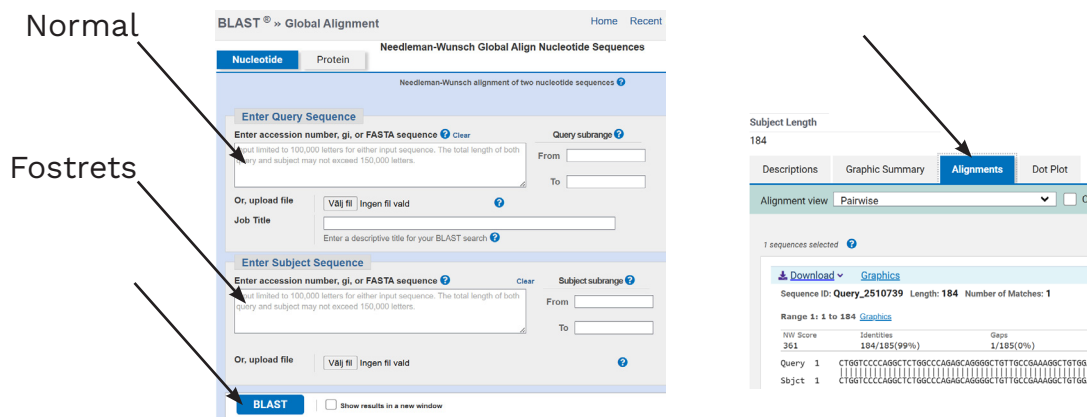
```
CTGGTCCCCAGGCTCTGGCCAGAGCAGGGGCTGTTGCCGAAAGGCTGTGGAGCAACAAGTTGA  
CATCTGACCTGACATTTCCTATGAACGTTTGTCACTTCGCTGTGAATTGCTGAGGCGAGGTGTC  
CAGGCCCAACCCCTCAATGTAGGCTTCTGTGAGCAGGAGTTTGAACAGACCTG
```

Jämför DNA-sekvenser

För att jämföra fostrets sekvens med en normal sekvens, gå till följande webbsida och klicka på *Global Align* (se pil i bilden nedan):

<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>

The screenshot displays the NCBI BLAST website. At the top, it says 'Basic Local Alignment Search Tool' and describes its function. Below this is the 'Web BLAST' section, which includes buttons for 'Nucleotide BLAST', 'blastx', 'tblastn', and 'Protein BLAST'. There is also a 'BLAST Genomes' section with a search bar and a 'Search' button. Below these are 'Standalone and API BLAST' options and a 'Specialized searches' section. A black arrow points to the 'Global Align' button in the 'Specialized searches' section.



Kopiera och klistra in den normala sekvensen i första rutan (se bild ovan) och fostrets sekvens i den andra rutan. Klicka på **BLAST**.

Nu jämför programmet DNA-sekvenserna. Efter en liten stund är resultatet klart. Klicka på fliken **Alignments** (se bild till höger ovan) för att se resultatet.

Query motsvarar den sekvens du matat in först (den normala).

Är det någon skillnad mellan sekvenserna? Vilken i så fall?

Översätt DNA-sekvenser 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 till https://www.ebi.ac.uk/jdispatcher/st/emboss_transeq

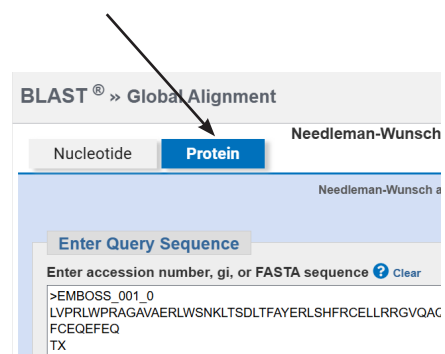
Klistra in en sekvens i taget och tryck på **Submit** (ändra inga inställningar i programmet). Klicka på **View results**.

Kopiera aminosyrasekvensen (serie av stora bokstäver, enbokstavsförkortningar av aminosyror) till ett worddokument. **Kom ihåg vilken sekvens som är vilken!**

Jämför aminosyrasekvenserna

För att se om det finns skillnader mellan proteinerna går du till samma webbsida som tidigare och klickar på **Global Align**: <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>.

Klicka på flik för att jämföra proteiner (se pil i bilden intill). Klistra in den normala aminosyrasekvensen i första rutan och fostrets aminosyrasekvens i den andra rutan. Tryck på **BLAST**. Programmet jämför aminosyrasekvenserna. För att se resultatet, välj fliken **Alignments**.

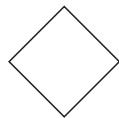
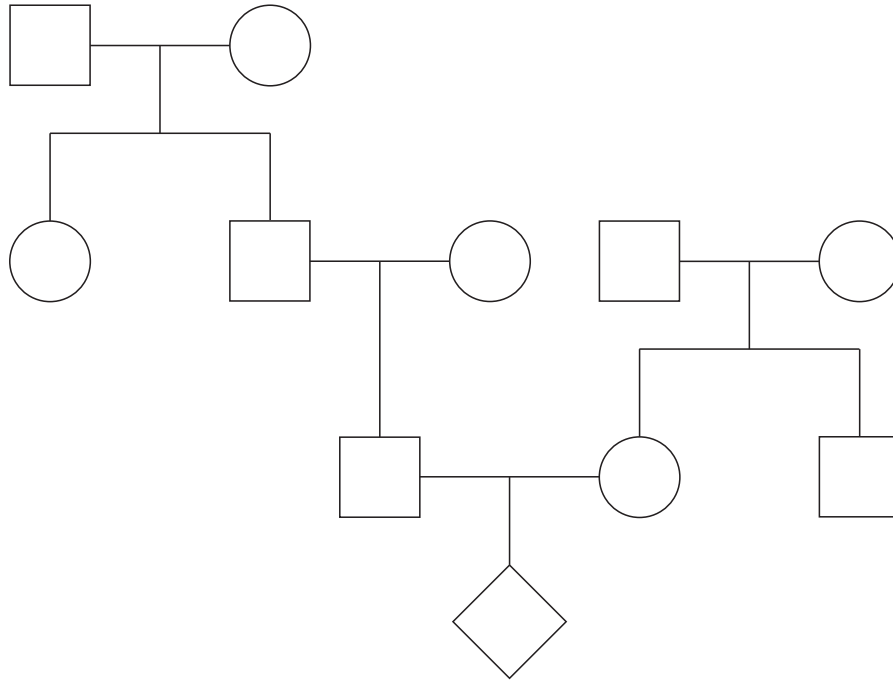


Diskutera

- 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?

Stamträd

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



Okänt kön



Kvinna



Man



Anlagsbärare, heterozygot



Sjuk individ, homozygot för mutationen