

---

# Ett försök att hitta den genetiska nyckeln till två ovanliga sjukdomar

Constance Ekdahl

Monogenetiska sjukdomar är resultat av fel (mutationer) i en gen (mono) att jämföra med komplexa sjukdomar som är resultat av mutationer i flera gener. Eftersom de monogenetiska sjukdomarna tros påverka cirka 5 % av världens population är de relevanta att undersöka och försöka behandla. Detta är svårt eftersom vilken gen som är muterad, vilken typ av mutation, var i genen mutationen sitter och vad mutationen leder till varierar i nästan varje fall. I detta projekt har två monogenetiska sjukdomar undersökts i syfte att identifiera vilken gen som är muterad och vad denna mutation leder till.

I det första projektet undersöktes brottpunkterna där två kromosomer tidigare visats bytt plats (translokaliserat) hos en pojke med holoprosencefali. Holoprosencefali är en sjukdom som påverkar hjärnans utveckling. Brottpunkten där kromosomerna arrangerar om tros kunna påverka den gen som är lokaliserad där och projektet gick därför ut på titta närmare på dessa platser i arvmassan. För att kunna göra detta användes en vanlig molekylärbiologisk teknik som kallas PCR, där en valfri del av arvmassan (t.ex en gen) kan mångdubblas med hjälp av en liten startbit och en liten stoppbit som kan anpassas för att amplifiera d.v.s mångdubbla just den bit av DNA som önskas. I detta projekt valdes den bit av arvmassan som överlappar brottpunkten mellan de två kromosomerna. Efter amplifiering av brottpunkten undersöktes varje enskild nukleotid (enheterna som bygger upp DNA) genom en teknik som kallas sekvensering. I brottpunkterna hittades två små bitar av extra DNA (insertationer) mellan kromosomerna. Vi såg också att brottpunkten inte direkt påverkar någon gen. Vi spekulerar därför i att närliggande gen indirekt kan påverkas och på så vis leda till sjukdomstillståndet. En kandidat för detta är genen FGF6 som i tidigare studier har kunnat kopplats just till holoprosencefali.

I det andra projektet undersöktes två bröder med allvarliga störningar i den motoriska och intellektuella utvecklingen. Bröderna kommer från en familj med kusingifte i flera led och den orsakande mutationen tros därför vara identisk för de båda bröderna och ha gemensamt ursprung. Eftersom en trolig orsakande mutation i en gen tidigare har identifierats genom sekvensering ämnade detta projekt att bekräfta att denna mutation påverkar det protein som genen kodar för. Detta protein kallas MAST2. Ett annat protein, PTEN, som interagerar med MAST2 undersöktes också. Genom odling av hudceller från en av de sjuka bröderna samt celler från friska individer kunde proteinerna i cellerna jämföras. Jämförelsen mellan frisk och sjuk gjordes med antikroppar som specifikt binder till det protein man önskar undersöka, i en teknik som kallas Western blotting.

Tyvärr kunde inte avsaknaden av ett fullstort MAST2 protein i patienten bekräftas och därför inte heller påverkan av avsaknad av MAST2 på PTEN. Vi kunde däremot visa att uttrycket av budbärar-RNAet, d.v.s en bit arvmassa som används som recept för att stta ihop proteiner, för MAST2 proteinet skiljde sig mellan patienten och kontrollerna. Fler studier, med olika typer av celler och nya antikroppar, behöver utföras för att kunna bekräfta att orsaken till sjukdomen i dessa patienter är MAST2.