

Det långa sökandet efter mutationen ansvarig för en motorneuronsjukdom

Axel Ericsson

DNA-molekylen är en mystisk och fascinerande molekyl, som innehåller ritningen för allt liv. Trots att det finns en väldigt stor variation av celler inom en individ, innehåller de under normala omständigheter samma DNA-sekvens. Allt liv på jorden bygger på DNAs kemiska struktur vilket innebär att det är en extremt komplex molekyl. DNA-molekylen består av fyra olika kvävebaser A, T, C och G. Mänskligt DNA består av en DNA-sekvens ca 3 miljarder baser lång, och om man skulle ta DNA-helixen från en enda cell och sträcka ut den skulle en bli ca 2 m lång. Olika delar av DNA-strängen är ansvariga för olika funktioner i kroppen, en del kan till exempel avgöra vilken ögonfärg in person kommer att få. Studerandet av DNA-helixen har pågått ända sedan Watson och Crick förklarade funktionen av denna unika molekyl för ca 60 år sedan. Under en individs levnadsperiod kopierar cellerna sig själv och därmed även sitt DNA. Under dessa förlopp kan fel uppstå och förändringar i DNA-molekylen kan ske. Dessa förändringar kallas mutationer, och kan leda till olika sjukdomstillstånd. För att kunna utveckla läkemedel och behandla dessa sjukdomar behöver man förstås veta var mutationen har skett.

Jag har studerat en sjukdom som uppstod i en hundgrupp av Britney Spaniels för ca 40 år sedan. Sjukdomen leder till nedbrytning av kroppens motorneuron vilket orsakar förlamning och till slut död på grund av andningsproblem. I och med att hundar och människors DNA ursprungligen kommer från samma förfäder delar vi en stor mängd DNA. Hundar lever även i likande omgivningar som människan och att de genomgår också utförliga medicinska undersökningar; därför passar hundar bra som modell för mänskliga sjukdomar. De vanligaste orsakerna för mänskliga motorneuronsjukdomar är mutationer vid två specifika platser i DNA-kedjan. De sjuka hundarna som jag har studerat har inte dessa förändringar och skulle därmed kunna ge ny information angående mänskliga motorneuronsjukdomar.

För att försöka hitta var mutationen skett har jag studera hur DNA-materialet ärvt mellan dessa hundar, och jämfört friska hundar med sjuka hundar. Detta är dock svårt i och med att DNA-strängen är väldigt lång och man inte vet exakt vilken förändring som orsakat sjukdomen. Sökandet efter mutationen går att dela in i olika faser, där man försöker att minska ned region där mutationen kan befinna sig. Genom att använda sig av en specifik teknik och olika statistiska metoder går det att först hitta en större region i DNA-strängen som är kopplad till sjukdomen, i mitt fall var denna del ca 4 miljoner baser lång. Sedan kan olika strategier tillämpas för att försöka lista ut vart mutationen är bland dessa fyra miljoner baser.

Ett antal tekniker användes för att försöka hitta denna mutation, och ett flertal olika tillvägagångsätt tillämpades. Jag lyckades inte hitta exakt var mutationen fanns, men klarade av att minska ned området där mutationen kan befinna sig. Studerandet av denna sjukdom har pågått över 40 år, men det är inte förrän de senaste två åren vi verkligen har lyckats minska ned området där denna mutation kan befinna sig. Inom en snar framtid kommer denna mutation med stor sannolikhet vara hittad, vilket förhoppningsvis kommer att bidra till nya behandlingsstrategier vid mänskliga motorneuronsjukdomar.