

Ny forskning:

## Ny metode mildner muskelsvind hos mus

### Forskere har vist at man kan få mindre muskelsvind ved at ændre på genfejlen

*Af Rasmus Dahl*

De fleste muskelsvindsygdomme er genetiske. Det vil sige, at de skyldes en fejl i kroppens arveanlæg eller gener. Det gælder f.eks. Duchennes muskeldystrofi, hvor genfejlen bevirker, at personen ikke producerer stoffet dystrofin.

Forskere i flere forskellige lande i verden har i de seneste år prøvet en ny teknik til behandling af genetiske muskelsvindsygdomme som netop Duchennes muskeldystrofi. I stedet for at forsøge at erstatte det defekte gen, der skulle have produceret dystrofin, har man prøvet at isolere den stump af genet, der indeholder fejlen, og springe den over i afkodningen. Forsøg på mus med muskelsvind har vist, at musene med den nye teknik ikke genetablerer hele dystrofinproduktionen og dermed bliver raske, men de får ”mindre muskelsvind”, fordi de er i stand til at producere *noget* dystrofin.

Teknikken kaldes exon-skiping. Exon er betegnelsen for en kodestump i kroppens arveanlæg, og exon-skiping betyder, at man springer nogle exoner (kodestumper) over, når man aflæser det signal, kodestumperne sender.

### Lille fejl med stor virkning

For at forstå tanken bag den nye teknik er det nødvendigt at kende lidt til kroppens arveanlæg. Arveanlæggene eller generne består af DNA, der er lange kæder af ”byggesten”. En lang kæde DNA indeholder mange forskellige gener, der hver især består af en række kodestumper (exoner) med informationer.

DNA findes i kroppens celler, hvor koderne bliver aflæst og omsat til ”handling”. Det vil sige, at koderne er en slags opskrift på, hvordan cellerne skal sammensætte de kemiske byggesten, der er nødvendige for kroppens opbygning og funktion.

”Kodesproget” i DNA er meget simpelt. Ved hjælp af fire forskellige ”bogstaver” – i fagsproget kaldet nukleotider – skrives en række ”ord”, hvor alle ”ord” kun består af tre af de fire bogstaver. Med fire forskellige ”bogstaver” kan der skrives 64 ord på tre bogstaver, eller nok til at få sammensat de 20 aminosyrer, der er byggesten for kroppen.

Men det kan let gå galt. Hvis et eller flere ”bogstaver” mangler, kan hele koden ændre sig. Det skyldes, at selv om kun et enkelt ”ord” i den lange kæde af ”ord” er forkert, forskubber hele læserammen sig, så ingen af de andre ”ord” på linien bliver korrekte.

Et konstrueret eksempel: Lad os sige, at følgende ”ord” indgår i en DNA-sætning:

SÆT TRE PAR KUL FØR ILT FRA FEM TIL SYV

Hvis t’et i ordet TRE mangler, ændrer hele sætningen sig til:

SÆT REP ARK ULF ØRI LTF RAF EMT ILS YV.

Der kommer altså ikke bare kludder i ”ordet” TRE, men i hele den resterende del af sætningen, fordi læserammen bliver forskubbet.

Hvis sætningen ovenfor er koden for stoffet dystrofin, kan en lille fejl som f.eks. et manglende T i kodens andet led betyde, at koden bliver ulæselig, og at der ikke kan laves dystrofin. Det vil sige, at man får Duchennes muskeldystrofi.

I eksemplet var genfejlen én manglende karakter, men der findes også andre typer fejl: Flere karakterer kan mangle, nogle karakterer kan være forkerte, og der kan være flere karakterer, end der burde være. I alle tilfælde vil fejlene i større eller mindre grad betyde, at koden ikke bliver aflæst korrekt.

## Mindre muskelsvind

Siden forskerne i midten af 1980'erne opdagede det gen, som styrer dystrofin-produktionen, har genterapien primært drejet sig om at erstatte det ødelagte gen. Men genet, der styrer dystrofinproduktionen, er meget stort, og det har derfor været vanskeligt at finde en metode til at få indført det store gen i kroppen.

Med den ny metode er forskerne gået en anden vej og har forsøgt kun at "fjerne" den lille kodestump (exonet), der indeholder fejlen. Det vil sige, den fjernes ikke fysisk, men springes over i aflæsningen ved hjælp af kunstigt indsatte koder, der signallere, at kodestumpen ikke skal læses.

I eksemplet ovenfor vil det f.eks. betyde, at sætningen efter den ny metode lyder:  
SÆT PAR KUL FØR ILT FRA FEM TIL SYV.

T i ordet TRE manglede, og ved genmanipulation har man også fjernet RE fra koden. Resten af informationerne i koden kan aflæses korrekt. Det vil sige, at der stadig er en genfejl i koden, men den er blevet reduceret, og dermed er skaden også blevet gjort mindre.

I tilfældet med dystrofingenet betyder det, at alt afhængigt af den præcise skade i genet, vil der kunne produceres en svækket form for dystrofin eller eventuelt blot mindre dystrofin end normalt. I begge tilfælde en situation man vil foretrække frem for slet ikke at have dystrofin.

Både mennesker med Duchennes muskeldystrofi og Beckers muskeldystrofi har en fejl i det gen, der står for dystrofin-produktionen, men fejlen ved Beckers muskeldystrofi, der har et mildere forløb end Duchennes muskeldystrofi, er af en sådan art, at der stadig produceres lidt dystrofin. Med exon-skipning kan man populært sagt ændre Duchennes muskeldystrofi til Beckers muskeldystrofi.

## Lang vej til behandling

Der arbejdes med at udvikle exon-skipning flere steder i verden, bl.a. i Australien og i Frankrig. Begge steder har man inden for de seneste år brugt teknikken til at behandle de såkaldte mdx-mus, der ligesom mennesker med Duchennes muskeldystrofi, ikke kan producere dystrofin. Både Steven Wilson i Perth, Australien og Louis Garcia i Paris, Frankrig har formået med exon-skipning at få mdx-mus til at producere dystrofin i en mængde, der også bedrede musenes funktionsniveau.

Der er forskel på, hvilke teknikker australierne og franskmændene har benyttet til at få sprunget de fejlagtige exon-stumper over, men også lighedspunkter i behandlingen. I begge tilfælde fik de behandlede mus en serie indsprøjtninger i en lårmuskel med det stof, der sætter exon-skipningen i gang, og efter et stykke tid begyndte musene selv at producere dystrofin. Virkningen holdt dog kun et stykke tid, og derfor skulle behandlingen gentages med jævne mellemrum.

Der er allerede foretaget forsøg med menneskeligt muskelvæv fra Duchenne-drenge, hvor det er vist, at teknikken, i hvert fald i et reagensglas, kan få Duchenne-muskelceller til at producere dystrofin, der har en vis effekt.

Nogle forskere forventer, at man omkring 2006-2007 vil være så langt med forsøgene, at man kan gennemføre de første kliniske forsøg med exon-skipning-teknikken på drenge med Duchennes muskeldystrofi. I første omgang for at se om teknikken er sikker at anvende, hvordan den skal doseres, og om der er bivirkninger.

Når det er afklaret, kan man gå videre med yderligere kliniske undersøgelser, der skal afgøre, om det er meningsfuldt at udvikle teknikken til en egentlig behandling. Det er en proces, der tager år, og som, man hele tiden må være forberedt på, kan blive sat i stå. F.eks. hvis der optræder alvorlige bivirkninger. Eller det viser sig, at virkningen på Duchenne-drengenes funktionsniveau er så lille, at det ikke er umagen værd at behandle på denne måde. Eller behandlingen skal gentages så ofte, at det ikke er praktisk muligt. Eller ...

Exon-skiping er blot én teknik ud af mange, som genforskningen har medført. I teorien kan teknikken ikke bare anvendes på den genfejl, der forårsager Duchennes muskeldystrofi, men måske på mange andre genetisk betingede sygdomme.