



Med siktet inställt på PRA

– hundens folksjukdom

Progressiv retinal atrofi (PRA) är en grupp ärftliga ögonsjukdomar som idag finns beskrivet hos fler än hundra olika hundraser. De hundar som drabbas förlorar succesivt sin förmåga att se, och många blir till slut helt blinda. Tack vare stora forskningsframsteg kan vi idag undvika de flesta typer av PRA genom DNA-tester och planerad avel. Men vissa frågeställningar kvarstår. Hela gåtan är ännu inte löst. Forskningen stöds av medel från SKKs och Agria Djurförsäkrings fonder.

I Sverige är forskning kring hundens ögonsjukdomar inte något nytt. Det är historiskt. Redan 1905 beskrev den svenska veterinären Hilding Magnusson hundens motsvarighet till människans retinitis pigmentosa för första gången, och namngav den progressiv retinal atrofi. Ett arv vi sedan dess förvaltat med stolthet. Idag kan vi i Sverige inte bara skryta med en av världens ledande hundgenetikgrupper, utan även en av världens bästa ögonspecialister på smådjur.

Professor Kristina Narfström har ägnat hela sitt yrkesverksamma liv åt forskning kring ögonsjukdomar hos hund och katt. Och hennes forskarkarriär har inte varit något annat än strålande. Bland annat har hon genom sina studier kring nattblindhet hos briard kunnat bidra till att bota synskadade barn med samma sjukdom. Idag handlar Kristinas arbetsdagar främst om PRA, en sjukdom som är högaktuell på många sätt. Nya varianter av sjukdomen upptäcks fortfarande. 2010 blev Kristina Narfström involverad i polski owczarek nizinny, PON, då rasens första PRA-fall kunde konstateras. Men tyvärr inte det sista.

– PRA är oerhört frekvent inom rasen, berättar Kristina. Sedan 2010 har det visat sig att sjukdomen förekommer inom hela rasen, både i Europa och i USA. Och i hemlandet Polen är 6 av 10 hundar drabbade, säger hon.

Engagerade rasentusiaster

Men rasentusiasterna var inte sena att ta till åtgärder. Den ideella föreningen ”PON care” startades med målet att informera om och stödja internationell forskning kring rasens hälsa. Bland annat samlar man in pengar som oavkortat går till forskning för en friskare hund. Men pengar har också kommit från annat håll. Kristina och hennes forskargrupp beviljades en ansökan om forskningsmedel från Agrias och SKKs forskningsfond. Detta möjliggjorde att man kunde göra mer omfattande kliniska undersökningar av de drabbade hundarna, och samla in blodprover för en genetisk analys.

– Vi har kunnat se att specifikt för den här formen av PRA är att hundarna drabbas av försämrat mörkerseende väldigt långt ner i åldrarna, säger Kristina. Redan vid sex månaders ålder kan hunden bli rädd och försiktig i mörker, berättar hon.

En genetisk undersökning kunde avslöja en tydlig koppling till genen *RCD4*, en gen som sedan tidigare är känd för att orsaka PRA i flera andra raser.

– Men *RCD4* löser inte hela gåtan, säger Kristina. Inte alla PRA-fall i rasen har den här defekten, och det är viktigt att vara medveten om det. Än är vi inte framme, än kan vi inte luta oss tillbaka.

En stor del av de PRA-fall som finns i rasen kan förklaras av en genetisk förändring i *RCD4*, berättar Kristina, men inte alla. Det betyder att många PRA-drabbade PON testas fria i ett genetiskt test för *RCD4*. Och om man har otur kan förstås en sådan hund komma att användas i avel. Därför, säger Kristina, är det oerhört viktigt att fortsätta att ögonlysa. Och att fortsätta leta efter den saknade länken. Insamling av prover till projektet fortsätter därför. Har du en polski owczarek nizinny

som du misstänker eller vet är drabbad av PRA, kontakta då forskargruppen så bidrar du samtidigt till en friskare ras.

Elakartade donuts

En annan ras Kristina varit i mycket kontakt med är chinese crested, en hundras belastad med flera ärftliga ögonsjukdomar. I rasen förekommer förutom *prcd*-PRA och linsluxation även pigmentös chorioretinopati, en nyupptäckt näthinne degenerering som Kristina Narfströms forskargrupp har studerat både kliniskt, fysiologiskt och morfologiskt. Resultaten publicerades i den vetenskapliga tidskriften *JSM Ophthalmology* tidigare i år. Studien är en totalbeskrivning av sjukdomen och inkluderar 127 privatägda chinese crested. Av dessa blev totalt 35 hundar diagnostiserade med pigmentös chorioretinopati, den yngsta hunden bara tre år gammal. Sjukdomen förekommer i båda kön och i båda pälsvarianter och orsakar mycket karaktäristiska förändringar i ögat.

– Tittar man in i ögat med ett oftalmoskop ser man små kratrar eller donuts fördelade över fundus säger Kristina.

Hon berättar att de kraterliknande förändringarna först uppkommer i ytterkant av fundus, men att de så småningom sprider sig inåt, mot ögats centrum. I takt med att de sprids, minskar också hundens synförmåga. Sjukdomen har vissa likheter med åldersrelaterad makuladegeneration (AMD) eller ”gula fläcken sjuka” hos människa, säger hon.

Genetiska orsaken saknas

Efter många års studier har man alltså mycket grundligt kunnat beskriva och karaktärisera pigmentös chorioretinopati hos chinese crested. Man vet hur den ser ut, hur den utvecklas och hur den kan diagnostiseras. Men en viktig detalj återstår. Varför. Vad är det som gör att sjukdomen uppstår från första början? Var i arvsmassan finns ett stavfel? Utan den kunskapen är det svårare att undvika sjukdomen i avel, svårare att minska dess frekvens i populationen. Tomas Bergström på institutionen för husdjursgenetik vid SLU har varit involverad vid de genetiska studierna och beskriver projektet som ett sorgbarn.

– Vi har kämpat med genetiken bakom den här sjukdomen länge, men inte riktigt lyckats. Kanske är det så att flera gener, inte bara en, är inblandade säger Tomas Bergström.

Förutom att sjukdomen verkar mer komplex än man först trott, är dessutom familjebanden i rasen väldigt invecklade. Och det gör förstås att det är svårare att reda ut ärftligheten.

Om de genetiska studierna på chinese crested kan beskrivas som ett sorgbarn, kan de samma på golden retriever närmast liknas med en framgångssaga. I den rasen har man nämligen hittat bakgrunden till PRA. Inte bara en gång, utan tre.

Triss i PRA

Det hela började i mitten av 00-talet. Spordiska fall av PRA inom golden retriever hade förekommit sedan länge. Och strax efter det att mutationen för *prcd*-PRA identifierats 2006, bland annat i labrador, kunde man konstatera



Professor Kristina Narfström är en av världens ledande ögonspecialister på hund och katt. Idag forskar hon bland annat kring ärftlig ögonsjukdom hos chinese crested och polski owczarek nizinny.



– För att lyckas i forskningen är vi beroende av samarbetsviljan från Sveriges hundägare säger Tomas Bergström, genetiker vid SLU. Blodprover både från friska och sjuka hundar behövs för att vi ska kunna söka efter den genetiska orsaken till PRA.

att även vissa PRA-drabbade golden retriever bar på dubbel uppsättning av *prcd*-mutationen. Inte så konstigt kanske, med tanke på rasens gemensamma historia och nära släktskap med labradoren. Men tidigt kunde man också se att *prcd* inte var den enda orsaken till PRA i rasen.

– Man märkte snart att vissa PRA-drabbade golden inte bar på *prcd*-mutationen berättar Tomas Bergström. Vi förstod snart att det måste finnas fler PRA-mutationer i rasen. Och det var startskottet för goldenprojektet, säger han.



Ett biomikroskop (även kallat spaltlampa) är ett av de instrument Kristina Narfström använder vid ögonspeglning.



I dagsläget har man identifierat tre olika PRA-former hos golden retriever. Men fler återstår, tror forskarna.

När bakgrunden kommer upp till ytan

I nära samarbete med Animal Health Trust i Storbritannien samlade man in ett stort antal svenska och brittiska golden retriever. Och efter att diagnosen säkerställdes av ögonveterinär Berit Wallin Håkansson genomfördes en så kallad helgenom-analys. Det är en genetisk metod där man jämför arvsmassan hos sjuka och friska individer, för att se om och var de skiljer sig åt.

Och redan vid första försöket hittade man en skillnad. Man kunde identifiera en genetisk defekt i genen *SLC4A3*, en gen som sedan tidigare kopplats samman med synnedsättning hos möss. Förändringen gör att genen kodar för ett felaktigt protein, förklarar Tomas. Ett alldeles för kort, ofullständigt protein. Och utan det kan ögat inte fungera normalt, hunden förlorar successivt sin förmåga att se.

Den nya typen av PRA, som kom att kallas för GR_PRA1, kunde förklara majoriteten av PRA-fall hos svenska och engelska golden retriever. Men fortfarande saknades en pusselbit. Eller kanske två.

– Vi märkte redan tidigt att vi ännu inte löst hela gåtan, säger Tomas. Vi hade PRA-fall som varken förklarades med *prcd*- eller GR_PRA1-mutationen. Vi insåg att rasen måste ha ytterligare en form av PRA, säger han. Minst.

Så projektet fortsatte sin jakt på genetiska pusselbitar. Och efter ytterligare en helgenom-analys kunde man hitta en liten men allvarlig förändring i en gen på kromosom 8. Även denna gång resulterande i ett felaktigt, allt för kort protein. Även denna gång med förödande konsekvenser.

– Den här formen av PRA, som vi kallar GR_PRA2, är en ganska aggressiv form av PRA, säger Tomas. Den debuterar redan i 4-5 års åldern och har ett ganska snabbt förlopp. Det gör att hunden har svårt att anpassa sig och att träna för ett liv utan syn, säger han. Som tur är är den ganska ovanlig.

De vetenskapliga artiklar som rör golden retrieverns olika PRA-former menar att *prcd*-

PRA och GR_PRA1 tillsammans förklarar 61 procent av fallen, och att GR_PRA2 står för ungefär 30 procent. Det betyder att det fortfarande fattas 9 procent. Betyder det att det finns en fjärde form av PRA i rasen?

– Ja det tror jag absolut. Det kan mycket väl finnas många ovanliga former av PRA hos golden retriever, säger Tomas. Fortfarande återstår en del jobb.

PRA är trots allt en ovanlig sjukdom, men bärarfrekvensen är hög, berättar Tomas. Drygt 20 procent av den svenska golden retriever-populationen bär på en eller flera mutationer

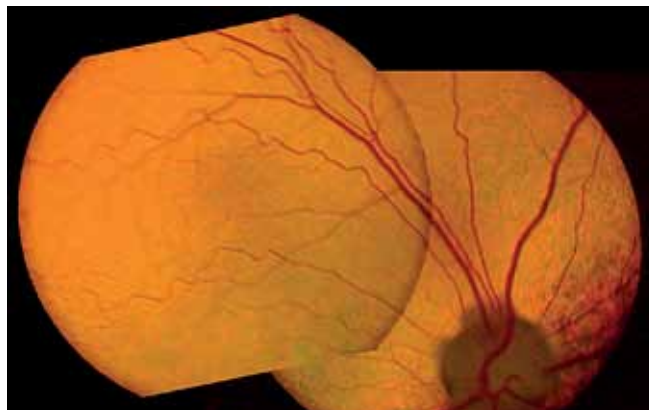
för PRA. Och hur gör man då för att undvika sjuka avkommor, och för att på sikt reducera sjukdomsfrekvensen? Kan man, eller ens bör man undvika bärare i aveln?

– Inte alls, menar Tomas Bergström.

– Det är förstas ohållbart att exkludera 20 procent av populationen ur avel, baserat på en enda egenskap säger Tomas. Bärarna behövs. Använder man dem rätt, det vill säga enbart i kombination med fritestade ger de oss möjligheten att på ett säkert sätt minska sjukdomsfrekvensen, samtidigt som vi kan selektera för andra egenskaper, säger han.



Hos chinese crested förekommer flera ärftliga ögonsjukdomar, bland annat den nyupptäckta näthinne degenerationen pigmentös chorioretinopati. Sjukdomen är mycket lik en av människans vanligaste synnedsättningar, "gula-fläcken sjuka".



En normal ögonbotten. Notera den jämna fina färgen och de kraftiga blodkärlen.
Foto: Kristina Narfström

T v. Ögonbotten hos en 6 år gammal chinese crested med långt gången pigmentös chorioretinopati. Här ser man tydligt de kratrar, eller donuts, som är karaktäristiska för sjukdomen. Man kan också se en utbredd gråskiftning, och att blodkärlen lite tunnare än normalt. Foto: Sari Jalomäki.

Janet Johansson, hälsaansvarig i Golden Retrieverklubben håller med. Hon minns att innan DNA-testerna fanns kunde hela linjer slås ur aveln tack vare ett enskilda PRA-fall. Idag behöver det inte vara så, säger hon.

– Förr vågade man inte använda djuren om man misstänkte att det kunde förekomma PRA i linjerna. Men nu, när vi kan testa våra avelsdjur kan vi använda både fria och bärare i avel. På så sätt kan man fortsätta med linjen, men fortfarande ha PRA i full beaktning. Och det är väldigt värdefullt för rasen, säger hon.

LÄS MER OM:

PON-care, ideell förening för en friskare PON: www.poncare.se
Forskning kring hundens ärftliga sjukdomar: hunddna.slu.se
Genetiskt test för GR_PRA1 och 2: www.slu.se/sv/institutioner/husdjursgenetik/om-institutionen/hgenlabtest/hund/

VETENSKAPLIGA KÄLLOR:

Downs M L, Wallin-Håkansson B, Bergström T, Mellersh C. *A novel mutation in TTC8 is associated with progressive retinal atrophy in the golden retriever*. Canine Genetics and Epidemiology. 2014. 1:4.

Downs M L, Wallin-Håkansson B, Bournsnel M, Marklund S, Hedhammar Å et al. *A frameshift mutation in golden retriever dogs with progressive retinal atrophy endorses SLC4A3 as a candidate gene for human retinal degeneration*. PLoS ONE. 2011. 6(6). e21452.

Narfström K, Jalomäki S, Mowat F, Samardzija M, Chaudieu G, et al. *Assessment of a Novel Pigmentary Chorioretinopathy in the Chinese Crested Dog*. 2014. JSM Ophthalmology 2(2): 1018.

Narfstrom K, Seeliger MW, Lai CM, Vaegan, Katz ML, Rakoczy EP, Reme C. *Morphological aspects on the long-term functional improvement of the retina 4 years following rAAV-mediated gene transfer in the RPE65 null mutation dog*. Adv Exp Med Biol. 2008. 613:139-46.

Fakta: PRA

Progressiv retinal atrofi, PRA, är ett samlingsnamn för en grupp ärftliga ögonsjukdomar som karaktäriseras av ett successivt sönderfall av näthinnsans synceller, de så kallade tapparna och stavarna. Hunden föds med normal syn, men förlorar gradvis förmågan att se i takt med att sjukdomen fortskrider. Sjukdomen nedärvs nästan uteslutande autosomalt recessivt, vilket betyder att en sjuk individ har ärvt defektanlaget både från sin mor och sin far. Men ingen regel utan undantag. Hos bullmastiff nedärvs PRA dominant, och hos siberian husky x-kopplat recessivt.

Den allra vanligaste formen av PRA kallas prcd-PRA och drabbar flera av våra allra populäraste raser. Men även om prcd är vanligast är den långt ifrån den enda. Idag finns PRA beskrivet i fler än 100 olika hundraser, och antalet fortsätter att öka. Forskningen är därför omfattande, och för drygt 20 raser har man nu lyckats identifiera den genetiska defekt som orsakar sjukdomen. Men många återstår. Bland annat arbetar svenska forskare med att lösa den genetiska gåtan bakom ögonsjukdom hos chinese crested, polski owczarek niziny och golden retriever. I det här numret av Hundsport Special får vi träffa två av dem för att höra hur det går.