

TTC8-geenin mutaatio johtaa koirien Bardet-Biedl oireyhtymään

Kultaisilla noutajilla tavattava verkkokalvon rappeuman muoto GR-PRA2 johtuu *TTC8* geenissä olevasta geenivirheestä eli mutaatiosta, joka johtaa verkkokalvon toiminnan häiriöön ja koiran sokeutumiseen. Sairauden oireita väitöskirjassaan tutkinut Ruotsin SLU:n tutkija Suvi Mäkeläinen näytti, että geenivirhe ei pelkästään aiheuta sokeutta, vaan myös muita oireita, jotka ovat samankaltaisia kuin ihmisten Bardet-Biedlin oireyhtymässä.

TTC8-geenin geenivirhe löytyi isobritannialaisen Cathryn Mellershin and ruotsalaisen Tomas Bergströmin tutkimusryhmien yhteistyöllä vuonna 2014 (**Downs et al 2014**). Tuolloin selvisi, että koirat, jotka perivät *TTC8*-geenivirheen molemmilta vanhemmiltaan sairastuvat etenevään verkkokalvon rappeumaan (progressive retinal atrophy, PRA). Ensimmäiset oireet huomataan yleensä noin 4-6 vuoden iässä, jonka jälkeen sairaus etenee nopeasti ja useimmat koirista sokeutuvat lähes kokonaan vain muutama vuosi diagnoosin jälkeen. Ihmisillä saman *TTC8*-geenin geenivirheet johtavat Bardet-Biedlin oireyhtymään (Bardet-Biedl syndrome, BBS), jonka oireita verkkokalvon rappeuman lisäksi ovat mm. liikalihavuus, munuaisongelmat, kehityshäiriöt, sekä hedelmällisyysongelmat. Lisäksi sairastuneilla voi olla hyvin moninaisia muita ongelmia ja terveyshaittoja, kuten kuulon ja hajuaistin heikentymistä, diabetesta tai sydämen toiminnan häiriöitä. Tyypillistä BBS-potilaille on, että oireet vaihtelevat yksilöllisesti, ja jopa sairastuneet perheenjäsenet kärsivät erilaisista oireista, vaikka heidän geneettinen taustansa onkin samankaltainen.

Kuten ihmisillä, myös koirilla oireyhtymä näkyy hyvin yksilöllisinä oireina (**Mäkeläinen et al. 2020**). ”Yhteistä sairastuneille koirille on sokeutumisen lisäksi, että heillä on omat erityispiirteensä”, Bergströmin tutkimusryhmässä työskentelevä Mäkeläinen kertoo. Osa koirista on ulkonäöltään hieman poikkeavia, toiset taas eivät päällepäin näytä lainkaan erityisiltä. Omistajat ovat myös kertoneet erityisistä luonteenpiirteistä (introvertti, hajamielinen ym.). Lähes kaikki sairastuneet koirat ovat olleet kovia syömään, ja osalle on maistunut niin puunkuoret kuin myrkkysienetkin. Sitten on valitettavasti se osa, joilla sairaus näkyy munuaisongelmina tai muina terveyttä heikentävinä oireina, tai käytöksen rajuna muutoksena sokeutumisesta johtuen. Moni koirista onkin jouduttu lopettamaan terveysongelmien vuoksi.

TTC8-geeni on aktiivinen sekä varhaiskehityksessä että myöhemminkin ja toimii useissa kehon eri soluryhmissä. Vielä ei ole selvillä miksi osa ihmisistä ja koirista saa hyvin moninaisia oireita ja osalla sama mutaatio johtaa lievempään sairauteen. ”Mahdollisesti geenien toiminnassa on päällekkäisyyttä ja perinnölliset sekä myös ympäristöstä johtuvat erot saattavat vaikuttaa sairauden ilmenemiseen, mutta geneettisen taustan vaikutuksen tutkiminen on seuraava työvaihe”, Mäkeläinen selittää.

Koirien Bardet-Biedlin syndrooma on esimerkki sairaudesta, jossa yhden geenin mutaatio johtaa oireyhtymään tai syndroomaan, eli potilaalla on useita erilaisia oireita. GR-PRA2 on siten esimerkki syndroomisesta verkkokalvon rappeumasta. Suurin osa koirilla havaittavista verkkokalvon rappeumista on ei-syndroomisia, eli geenivirhe aiheuttaa vain verkkokalvon rappeumaa. Kultaisilla noutajilla tunnetaan tällä hetkellä ainakin neljää verkkokalvon rappeutumatyyppeä. Kolmelle näistä geneettinen syy on jo tiedossa. Yleisin muoto johtuu *SLC4A3*-geenin mutaatiosta (**Downs et al. 2011**), ja tätä muotoa kutsutaan nimellä GR-PRA1.

Edellä mainittu *TTC8*-geenin mutaatiosta johtuva sairaus (GR-PRA2) on Kultaisilla noutajilla toiseksi yleisin. *PRCD*-geenin mutaatiosta aiheutuva kolmas PRA-tyyppi on Kultaisilla noutajilla harvinainen, mutta löytyy useista eri koiraroduista. Kaikille kolmelle sairaustypille on nyt olemassa omat geneettiset testinsä, joiden ansiosta sairastuneita koiria on viimevuosina yhä vähemmän. Kaikki kolme sairautta voidaan estää välttämällä kahden saman geenivirheen kantajan parittamista keskenään. Neljäs tyyppi poikkeaa oireiltaan perinteisestä PRA:sta. Sairaus puhkeaa vain muutaman vuoden iässä, mutta sen eteneminen vaikuttaa hidastuvan myöhemmin. ”Etsimme parhaillaan geneettistä syytä tälle neljännelle verkkokalvonrappeuma-tyypille”, Mäkeläinen kertoo.

PRA on yleisin koirilla tavattavista verkkokalvon rappeutumasairauksista. Tyypillisesti PRA:ssa verkkokalvon sauvasolut vaurioituvat ensin mikä aiheuttaa hämäränäön heikkenemistä, ja vähitellen myös tappisolut vaurioituvat, jolloin sairaus on edennyt niin pitkälle, että koira on lähes tai kokonaan sokea. Lisäksi on olemassa sairauden muotoja, joissa tappisolut vaurioituvat ensin. Esimerkkinä tällaisesta on Labradorin noutajilla tavattava verkkokalvon rappeuma, jossa tappisolujen vaurioituminen aiheuttaa näön heikkenemistä päivänvalossa, eli nk. koirien Stargardin tautia (**Mäkeläinen et al. 2019**). PRA:han tai muihin verkkokalvon rappeutumiin ei toistaiseksi ole parannuskeinoa.

PRA:n ja muiden verkkokalvonrappeutuma sairauksien geneettisiä syitä on monia. Perinteisesti nämä sairaudet ovat yhden geenin mutaatiosta johtuvia, ns. monogeneettisiä. Lisäksi pieni osa verkkokalvonrappeutumisesta aiheutuu usean geenin sekä ympäristön yhteisvaikutuksesta. Esimerkkinä tällaisesta on silmänpohjan ikärappeuma (AMD) joka ihmisillä on yleisin ikäänmyyvä näköä heikentävä sairaus. Harvempiakin syitä verkkokalvon rappeutumaan löytyy, ja geneettinen tutkimus on vasta siirtymässä varsinaisten geenin ulkopuolelle, genomien introneihin ja ei-koodaaviin osiin. ”Hyvänä esimerkkinä tällaisesta on kollegojemme Maria Kaukosen ja Hannes Lohen julkaisema tutkimus kääpiösnautsereilla tavattavasta PRA-tyypistä, jossa mutaatio löytyi geenin säätelyalueelta” (**Kaukonen et al. 2020**), Mäkeläinen kertoo.

Uusia PRA-muotoja etsitään nykyisin useimmiten kokogenomin sekvensointitekniikalla. Tällä tavoin olemme myös sekvensoineet neljännestä Kultaisien noutajien perinnöllisestä verkkokalvonrappeumatyypistä kärsivien koirien genomien ja seuraavaksi tarkoituksena on löytää geenivirhe, joka johtaa sairauteen, jotta uusien sairastuneiden koirien syntymistä voitaisiin rajoittaa geenitestin avulla.

Downs et al. 2011 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021452>

Downs et al. 2014 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4574394/>

Mäkeläinen et al. 2019 <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007873>

Mäkeläinen et al. 2020 <https://www.mdpi.com/2073-4425/11/9/1090>

Kaukonen et al. 2020 <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008659>

Väitöskirja löytyy osoitteesta: https://pub.epsilon.slu.se/17778/1/makelainen_s_201012.pdf

Suvi Mäkeläinen, PhD

Faculty of Veterinary Medicine and Animal Science

Department of Animal Breeding and Genetics, SLU, Uppsala

Suvi.makelainen@slu.se

Tel. +46 72749 0120