

Tiedote kääpiösnautsereiden PRA-tutkimuksesta

Hiljattain on julkaistu kaksi tieteellistä artikkelia kääpiösnautsereilla esiintyvän etenevän verkkokalvorappeuman eli progressiivisen retinan atrofian (PRA:n) kliinisistä ja geneettisistä löydöksistä. Ensimmäisen tutkimuksen julkaisi yhdysvaltalaisen professori Aguirren ryhmä¹ ja toisen professori Hannes Lohen tutkimusryhmä² Helsingin yliopistosta. Tutkimusten tulokset olivat osittain eriävät ehdotetun geenivirheen sekä geenitestauskäytäntöjen osalta. Tutkimusten julkaisun jälkeen olemme yhdessä jatkaneet tutkimusaineistojen vertailua ja löytäneet uusia tärkeitä seikkoja, joita selvennämme tässä tiedotteessa sekä julkaistussa tieteellisessä selvityksessä (liitteenä).

Tausta

PRA:t muodostavat ryhmän perinnöllisiä, sokeuteen johtavia silmäsairauksia. PRA:ta esiintyy monissa koiraroduissa, mukaan lukien kääpiösnautserit. Useita geenejä ja geenimuotoja on liitetty sairauteen, ja joissakin roduissa, kuten kääpiösnautsereissa, esiintyy jopa useaa geneettistä muotoa PRA:sta.

PRA:ta on useaa eri alatyyppeä. Kääpiösnautsereilla esiintyy niin sanottua fotoreseptoridysplasiaa³, joka ilmenee nuorilla koirilla ja jonka alun perin ajateltiin periytyvän peittyvästi. Sairauden geneettistä taustaa on yritetty selvittää pitkään³⁻⁵, ja muun muassa phosducin-geenin varianttia on ehdotettu sairauden aiheuttajaksi. Myöhemmin löytö on kuitenkin kumottu, joskin muutamat kaupalliset geenitestilaboratoriot tarjoavat testiä edelleen (Aguirre, julkaisematon tieto).

Tämän lisäksi Aguirren ryhmä on raportoinut X-kromosomissa periytyvää PRA:ta (XLPRA2) kääpiösnautserisukuisissa sekarotuisissa koirissa. Tämä geenivirhe sijaitsee RPGR-geenissä⁶. XLPRA2:ta kantavilla narttukoirilla oli myös lieviä muutoksia verkkokalvoillaan, mikä viittaa X-kromosomaaliseen vallitsevaan periytymistapaan. Löytöjen perusteella yhdysvaltalainen kaupallinen geenitestifirma Optigen alkoi tarjota PRA A -nimistä geenitestiä. Tyypin A PRA näyttää kuitenkin olevan äärimmäisen harvinainen: testiä on tarjottu nyt 17 vuoden ajan, eikä yhtäkään sairasta kääpiösnautseria ole löytynyt. Aguirren ryhmä on analysoinut fotoreseptoridysplasia- ja XLPRA2-aineistojansa uudelleen^{1,3} sekä arkistoituja DNA-näytteitään, ja huomanneet, että fotoreseptoridysplasia ja XLPRA2 ovat itse asiassa sama sairaus.

Koska osa PRA-tapauksista rodussa on jäänyt selittämättä, tutkimukset ovat jatkuneet uusien geenivirheiden löytämiseksi.

Uudet tutkimukset

Vuonna 2019 Aguirren tutkimusryhmä julkaisi tieteellisen artikkelin, jossa kuvattiin monimutkainen rakenteellinen geenivariantti *PPT1*-geenissä, joka sijaitsee kromosomissa 15 ja joka liittyy PRA:han kääpiösnautsereilla¹. Näiden tulosten perusteella Optigen kehitti kaupallisen geenitestin, joka nimettiin tyypin B PRA:ksi. Hiljattain, Lohen tutkimusryhmä julkaisi toisen tieteellisen artikkelin, jossa sairaus paikannettiin samalle perimän alueelle, mutta sairautta aiheuttavaksi variantiksi ehdotettiin säätelyvarianttia *HIVEP3*-geenissä ja tästä käytettiin nimitystä tyypin 1 PRA².

Tutkimusraporttien erilaisten johtopäätösten vuoksi olemme jatkaneet tutkimusaineistojemme vertailuja. Vertailuissa on tullut esille, että *PPT1*-geenimuodon luotettava arviointi suurissa näytämäärissä on erittäin haastavaa, minkä vuoksi sen yhteyttä sairauteen ei ole mahdollista selvittää tällä hetkellä. Tämän hetkisen tiedon mukaan *PPT1*-variantti on mahdollista tutkia

luotettavasti vain koko perimän sekvensointia käyttämällä, mutta tämä on liian kallis menetelmä suurille näytemäärille. Geenien tunnettuun toimintaan liittyvät seikat puoltaisivat *PPT1*-geenimuodon olevan todennäköisemmin sairauden taustalla, mutta luotettava ja edullinen tapa tutkia *PPT1*-variantti pitää kehittää ennen kuin lopullisia päätelmiä sairauden geneettisestä aiheuttajasta voidaan tehdä. Nykyisen tiedon valossa suosittelemme, että sairautta kutsutaan **HIVEP3/PPT1-PRA**:ksi, eikä tyyppin B PRA:ta tai tyyppin 1 PRA:ta enää käytettäisi sekaannusten välttämiseksi.

Suositus geenitestauksesta

Siihen asti, että lopulliset johtopäätökset PRA:n geneettisestä aiheuttajasta kääpiösnautsereilla on tehty, suosittelemme, että geenitestauksessa käytetään *HIVEP3*-geenivarianttia. Geenimarkkerit, joiden aiemmin luultiin olevan käyttökelpoisia *PPT1*-geenivariantin selvittämiseen¹, eivät ole riittävän luotettavia eikä niitä tulisi enää käyttää geenitestauksessa. On kuitenkin huomioitava, että mikäli *HIVEP3*-geenivariantti ei ole sairautta aiheuttava, rekombinaatio sen ja todellisen sairautta aiheuttavan geenivirheen välillä tuottaisi vääriä tuloksia.

Pyydämme ystävällisesti, että mahdolliset kysymykset ja kommentit osoitetaan kaikille allekirjoittaneille.

Ystävällisin terveisin,

Professori Gustavo Aguirre, gda@vet.upenn.edu

PhD Leonardo Murgiano, leomur@vet.upenn.edu

Professori Hannes Lohi, hannes.lohi@helsinki.fi

ELT Maria Kaukonen, maria.kaukonen@helsinki.fi

Viitteet

1. Murgiano L, Becker D, Torjman D, Niggel JK, Milano A, Cullen C, Feng R, Wang F, Jagannathan V, Pearce-Kelling S, Katz ML, Leeb T, Aguirre GD. 2019. Complex Structural *PPT1* Variant Associated with Non-syndromic Canine Retinal Degeneration. *G3 (Bethesda)*;9:425-437.
2. Kaukonen M, Quintero IB, Mukarram AK, Hytonen MK, Holopainen S, Wickstrom K, Kyostila K, Arumilli M, Jalomaki S, Daub CO, Kere J, Lohi H, Do GAC. 2020. A putative silencer variant in a spontaneous canine model of retinitis pigmentosa. *PLoS Genet*;16:e1008659.
3. Parshall CJ, Wyman M, Nitroy S, Acland G, Aguirre G. 1991. Photoreceptor Dysplasia: An Inherited Progressive Retinal Atrophy of Miniature Schnauzer Dogs. *Progress in Veterinary and Comparative Ophthalmology*;1:187-203.
4. Zhang Q, Baldwin VJ, Acland GM, Parshall CJ, Haskel J, Aguirre GD, Ray K. 1999. Photoreceptor dysplasia (pd) in miniature schnauzer dogs: evaluation of candidate genes by molecular genetic analysis. *J Hered*;90:57-61.
5. Zhang Q, Acland GM, Parshall CJ, Haskell J, Ray K, Aguirre GD. 1998. Characterization of canine photoreceptor phosphodiesterase cDNA and identification of a sequence variant in dogs with photoreceptor dysplasia. *Gene*;215:231-239.
6. Zhang Q, Acland GM, Wu WX, Johnson JL, Pearce-Kelling S, Tulloch B, Vervoort R, Wright AF, Aguirre GD. 2002. Different RPGR exon ORF15 mutations in Canids provide insights into photoreceptor cell degeneration. *Hum Mol Genet*;11:993-1003.