

Primaarisen linssiluksaation geenitutkimus pumeilla

Primaarinen linssiluksaatio (PLL) on usealla eri koirarodulla tunnettu, kivulias, perinnöllinen silmäsairaus. PLL:ää sairastavilla koirilla silmän sädekehästä linssin pinnalle kulkevat ja sitä paikallaan pitävät säikeet hajoavat. Tämä johtaa linssin irtoamiseen pois paikaltaan eli luksoitumiseen. Aluksi irtoaminen saattaa olla osittainen, mutta lopulta linssi luksoituu kokonaan. Jos linssi luksoituu silmän etukammion puolelle, se estää silmän sisäisen nestekierron ja johtaa silmän sisäisen paineen kasvamiseen, glaukoomaan. Tila on kivulias ja jatkuessaan johtaa näkökyvyn menetykseen. Yleensä sairaus on bilateraalin, eli molempien silmien linssit luksoituvat.

Professori Hannes Lohen johtama koirien geenitutkimusryhmä oli mukana englantilaisen Animal Health Trustin ja Missourin yliopiston johtamassa projektissa, jossa tunnistettiin PLL:ää aiheuttava virhe *ADAMTS17* (ADAM metallopeptidase with thrombospondin type 1 motif, 17) geenistä¹. Mutaatio muuttaa geenin toiminnallista rakennetta ja estää normaalin proteiinin tuottamisen.

ADAMTS17 kuuluu 19 geenin *ADAMTS*-geeniperheeseen. *ADAMTS* geenit toimivat metalloproteaaseina, jotka muokkaavat solun muita proteiineja. Osa *ADAMTS* perheen geneistä ovat tärkeitä normaalissa kasvussa ja sisäelinten normaalissa kehityksessä. Lisäksi *ADAMTS* geenien on todettu vaikuttavan ihmisillä mm. metastaasisen syövän ja niveltulehduksen kehittymiseen.

Koirilla *ADAMTS17* toimimattomuus johtaa primaarisen linssiluksaation kehittymiseen. Koirilla PLL:n oletettiin periytyvän peittyvästi, eli sairastuakseen koiran tulee saada geenivirhe molemmilta vanhemmiltaan. Tutkimuksen tulosten perusteella koirat, joilla on geenivirhe homotsygoottina tulevat todennäköisesti sairastumaan primaariseen linssiluksaatioon. Jos koira on saanut geenivirheen vain toiselta vanhemmalta, eli on geenivirheen suhteen heterotsygootti, koiralla on todettu olevan noin 2% riski sairastua. Tutkimuksessa oli mukana muutamia koiria, joilla oli todettu PLL, mutta joilla oli vain yksi kopio geenivirheestä. Oletuksena on, että *ADAMTS17* geenin lisäksi, myös muut geenit saattavat lisäksi vaikuttaa PLL kehittymiseen. Tämän johdosta koirien silmät tulisi tutkituttaa säännöllisin väliajoin.

Alun perin koirilla geenivirhe paikannettiin kääpiöbullterriereillä sekä lancashirenkarjakoirilla, joilla kaikilla PLL sairastavilla koirilla oli *ADAMTS17* geenivirhe homotsygoottina. Tutkimusta jatkettiin tutkimalla geenivirhettä myös muissa roduissa, joissa PLL:ää tavataan. Tutkimuksen tuloksena paikannettu geenivirhe aiheuttaa primaarista linssiluksaatiota seuraavilla roduilla: amerikankarvatonterrieri, jackrusselinterrieri, kiinanharjakoira, kääpiöbullterrieri, lancashirenkarjakoira, parsonrusselinterrieri, patterdalenterrieri, saksanmetsästysterrieri, sealyhaminterrieri, tiibetinterrieri sekä volpino italiano.

Koirien geenitutkimusryhmä on jatkanut PLL tutkimusta myös muilla roduilla ja saman geenivirheen todettiin aiheuttavan sairautta myös pumeilla. Tutkimuksessa oli mukana näytteitä yhteensä 77 koirasta, joista yhdellä oli todettu PLL. Kyseisellä koiralla oli geenivirhe homotsygoottisena. Kantajien osuus tutkituista koirista oli 17 %.

Geenilöydön myötä linssiluksaatiolle on voitu kehittää kaupallinen geenitesti. Testiä voidaan hyödyntää yhtenä jalostuksen apuvälineenä roduilla, joissa sairautta esiintyy. Myös pumeille tullaan tarjoamaan PLL geenitestiä.

Geenitestin tulokset ilmoitetaan seuraavasti:

TERVE: Koiralla on kaksi normaalia kopiota geenistä. Tutkimusten tulosten perusteella terveiksi testatut koirat eivät sairastu PLL:ään, jonka löydetty geenivirhe selittää. Kuitenkaan ei voida sulkea pois koiran mahdollisuutta sairastua PLL:ään, joka johtuu jostain muusta syystä, esimerkiksi traumasta tai vielä tuntemattomasta geenivirheestä.

KANTAJA: Koiralla on yksi kopio geenivirheestä ja yksi kopio normaalista geenistä. Tutkimusten tulosten perusteella kantajilla on hyvin matala riski sairastua PLL:ään. Suurimmalla osalla kantajista ei havaita oireita. Tutkimusten tulosten perusteella arvioidaan, että 2%-20% kantajista tulee sairastumaan, mutta luvun oletetaan olevan lähempänä 2% kuin 20%. Tämänhetkisten tulosten perustella ei tiedetä, miksi osalla kantajista havaitaan PLL. Kuitenkin suurin osa kantajista on täysin terveitä. Tämän vuoksi kantajakoiren silmiä tulisi tutkia säännöllisesti koko elämän ajan, jotta mahdolliset oireet havaittaisiin hyvissä ajoin. Kantajakoira siirtää geenivirheen keskimäärin 50% jälkeläisistä.

GENEETTISESTI SAIRAS: Koiralla on kaksi kopiota geenivirheestä. Geenivirhe on periytynyt molemmilta vanhemmilta. Koira tulee todennäköisesti sairastumaan PLL:ään. Jos koira saa geenitestin tuloksen sairas, koiran silmät tulisi tutkituttaa säännöllisesti 18 kk iästä eteenpäin, jotta oireet havaittaisiin hyvissä ajoin. Geneettisesti sairas koira siirtää geenivirheen kaikille jälkeläisilleen.

Koirien käyttö rodun jalostuksessa:

Tutkimuksen tulosten perusteella geenivirhe on yleinen kaikilla roduilla, joille geenitesti on soveltuu. Tämän johdosta ainoastaan geneettisesti terveiden koirien käyttäminen jalostuksessa saattaa johtaa rodun monimuotoisuuden häviämiseen ja mahdollisten uusien perinnöllisten sairauksien ilmenemiseen. Tutkijoiden neuvona onkin, että jalostuksessa harkittaisiin kaikkien eri tuloksen saaneiden koirien käyttöä. Kantajakoira sekä myös geneettisesti sairaita voidaan käyttää jalostuksessa geneettisesti terveen koiran kanssa. Tällöin pentueeseen syntyy terveitä ja kantajia. Kaikki pennut tulisi tällöin testata kantajuuden selvittämiseksi. Geneettisesti sairaita ja kantajia tulisi käyttää jalostuksessa vähintään yksi tai kaksi sukupolvea, jotta PLL aiheuttava geenivirhe voidaan karsia pois rodusta, ilman että rodun geneettinen monimuotoisuus on vaarassa vähentyä.

Geenitestistä:

Roduille, joissa geenivirheen on todettu aiheuttavan primaarista linssiluksaatiota, on tarjolla geenitesti. Genoscooper yritys tulee tarjoamaan geenitestiä myös pumeille <http://www.genoscooper.com/>. Geenitestin tarkempaa aikataulua voi tiedustella ottamalla yhteyttä Genoscooperiin. Genoscooper voi hyödyntää testauksessa koirien geenitutkimusryhmälle toimitettuja näytteitä. Koirien geenitutkimusryhmä on tutkimuksessa testannut kaikki tutkimusryhmälle 30.5.2011 mennessä toimitetut näytteet ja tulokset postitetaan omistajille. Jos koirasi näyte on toimitettu tutkimusryhmälle, mutta et ole saanut koirasi tulosta ota yhteyttä tutkimusryhmään. Kaikkien koirien kohdalla tutkimusryhmällä ei ole omistajan ajantasaisia yhteystietoja.

Yhteistyöterveisin

Saija Ahonen

PLL tutkimus

Koirien geenitutkimus

Helsingin Yliopisto ja Folkhälsanin tutkimuskeskus

saija.ahonen@helsinki.fi

09 191 25679

Professori Hannes Lohi

Helsingin Yliopisto ja Folkhälsanin tutkimuskeskus

09 191 25085

hannes.lohi@helsinki.fi, www.koirangeenit.fi



1. Farias, F et al. An ADAMTS17 Splice Donor Site Mutation in Dogs with Primary Lens Luxation. *Investigative Ophthalmology and Visual Science, IOVS, 2010 Apr 7.*