



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och
husdjursvetenskap

Polycystic Kidney Disease

- Genetik och sjukdomsförlopp hos katt, hund och människa

Polycystic kidney disease

- Genetic and disease progression in cat, dog and human

Sofie Lagerqvist

*Uppsala
2019*

Polycystic kidney disease

- Genetik och sjukdomsförlopp hos katt, hund och människa

Polycystic kidney disease

- Genetic and disease progression in cat, dog and human

Sofie Lagerqvist

Handledare: Åsa Ohlsson, Sveriges lantbruksuniversitet,
institutionen för husdjursgenetik

Examinator: Maria Löfgren, Sveriges lantbruksuniversitet,
institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsvetenskap

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: Grundnivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kursansvarig institution: Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsvetenskap

Kurskod: EX0862

Program/utbildning: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2019

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: PKD, PKD1, PKD2, PKHD1, mutation, katt, hund

Key words: PKD, PKD1, PKD2, PKHD1, mutation, cat, dog

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt.....	3
PKD hos människa.....	3
<i>Mutation vid ADPKD</i>	3
<i>Polycystin-1 och -2</i>	4
<i>Sjukdomsbild vid ADPKD</i>	5
<i>Mutation vid ARPKD</i>	5
<i>Sjukdomsbild vid ARPKD</i>	5
PKD hos katt	6
<i>Mutation vid ADPKD</i>	6
<i>Sjukdomsbild vid ADPKD</i>	7
<i>Drabbade raser</i>	7
PKD hos hund	8
<i>Mutation vid ADPKD</i>	8
<i>Sjukdomsbild vid ADPKD</i>	8
<i>Sjukdomsbild vid ARPKD</i>	9
Diskussion	9
Litteraturförteckning	13

SAMMANFATTNING

Polycystic kidney disease (PKD) är en av de vanligaste genetiska njursjukdomarna hos människa och som även förekommer hos flertalet andra arter, till exempel katt och hund. Det finns två olika former av PKD som delas in efter nedärvningssätt, en dominant (ADPKD) och en recessiv (ARPKD) typ. Hos katt förekommer sjukdomen framför allt hos kattrasen perser, där ett klart genetiskt samband för ADPKD setts och den är därför också vanlig hos kattraser där perser korsats in. Hos hund förekommer ADPKD hos bullterrier och ARPKD hos west highland white terrier och cairnterrier. Människa kan drabbas av både den dominanta och recessiva typen. Den här litteraturstudiens syfte är att besvara frågeställningarna kring vilken mutation som ligger bakom PKD, hur sjukdomsförloppet ser ut och vilka raser som drabbas, för att därefter diskutera likheter och skillnader.

Människan kan drabbas av flera olika mutationer som ger upphov till PKD. Mutationer vid den dominanta typen sker i antingen *PKD1* eller *PKD2*. Katter drabbas av en nonsensmutation i genen *PKD1* som orsakar förlust av 25% av proteinet. Det är ett nukleinsyrautbyte som lett till ett förtidigt stoppkodon. Hundar som drabbas av den dominanta typen har också en mutation i *PKD1*, vilket är en missensemutation som leder till omkodning av en aminosyra i proteinet. Genprodukterna av *PKD1* och *PKD2* är polycystin-1 och polycystin-2, vilka är proteiner som anses vara involverade i bland annat cellkontakter och celledelning. ADPKD är en progressiv sjukdom som leder till kronisk njursvikt hos samtliga arter. Symtom uppkommer i medelåldern, på grund av cystor som växer i storlek och antal med åldern. De växande cystorna orsakar destruktion av det normala njurparenkymet. Kliniska symtom är till stor del lika mellan arterna, bland annat polyuri, polydipsi, kräkningar, anorexi och viktminskning. Hos människa ses ofta fler extrarenala symtom.

ARPKD hos människa orsakas av mutation i *PKHD1*. Genen kodar för fibrocystin som anses vara involverat i cellsignalering. Ingen gen bakom ARPKD har identifierats hos hund. ARPKD har en högre dödlighet neonatalt hos både människa och hund. Kliniskt ses cystor i njurar och lever. Hos äldre människor ses symtom främst från lever medan hos nyfödda är förstörade njurar det mest framträdande. Hos valpar har vissa uppvisat symtom som letargi medan andra kullar har varit pigga med enbart utspänd buk som symtom.

Slutsatsen är att de olika typerna av PKD är mycket lika mellan arterna. Information borde kunna nyttjas mellan arterna för att indikera nya kandidatgener eller som modeller i studier. För människa är det viktigt att hitta ett botemedel, eftersom det i dagsläget inte finns något. Hos djur borde bra diagnostik och gentest göra att sjukdomen kan avlas bort.

SUMMARY

Polycystic kidney disease (PKD) is one of the most common genetic disorders in humans and is also found in different cat and dog breeds. There are two kinds of PKD which are inherited differently, one autosomal dominant (ADPKD) and one autosomal recessive (ARPKD). In cats the disease is most common among Persians and Persian-related cats, where a genetic association has been seen. ADPKD among dogs has until today been reported to occur in Bull Terriers and ARPKD is reported to occur in West Highland White Terrier and Cairn Terrier. Humans can be affected by both types of PKD. The aim of this study is to determine the genetic mutation responsible for PKD, to describe the course of the disease, and to determinate which breeds are affected.

Many mutations are known to cause PKD in humans. Mutations behind ADPKD has been reported in *PKD1* or in *PKD2*. The causative mutation identified in cats is a nonsense mutation in *PKD1*, which leads to loss of 25% of the protein. An exchange of nucleotides leads to an early stop codon. Dogs affected with PKD also have a mutation in *PKD1*, with a reported missense mutation that leads to a G>A transition. The gene products of *PKD1* and *PKD2* are polycystin-1 and polycystin-2. These are proteins that are believed to have a function in cell contacts and cell division. ADPKD is a progressive disease in all species, resulting in chronic renal failure as the enlarging cysts damage the normal renal parenchyma. Symptoms mostly develops later in life. Clinical signs of ADPKD are similar in all species: polyuria, polydipsia, vomiting, anorexia and weight loss. In humans, there are often more extrarenal lesions seen than in cats and dogs.

ARPKD in humans is caused by mutations in *PKHD1*, which encodes for a protein called fibrocystin. This protein is believed to have a function in cell signaling. Several mutations in *PKHD1* have been found in humans and they are predicted to either truncate the protein or are due to missense mutations that causes a defect protein. No causative gene for ARPKD have been described in dogs. ARPKD has a higher mortality rate in neonates that can be seen in both humans and dogs. In ARPKD cysts occurs in both liver and kidneys. Clinical signs among older people are often due to liver damage, while in neonates clinical signs are due to enlarged kidneys. Affected puppies shows abdominal distension and can be lethargic while others remain alert.

In conclusion, both forms/types of PKD are very similar in all species. Therefore, information could be used in other animals; to predict causative genes or be used as models in studies. Since there is no cure for PKD, it is highly relevant to develop a treatment, especially for humans. In animals, genetic tests and selective breeding can help control the disease.

INLEDNING

Polycystic Kidney Disease (PKD) är en ärftlig njursjukdom där cystor bildas som tar upp stora delar av njurvävnaden. Cystorna kan variera i storlek från 1 mm upptill över 2 cm och de kan sitta i både barken och mörgen. Även antal cystor varierar, i en njure kan det finnas upp till 200 cystor (Gordon & Kutzler, 2010). Cystorna har en progressiv tillväxt över lång tid och leder ofta till kronisk njursvikt (DiBartola, 2010). Trots den gradvisa påverkan på njurparenkymet kan njuren upprätthålla sin funktion, genom att de glomeruli som inte är påverkade hyperfiltrerar. Det är inte förrän när majoriteten av nefronen har förstörts som njurfunktionen minskar och symtom uppkommer. Vanligen sker det inte förrän senare i livet (Chapman *et al.*, 2015).

Hos människa förekommer den vanligaste typen av PKD hos mellan 1 till 400 personer per 1000 individer, vilket gör PKD till den vanligaste njursjukdomen (Xu *et al.*, 2018). Hos katt har PKD diagnostiserats i flera raser, men det finns endast ett klarlagt genetiskt samband hos en ras och hos korsningar av den rasen (Lyons *et al.*, 2004). Hos hund har PKD hittats i några raser och hos en av de raserna har man sett ett genetiskt samband (Kruger *et al.*, 2001).

Den här litteraturstudien riktar in sig på att jämföra PKD hos katt, hund och människa och genom det besvara frågeställningarna för respektive art: Vilken mutation ligger bakom PKD? Hur ser sjukdomsförloppet ut? Vilka raser hos hund och katt är det som drabbas? Det är intressant att sammanställa den här informationen eftersom det i dagsläget inte finns något botemedel, utan med tiden leder PKD oftast till kronisk njursvikt. Av den anledningen kan det vara intressant att studera likheter och skillnader för att kunna dra nytta av arternas genetik.

MATERIAL OCH METODER

För att hitta information till litteraturstudien användes databaserna PubMed, Google Scholar och Scopus samt litteratur med koppling till frågeställningen. Sökorden som användes var polycystic kidney disease, PKD, ADPKD, ARPKD, PKD1, PKD2, cat, feline, human, dog, west highland white terrier, cairnterrier, chronic kidney disease och BTPKD, enskilt eller oftast i olika kombinationer med varandra. Referenser från vetenskapliga artiklar har också använts.

LITTERATURÖVERSIKT

PKD hos människa

Hos människa förekommer olika typer av PKD och de nedärvs på olika sätt. Det finns en autosomal dominant typ och en autosomal recessiv typ. Inom den autosomala dominant polycystic kidney disease (ADPKD) har forskare identifierat flertalet olika mutationer i två gener med koppling till PKD (Torres *et al.*, 2007). Vid den autosomala recessiva polycystic kidney disease (ARPKD) har forskare identifierat mutationer i en gen som anses ligga bakom sjukdomen (Bergmann *et al.*, 2005). PKD förekommer över hela världen inom alla etniska grupper (Torres *et al.*, 2007; Bergmann *et al.*, 2004).

Mutation vid ADPKD

Det har beskrivits mutationer i två olika gener vilka kan orsaka ADPKD, mutation i *PKD1* eller i *PKD2*. Mutationer i *PKD1* ligger bakom 85% av fallen och *PKD2* anses ligga bakom

resterande 15% (Xu *et al.*, 2018). Både *PKD1* och *PKD2* kodar för olika polycystiner, vilket är proteiner. När de är defekta påverkar det den tubulära strukturen i njurarna under utvecklingsfasen vilket leder till cystbildning. *PKD1* är lokaliserad på kromosom 16 och består av 46 exoner och *PKD2* finns på kromosom 4 och innehåller 15 exoner (Xu *et al.*, 2018). Många olika mutationer har identifierats, varav en stor del är sannolikt patogena och de finns samlade i ADPKD Mutation Database (u.å.). Enligt databasen är de vanligaste mutationerna deletion, nukleinsyrautbyte eller nonsensmutationer som leder till antingen bortfall av protein, förändrad läsram eller förändrad splicing.

I en studie (Xu *et al.*, 2018) av en familj där ADPKD förekom fann man en insertion av nukleotider i en splice-siteregion i *PKD1*. Det leder troligen till en ny läsram under translationen av genen eftersom intronet inte tas bort som det ska. Eftersom proteinet har blivit förkortat har det uppstått ett stoppkodon någonstans i den nya läsramen (Xu *et al.*, 2018). Samma mutation återfanns hos de tre drabbade i familjen men inte hos fyra icke drabbade släktingar. De ledde till slutsatsen att i just det här fallet blev utbytet av C>G orsaken till det förtidiga stoppkodonet och det som lett till cystbildning (Xu *et al.*, 2018). I en annan studie från Tunisien (Abdelwahed *et al.*, 2018) sekvenserades *PKD1* och *PKD2* hos 18 personer som diagnostiserats med PKD genom ultraljud av njurar och förekomst av extrarenala manifestationer, för att leta efter mutationer. Inga mutationer hittades i *PKD2* men i *PKD1* hittades fem olika mutationer, varav tre hade ej beskrivits tidigare. De nyupptäckta mutationerna var: ett nukleotid utbyte i splice-siteregionen där tymin bytts ut mot cytosin, vilket hittades hos fyra patienter från två obesläktade familjer; ett annat nukleotidutbyte i en splice-siteregion där guanin bytts ut mot adenin, vilket hittades hos fyra andra patienter i två obesläktade familjer; medan den tredje mutationen var en missensmutation i exon 7, där adenin hade bytts ut mot tymin. Bioinformatiska metoder användes för att ta reda på vad mutationerna skulle kunna orsaka och resultatet blev att de har effekt på splicing, påverka pre-mRNA och proteinets stabilitet (Abdelwahed *et al.*, 2018).

Mutation i *PKD2* är mycket mer ovanligt än *PKD1* (Xu *et al.*, 2018). I en fallstudie av Iglesias *et al.* (2000) beskrivs en mutation i *PKD2* som har hittats hos en argentinsk familj med PKD. DNA från de drabbade sekvenserades och jämfördes mot friska släktingar och man hittade en tymidin-insertion på position 2436 i *PKD2*, vilket orsakade ett stoppkodon. Det leder till att ett trunkerat protein bildas, vilket saknar den interagerande delen med polycystin-1 (Iglesias *et al.*, 2000).

Polycystin-1 och -2

Polycystin-1 (PC-1) och polycystin-2 (PC-2) kodas av *PKD1* respektive *PKD2*, vilka är membranproteiner som tillsammans bildar ett funktionellt komplex (Torres *et al.*, 2007). PC-1 tros ha en reglerande funktion vid adhesion och differentiering och PC-2 fungerar som en jonkanal. Komplexet av de två har troligen även en sensorisk roll, genom att detektera flödesförändringar (Torres *et al.*, 2007). De högsta nivåerna av PC-1 uttrycks i epitelceller under njurutvecklingen och hos vuxna återfinns de enbart i låga nivåer (Chapin & Caplan, 2010). PC-2 har troligen även en funktion i mitosen. En mutation i *PKD2* skulle kunna orsaka att proteinet inte kan interagera med andra komponenter på ett normalt sätt. Det skulle påverka tillväxt av epitel och differentiering, vilket kan leda till cystbildning (Rundle *et al.*, 2004).

Sjukdomsbild vid ADPKD

I njurarna ses multipla cystor vilka orsakar förstoring av njuren och lesioner kan även ses i andra vävnader, till exempel lever, pankreas, hjärna och hjärta (Stawicki & Lombardo, 2008). Tidigt i sjukdomen dilateras tubuli och fylls med filtrat från glomeruli och slutligen separeras tubuli från nefronet vilket leder till cystbildning. Blödningar kan uppstå vilket ger symtomet hematuri. Interstitiell inflammation och fibros gör att sjukdomen gradvis förvärras och i ungefär 40% av fallen uppkommer kronisk njursvikt vid 60 års ålder (Stawicki & Lombardo, 2008). Renala manifestationer är njurinsufficiens eller njursvikt, hypertension och smärta. Vid den här formen förekommer också cystor i lever, pankreas och araknoidea. Andra extrarenala lesioner är intrakraniala aneurysm, prolaps av mitralisklaffen och bråck i bukväggen. Kliniska symtom på ADPKD är hypertension, trötthet, smärta, hematuri, proteinuri och även urinvägsinfektioner kan förekomma (Stawicki & Lombardo, 2008). Diagnos bygger på en kombination av klinisk historik, familjehistorik, bilddiagnostik och kliniska fynd. Symtom uppkommer tidigare hos patienter med mutation i *PKD1* än i *PKD2* (Stawicki & Lombardo, 2008). I en studie av Abdelwahed *et al.* (2018) undersöktes 18 personer med ADPKD, vilka uppvisade symtomen: hypertension, hematuri, aortaaneurysm, anemi, cystor i lever, pankreas eller ovarier, smärta, urinvägsinfektion och bråck. Varje person hade ett eller flera symtom och många hade även fått diagnosen kronisk njursvikt (Abdelwahed *et al.*, 2018). Vid 75 års ålder behöver mellan 50–75% av individer med ADPKD dialys eller transplantation för att överleva (Stawicki & Lombardo, 2008). Det finns inget botemedel utan behandling går ut på att förbättra symtom och ge understödande behandling (Stawicki & Lombardo, 2008).

Mutation vid ARPKD

Mutationer bakom ARPKD har identifierats i *PKHD1* som sitter på kromosom 6 i lokus 12 (Bergmann *et al.*, 2005). *PKHD1* är en av de största generna som upptäckts hittills och den består av minst 86 exoner, då alternativ splicing kan skapa flera olika transskript. Den längsta öppna läsramen kodar för proteinet fibrocystin, vilket består av 4047 aminosyror. Fibrocystin ingår i en ny grupp av proteiner, som strukturellt liknar proteiner involverade i reglering av cellproliferation och cellkontakter. Fibrocystin uttrycks framför allt i njurarna men också i levern och pankreas, dock i lägre nivåer (Al-Bhalal & Akhtar, 2008). Proteinets tros ha en funktion i cellsignaleringen eftersom dess intracellulära del har flera potentiella fosforyleringsställen. Om proteinet är defekt kan det leda till cystformation i njurar och andra organ (Al-Bhalal & Akhtar, 2008).

De mutationer som hittats beror antingen på missensmutationer vilka inte förekommer bland kontrollpopulationen eller så leder mutationen troligen till trunkering av proteinet. Bergmann *et al.* (2004) kom i sin studie fram till att den vanligaste mutationen bakom ARPKD var en missensemutation i exon 3 i *PKHD1*, vilket resulterade i kvävebasutbyte från cytosin till tymin. Denna mutation sågs hos ett stort antal obesläktade individer med olika ursprung. Totalt har mer än 100 olika mutationer identifierats ligga bakom ARPKD och de är ofta familjespecifika (Bergmann *et al.*, 2004).

Sjukdomsbild vid ARPKD

Sjukdomen karakteriseras av bilaterala cystor i njurarna och kongenital fibros i levern (Adeva *et al.*, 2006). De flesta fallen upptäcks hos foster sent i graviditeten eller neonatalt och

dödligheten är hög under de första levnadsåren. De individer som överlever har ett brett spektrum av kliniska symtom och varierande livslängd (Bergmann *et al.*, 2005). Möjligheten till njurtransplantationer har gjort att överlevanden vid ARPKD har ökat, men livslängden är ändå förkortad (Bergmann *et al.*, 2005).

I en studie av Bergmann *et al.* (2005), med syftet att följa ARPKD-patienter under längre tid för att se konsekvenserna, följdes 186 patienter varav 164 stycken överlevde neonatalperioden. Man såg att individer som hade två mutationer vilket ledde till förkortat protein utvecklade mer allvarlig sjukdom vilket ledde till tidig död. Delvis förbättrad prognos såg hos patienter med missensemutationer i genen, där symtomen kunde vara mildare och överlevnadsgraden var högre, även om undantag förekom med mer allvarlig utgång. Medelåldern när kronisk njursvikt utvecklades var fyra år (Bergmann *et al.*, 2005). Kliniska fynd var palperbara knölar i buken, hypertension, hepatosplenomegali, urinvägsinfektion och respiratorisk sjukdom i fallande ordning. I slutet av studien hade 38 personer antingen utvecklat njursvikt som de fick dialys för, genomgått transplantation eller dött till följd av njursvikt (Bergmann *et al.*, 2005). I en annan studie av Adeva *et al.* (2006) analyserades 133 fall av ARPKD och fallen delades in i olika grupper: en grupp som fått diagnosen som nyfödda, en grupp som blivit diagnostiserade mellan 1–20 års ålder och en tredje som fått diagnosen efter 20 års ålder. Där såg man att sjukdom hos nyfödda ofta associerades med förstörade njurar medan hos äldre individer var det vanligare med symtom på leversjukdom, till exempel hepatosplenomegali, blödningar från esofagusvaricer (utvidgningar av blodkärl i esofagus) och kolangit. Under uppföljningstiden utvecklade 22 patienter njurinsufficiens och åtta personer drabbades av kronisk njursvikt vilket krävde dialys eller transplantation, varav de flesta kom från nyfödd-gruppen. Leversjukdom förekom hos alla grupper men var mer vanligt hos de som fått diagnosen som äldre. Totalt avled 12 personer varav sex under neonatalperioden, medan 86% av patienterna var fortfarande i livet vid 40 års ålder. Sannolikheten att vara vid liv utan symtom på kronisk njursvikt varierade mycket mellan grupperna, nyföddgruppen hade endast 36% chans medan de andra två grupperna hade 80% respektive 88% (Adeva *et al.*, 2006).

PKD hos katt

Hos katt har man hittat ett samband mellan PKD och en mutation i *PKDI* (Lyons *et al.*, 2004). Mutationen har främst hittats hos katter av rasen perser, men även hos en del andra raser. PKD hos katt har en autosomal dominant nedärvning och anses vara den mest framträdande genetiska sjukdomen inom arten (Lyons *et al.*, 2004).

Mutation vid ADPKD

Mutationen i *PKDI* har hittats i exon 29 på kromosom E3 i kattens genom (Lyons *et al.*, 2004). *PKDI* kodar även hos katt för transmembranproteinet PC-1. I genen har det skett en nonsensmutation (Online Mendelian Inheritance in Animals, 2012) i form av transversion, vilket gjort att cytosin bytts ut mot adenin. Det har lett till att ett för tidigt stoppkodon bildas och resulterar i ett förkortat protein, hela 25% av C-terminalen förloras (Lyons *et al.*, 2004).

I en studie (Lyons *et al.*, 2004) togs DNA från 81 perser och perserrelaterade katter för att leta efter mutation i *PKDI*. Av de 81 katterna hade 48 katter diagnosen PKD och övriga 33 katter var friska. Resultatet visade att alla drabbade katter hade en mutation i *PKDI* vilket orsakade

ett för tidigt stoppkodon, medan ingen av de friska katterna uppvisade mutationen. I samma studie fann man att inga katter var homozygoter för den defekta genen, vilket ledde till slutsatsen att homozygoter troligtvis dör *in utero* medan heterozygoter utvecklar PKD (Lyons *et al.*, 2004).

Sjukdomsbild vid ADPKD

Det mest karakteristiska för PKD hos katt är cystor i njurarna (DiBartola, 2010). När cystorna växer trycker de på omkringliggande vävnad vilket leder till dysfunktion och renomegali, samt i sena stadier av sjukdomen kan njurarna få en oregelbunden form. Ibland ses även cystor i flera andra organ som exempelvis lever och pankreas (DiBartola, 2010).

PKD leder ofta till kronisk njursvikt eftersom cystorna ökar i storlek och antal med åldern (Lee *et al.*, 2010). Kliniska symtom liknar därför de som uppkommer vid kronisk njursjukdom (Segev, 2017) och det är till exempel polyuri, polydipsi, viktminskning, anorexi, kräkningar och letargi (Polzin, 2017). Symtom kan även ses från de extrarenala lesionerna, till exempel leverpåverkan eller kompression av gallgång (Watson, 2014). Ålder när symtom ses beror på sjukdomens progression, vilket varierar mellan individer beroende på antal och storlek på cystorna (Cooper & Pivalar, 2000). Symtom uppkommer ofta först vid 7–8 års ålder (DiBartola 2010). Unga katter är ofta asymtomatiska och då upptäcks ibland förstörade njurar och/eller oregelbunden form oavsiktligt vid andra undersökningar (DiBartola 2010). Enligt Cooper & Pivalar (2000) lever de flesta katter ett långt och bra liv medan ungefär en fjärdedel dör innan fem års ålder.

Cystor kan upptäckas genom ultraljud och det är den metoden som traditionellt har använts. Biller *et al.* (1996) visade i sin studie att cystor kunde upptäckas redan vid sju veckors ålder och att sensitiviteten för metoden ökar med åldern. De beskriver också att det är låg risk för uppkomst av cystor om de inte ses vid undersökning vid sex månaders ålder. Efter att mutationen i *PKDI* upptäcktes har det tagits fram gentest som kan användas inom diagnostiken (Grahm *et al.*, 2004).

Drabbade raser

Ett starkt genetiskt samband för PKD har hittats hos katter av rasen perser och andra raser som härstammar från perser eller korsningar där perser ingår (Lyons *et al.*, 2004). Globalt sett är 38% av alla perserkatter drabbade vilket enligt Lyons *et al.* (2004) motsvarar 6% av den totala kattpopulationen. Perser-relaterade raser är framförallt exotic och scottish fold men även himalayans, chinchilla, siames, ragdoll och burmilla har kopplingar till perser. PKD har i studier setts hos alla dessa raser utom himalayans och chinchilla (Lyons *et al.*, 2004; Barrs *et al.*, 2001).

En fallstudie beskriver att en chartreux som fick diagnosen PKD genom ultraljud, även bar på samma mutation som förekommer hos perser (Volta *et al.*, 2010). I en annan fallstudie beskrevs PKD hos en neva masquerade-katt där man även hittade samma mutation i *PKDI* (Jasik & Kulesza, 2014). Den katten visade även liknande symtom som nämnts tidigare. Cystor har även setts hos katter av rasen maine coon. Gendron *et al.* (2013) screenade ett antal maine coon genom ultraljud och gentest, men resultatet visade ingen förekomst av mutation i *PKDI* och det

sågs heller inget genetiskt samband mellan de drabbade katterna. Lee *et al.* (2010) fann även tre perser och perserrelaterade katter med njurcystor, men som saknade mutation i *PKDI*.

Genetiskt kan flertalet kattraser kopplas samman till några få ursprungsregioner. Lipinski *et al.* (2008) beskriver hur katter i olika delar av världen kan kopplas till samma ursprungsregioner. Analys av data visar att grunden till många av dagens raser kommer från slumpmässigt avlade katter från de specifika regionerna. Lipinski *et al.* (2008) förklarar även att selektionen inom aveln tidigare har baserats på fenotyp, såsom pälsfärg, teckning eller pälslängd. Studien visade också att perser är en av de äldsta raserna som använt för att avla fram nya raser.

PKD hos hund

Hos hund finns två olika typer av PKD beskrivet, vilka är förknippade med olika raser. Bullterrier drabbas av ADPKD, medan raserna west highland white terrier och cairnterrier drabbas av ARPKD (Cianciolo & Mohr, 2016). Mutationen bakom ADPKD hos bullterrier har identifierats men hittills har ingen mutation hittats med koppling till ARPKD hos hund (Cianciolo & Mohr, 2016). Studier har framförallt gjorts på ADPKD hos bullterrier medan endast lite forskning har publicerats inom ARPKD hos hund.

Mutation vid ADPKD

Bullterrier med ADPKD har en beskriven mutation i *PKDI* (Gharahkhani *et al.*, 2011). *PKDI* hos hund sitter på kromosom 6 och mutationen har skett i exon 29. Det är en missensmutation där kvävebasen guanin bytts ut mot adenin, vilket leder till en förändring av kodonet från GAG till AAG i nukleotid 9722. Resultatet blir ett aminosyrautbyte i proteinet, där negativt laddade glutaminsyra byts ut mot positivt laddade lysin (Gharahkhani *et al.*, 2011). I studien av Gharahkhani *et al.* (2011) sekvenserades DNA från två affekterade och två friska bullterrier, där man fann en mutation hos de affekterade hundarna i *PKDI* och de var båda heterozygota för mutationen. Efter upptäckten av mutationen genotypades 149 bullterrier, varav 47 hade diagnostiserats med PKD och övriga 102 hundar var friska. Resultatet konfirmerade de tidigare fynden, eftersom alla drabbade hundar bar på mutationen medan den inte förekom hos någon av de friska hundarna (Gharahkhani *et al.*, 2011). O'leary *et al.* (2006) genotypade 20 affekterade hundar och 16 friska hundar för att se om det fanns något samband mellan mutation i *PKD2* och sjukdoms hos bullterrier, men inget samband sågs.

Sjukdomsbild vid ADPKD

Vätskefyllda cystor i varierande storlek, från 1 mm till över 2,5 cm i diameter, lokaliserade både i märgen och barken är det mest karakteristiska sjukdomstecknet (O'leary *et al.*, 1999). Den gradvisa eller sena förstoringen av cystor gör att åldern när PKD upptäcks varierar. Det gör att individer som bara är mildt affekterade är svårare att upptäcka. Förstorade njurar är ett annat symptom, något som ibland upptäcks först vid obduktion. PKD rapporterades hos en grupp besläktade bullterriers för första gången 1994 och de diagnostiserades genom ultraljud eller obduktion (O'leary *et al.*, 1999). Samtliga hundar uppvisade bilaterala cystor och många hade tidigare uppvisat symptom som proteinuri, hematuri och pyuri (vita blodkroppar i urinen).

I O'leary *et al.* (1999) studie sågs det en koppling mellan pyelonefrit, renal fibros och cystor där de förekom samtidigt i hög utsträckning. Det skulle kunna betyda att PKD predisponerar

för sekundära bakteriella infektioner som även ger andra lesioner (O'leary *et al.*, 1999). En fallrapport (O'leary & Turner, 2004) beskriver en bullterrier tik som vid fem års ålder fick diagnosen PKD. Vid 10 års ålder hade hunden utvecklat kronisk njursvikt med symtom från flera andra organsystem och avlivades. Symtom som sågs var icke-regenerativ anemi, arytmier till följd av avvikande mitralisklaff, förhöjda värden av urea och kreatinin. Ägaren rapporterade även polydipsi, avmagring och slutligen anorexi strax innan den avlivades (O'leary & Turner, 2004).

Sjukdomsbild vid ARPKD

Typiskt vid ARPKD är cystor i både njurar och lever, samt att de uppkommer och orsakar problem tidigt i livet (Segev, 2017). ARPKD har beskrivits hos två besläktade kullar av rasen west highland white terrier (McAloose *et al.*, 1998). Hundarna uppvisade kliniska symtom och prover som togs visade på leversvikt vid fem veckors ålder. En 5,5 veckors tik avlivades på grund av tilltagande letargi och gravt utspänd buk, vid obduktion påvisades tydliga tecken på ARPKD med cystor i både lever och njurar. Vid sju veckors ålder uppvisade ytterligare tre valpar från samma kull liknande symtom med utspänd buk och samtliga valpar togs för undersökning. De affekterade valparna var då mindre än övriga kullsyskon och prover visade att de hade lymfocytopeni samt ökning av leverenzymmer (ALAT och ALP) och gallsyror, vilket är tecken på leversvikt. Via ultraljud konfirmerades diagnosen, där det sågs förstörade njurar och cystor i levern. Valparna föddes av kliniskt friska föräldrar och därför anses nedärvingen vara recessiv (McAloose *et al.*, 1998). McKenna & Carpenter (1980) beskriver i en fallstudie tre besläktade cairnterriervalpar som hade utspänd buk, vilket berodde på reno- och hepatomegali. Vid operation och obduktion hittades flera cystor utspridda i båda njurarna. Vid anskärning av levern hittades cystor även där, samt fibros som sträckte sig mellan portatriaderna och ARPKD konstaterades. Valparna var pigga och uppvisade inga andra kliniska symtom. Alla valpar var inte drabbade vilket troligen betyder att nedärvingen är recessiv (McKenna & Carpenter, 1980).

DISKUSSION

Katter med PKD har en nonsensmutation i *PKDI* med nukleinsyrautbyte, vilket lett till förlust av 25% av proteinet (Lyons *et al.*, 2004). ADPKD hos människa kan orsakas av många mutationer som antingen sitter i *PKDI* eller *PKD2*, där mutation i *PKDI* är vanligast (Xu *et al.*, 2018). Alla mutationer som hittills hittats hos människa finns samlade i ADPKD Mutation Database (u.å.). Enligt databasen kan de vanligaste mutationerna vara deletion, nukleinsyrautbyte eller nonsensmutationer som leder till antingen bortfall av protein, förändrad läsram eller förändrad splicing. Även bullterrier har en mutation i *PKDI*, som orsakar ADPKD. Det är en missensemutation som lett till ett förändrat protein, då en aminosyra bytts ut mot en annan på ett ställe i proteinet (Gharahkhani *et al.*, 2011). Eftersom det finns fler mutationer hos människa, så förekommer det sannolikt fler mutationer även hos hund och katt som ännu inte upptäckts. Den mutation som beskrivits hos perser har inte hittats hos människa, dock har man sett att liknande delar av proteinet har förlorats (Lyons *et al.*, 2004). Den liknande symtombilden talar också för att det är likartade delar av proteinet har förlorats. Sambandet mellan ADPKD och mutation i *PKD2* har hittills endast setts hos människa (Xu *et al.*, 2018). O'leary *et al.* (2006) hävdar att det inte finns något samband mellan mutation i *PKD2* och ADPKD hos hund, baserat på avsaknad av mutation när 36 hundar genotypades. För att säkert

kunna säga detta samband krävs fler studier, men med tanke på att mutation i *PKD2* är mer ovanligt hos människa, kan det även vara fallet hos hund. Om det då finns ett samband mellan ADPKD och mutation i *PKD2* hos hund kan det vara svårare att upptäcka på grund av en lägre frekvens. Att mutation i *PKD2* skulle ligga bakom PKD hos katt har inte publicerats i dagsläget.

Vid ARPKD hos människa har det identifierats mutationer i *PKHD1*, som kodar för proteinet fibrocystin. De mutationer som förekommer leder troligen till förlust av proteinet eller så beror de på missensemutationer som inte förekommer bland kontrollpopulationer (Bergmann *et al.*, 2004). Hos hund har ingen mutation bakom ARPKD identifierats (Cianciolo & Mohr, 2016). Genom att utgå från den mänskliga mutationen i *PKHD1* skulle man kunna testa den som kandidatgen för ARPKD hos hund, för att se om något samband finns. Det saknas publikationer om den här typen av nedärvningen hos katt.

Kliniska bilden vid ADPKD är till stor del lika mellan arterna. Hos samtliga arter är cystor i njurarna det mest karakteristiska, vilket orsakar renomegali (DiBartola, 2010; Stawicki & Lombardo, 2008; O'leary *et al.*, 1999). Hos människa och katt förekommer även cystor i lever och pankreas, vilket gör att man hos katt även sett symtom i form av leverpåverkan och gallgångsobstruktion på grund av tryck från cystor (Watson, 2014). Människor kan även utveckla cystor i hjärta och hjärna (Stawicki & Lombardo, 2008), något som inte rapporterats hos katt eller hund. Sjukdomen leder till kronisk njursvikt, vilket också är det som ger upphov till symtomen hos arterna. Hos katt ses polyuri, polydipsi, viktnedgång, anorexi, kräkningar och letargi (Polzin, 2017). Hos människa har symtomen hypertension, trötthet, smärta, hematuri, proteinuri, urinvägsinfektion, prolaps av mitralisklaff och intrakraniala aneurysm beskrivits (Stawicki & Lombardo, 2008). Hundar uppvisar proteinuri, hematuri, pyuri och man har även sett ett samband mellan renal fibros, pyelonefrit och ADPKD hos hund (O'leary *et al.*, 1999). Något som talar för att genetiken bakom sjukdomen är liknande är de överlappade symtom hos hund och människa. Man tror att ADPKD predisponerar för sekundära bakteriella infektioner, med tanke på urinvägsinfektion hos människa och pyelonefrit hos hund. O'leary & Turner (2004) rapporterar även om en tik med PKD med kronisk njursvikt, som uppvisade non-regenerativ anemi, arytmier till följd av onormal mitralisklaff, förhöjda urea- och kreatininvärden, polydipsi, avmagring och anorexi. Problem med mitralisklaffen har rapporterats hos både hund och människa men inga hjärtproblem har rapporterats hos katt i samband med PKD.

Cystor förekommer även hos djur och människor där man inte sett något samband mellan mutation i de kända generna. Det kan bero på att alla gener bakom sjukdomen inte har upptäckts än, något som även Lee *et al.* (2010) spekulerar om. Cystor kan även uppkomma av andra orsaker, till exempel obstruktion i njurarna (Cianciolo & Mohr, 2016). Om det rör sig om flertal cystor, liknande klinisk bild och familjehistoria kan man misstänka att det rör sig om någon form av PKD.

Ålder när symtom uppkommer är även lika mellan arterna, debuten är oftast i medelåldern till övre medelåldern. Hos katter ses symtom vid 7–8 års ålder (DiBartola, 2010). Enligt Stawicki & Lombardo (2008) har 40% av de drabbade människorna utvecklat njursvikt vid 60 års ålder och vid 75 års ålder behöver mellan 50–70% av personerna dialys eller transplantation för att överleva. Hos hund varierar åldern när symtom upptäcks, vilket beror på sjukdomens

progression (O'leary *et al.*, 1999). En fallstudie beskriver njursvikt hos en 10-årig tik med PKD, där symtom sågs redan vid sju års ålder (O'leary & Turner, 2004). Yngre katter är ofta symtomlösa eftersom njurarna kan kompensera för funktionsförlusten som cystorna orsakar (DiBartola, 2010). Sammanfattningsvis är sjukdomsförloppen liknande och symtom ses först senare i livet. Människa utvecklar fler allvarliga symtom, till exempel intrakraniala aneurysm (Stawicki & Lombardo, 2008), vilket inte har beskrivits i litteraturen hos hund eller katt.

ARPKD hos människa har en viss dödlighet under neonatalperioden (Bergmann *et al.*, 2005) vilket även stämmer överens med bilden hos hund (McAloose *et al.*, 1998). Vid några veckors ålder ses symtom som letargi och kraftigt utspänd buk hos hund, vilket leder till avlivning (McAloose *et al.*, 1998). Framträdande för båda arterna är cystor i njurar och lever. Hos människor som överlever neonatalperioden är överlevanden ganska hög (Bergmann *et al.*, 2005) men några liknande studier verkar inte ha publicerats för hund. En skillnad är att valpar tidigt uppvisar symtom på leversvikt (McAloose *et al.*, 1998) medan leversymtom hos människa främst ses hos äldre individer (Adeva *et al.*, 2006). Hos människa har man sett att personer med två mutationer vilket lett till förkortade protein yttrade sig i ARPKD med allvarligare symtom och högre dödlighet under de första levnadsåren. Individer med missensmutationer hade i flera fall mildare symtom och högre överlevnadsgrad (Bergmann *et al.*, 2005) Hos hund har man sett att de flesta valpar uppvisar utspänd buk och att vissa var letargiska medan andra var pigga (McAloose *et al.*, 1998). Den varierande sjukdomsbilden hos hund skulle kunna förklaras av att olika mutationstyper ligger bakom ARPKD, såsom fallet är vid den humana formen av ARPKD (Bergmann *et al.*, 2005). Eftersom ingen gen hittills har identifierats bakom ARPKD hos hund är det inget som kan sägas med säkerhet, utan fler studier krävs.

Hos hund och katt är det framförallt specifika raser som drabbas. Mutationen förekommer hos perser och andra raser där perser korsats in eller hos blandraskatter. Enligt Volta *et al.* (2010) har chartreux kopplingar till perser och mutationen har troligen kommit till den rasen vid inkorsning med perser. Neva masquerades ursprung är inte helt klarlagt, det finns olika teorier med koppling till perserkatter (Jasik & Kulesza, 2014). En viktig aspekt när det kommer till kattraser är att många har ett gemensamt ursprung och liknar varandra genetiskt (Lipinski *et al.*, 2008). Det skulle kunna betyda att sjukdomar kan uppkomma på grund av slumpmässig selektion och inte att en sjuk ras har korsats in. Hos hund är det bullterrier som drabbas av ADPKD och west highland white terrier och cairnterrier som drabbas av ARPKD (Cianciolo & Mohr, 2016). Båda raserna är närbesläktade och mutationen kan ha funnit i populationen redan innan uppdelningen av raserna skedde. Eftersom PKD är så pass vanlig inom dessa raser, är gentest innan avel bra att införa och det är viktigt att tänka på att sjukdomen även kan uppkomma hos blandraser.

Slutsatsen är att de olika formerna av PKD är till stor del mycket lika mellan arterna, även om det förekommer vissa rasskillnader inom djurslagen. Regionerna där generna återfinns är högt konserverade bland däggdjur (Gharahkhani *et al.*, 2011), vilket betyder att de bör vara liknande hos katt, hund och människa. Generaliserar man kan det teoretiskt vara bättre att drabbas av den dominant formen än den recessiva, eftersom symtomen verkar vara mer allvarliga vid ARPKD, även om det i teorin är större risk att drabbas av ADPKD om sjukdomen redan finns

i släkten. Detta gäller för samtliga arter. Genom att utnyttja information från andra arter skulle man kunna ta fram flera kandidatgener som kan undersökas för mutationer i respektive djurslag. Djurslagen bör även kunna användas som modeller för PKD i studier. För människa är det mest relevant att hitta ett botemedel medan hos djur bör ansvarsfull avel och gentest för drabbade raser leda till att frekvensen av sjukdomen minskar. På sikt kan PKD hos djuren troligen avlas bort om man följer liknande riktlinjer.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Abdelwahed, M., Hilbert, P., Ahmed, A., Mahfoudh, H., Bouomrani, S., Dey, M., Hachicha, J., Kamoun, H., Keskes-Ammar, L. & Belguith, N. (2018). Mutational analysis in patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD): Identification of five mutations in the PKD1 gene. *Gene*: 671, 28–35.
- Adeva, M., El-Youssef, M., Rossetti, S., Kamath, P.S., Kubly, V., Consugar, M.B., Milliner, D.M., King, B.F., Torres, V.E. & Harris, P.C. (2006). Clinical and molecular characterization defines a broadened spectrum of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Medicine*: 85, 1–21.
- Al-Bhalal, L. & Akhtar, M. (2008). Molecular Basis of Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease (ARPKD). *Advances in Anatomic Pathology*: 15, 54–58.
- Barrs, V.R., Gunew, M., Foster, S.F., Beatty, J.A. & Malik, R. (2001). Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in Persian cats and related-breeds in Sydney and Brisbane. *Australian Veterinary Journal*: 79, 257–259.
- Bergmann, C., Senderek, J., Küpper, F., Schneider, F., Dornia, C., Windelen, E., Eggermann, T., Rudnik-Schöneborn, S., Kirfel, J., Furu, L., Onuchic, L.F., Rossetti, S., Harris, P.C., Somlo, S., Guay-Woodford, L., Germino, G.G., Moser, M., Büttner, R. & Zerres, K. (2004). *PKHD1* mutations in autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Human Mutation*: 23, 453–463.
- Bergmann, C., Senderek, J., Windelen, E., Küpper, F., Middeldorf, I., Schneider, F., Dornia, C., Rudnik-Schöneborn, S., Konrad, M., Schmitt, C.P., Seeman, T., Neuhaus, T.J., Vester, U., Kirfel, J., Büttner, R. & Zerres, K. (2005). Clinical consequences of *PKHD1* mutations in 164 patients with autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Kidney International*: 67, 829–848.
- Biller, D.S., DiBartola, S.P., Eaton, K.A., Pflueger, S., Wellman, M.L. & Radin, M.J. (1996). Inheritance of polycystic kidney disease in Persian cats. *Journal of Heredity*: 87, 1–5.
- Chapin, H.C. & Caplan, M.J. (2010). The cell biology of polycystic kidney disease. *Journal of Cell Biology*: 191, 701–710.
- Chapman, A.B., Devuyst, O., Eckardt, K.-U., Gansevoort, R.T., Harris, T., Horie, S., Kasiske, B.L., Odland, D., Pei, Y.P., Perrone, R.D., Pirson, Y., Schrier, R.W., Torra, R., Torres, V.E., Watnick, T. & Wheeler, D.C. (2015). Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD): Executive Summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*: 88, 17–27.
- Cianciolo, R.E. & Mohr, F.C. (2016). Urinary System. I: Maxie, M.G. *Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals*. Volym 2. 6:e uppl. Missouri: Elsevier, 376-464.
- Cooper, K.C. & Pivalar, P. (2000) Autosomal dominant polycystic kidney disease in Persian cats. *Feline Practice*: 28, 20-21.
- DiBartola, S.P. (2010). Polycystic kidney disease in Diseases of the feline kidney. *Proceedings of Central Veterinary Conference*. San Diego: Nov 1, 2010.
- Gendron, K., Owczarek-Lipska, M., Lang, J. & Leeb, T. (2013). Maine Coon renal screening: ultrasonographical characterisation and preliminary genetic analysis for common genes in cats with renal cysts. *Journal of Feline Medicine and Surgery*: 15, 1079–1085.
- Gharahkhani, P., O'Leary, C.A., Kyaw-Tanner, M., Sturm, R.A. & Duffy, D.L. (2011). A Non-Synonymous Mutation in the Canine Pkd1 Gene Is Associated with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in Bull Terriers. *PLOS ONE* 6(7):e22455.
- Gordon, J. M. & Kutzler, M. A. (2010). The urinary system. I: Peterson, M. E. & Kutzler, M. (red), *Small animal pediatrics: the first 12 months of life*. Missouri: Elsevier, 391-404.

- Grahn, R.A., Biller, D.S., Young, A.E., Roe, B.A., Qin, B. & Lyons, L.A. (2004). Genetic testing for feline polycystic kidney disease. *Animal Genetics*: 35, 503–504.
- Iglesias, D.M., Telleria, D., Viribay, M., Herrera, M., Bernath, V.A., Kornblihtt, A.R., Martin, R.S. & Millán, J.L.S. (2000). A novel frameshift mutation (2436insT) produces an immediate stop codon in the autosomal dominant polycystic kidney disease 2 (*PKD2*) gene. *Nephrology Dialysis Transplantation*: 15, 477–480.
- Jasik, A. & Kulesza, M. (2014). Polycystic kidney disease in a Neva Masquerade cat. *Journal of Small Animal Practice*: 55, 387.
- Kruger, J. M., Osborne, C. A., Lulich, J. P., Polzin, D. P. & Fitzgerald, S. D. (2001). The urinary system I: Hoskins, J. D. (red.) *Veterinary pediatrics: dogs and cats from birth to six months*. 3:e uppl. Philadelphia: Saunders, 371–401.
- Lee, Y.-J., Chen, H.-Y., Hsu, W.-L., Ou, C.-M. & Wong, M.-L. (2010). Diagnosis of feline polycystic kidney disease by a combination of ultrasonographic examination and *PKD1* gene analysis. *Veterinary Record*: 167, 614–618.
- Lipinski, M.J., Froenicke, L., Baysac, K.C., Billings, N.C., Leutenegger, C.M., Levy, A.M., Longeri, M., Niini, T., Ozpinar, H., Slater, M.R., Pedersen, N.C. & Lyons, L.A. (2008). The ascent of cat breeds: Genetic evaluations of breeds and worldwide random-bred populations. *Genomics*: 91, 12–21.
- Lyons, L.A., Biller, D.S., Erdman, C.A., Lipinski, M.J., Young, A.E., Roe, B.A., Qin, B. & Grahn, R.A. (2004). Feline polycystic kidney disease mutation identified in *PKD1*. *Journal of the American Society of Nephrology*: 15, 2548–2555.
- McAloose, D., Casal, M., Patterson, D.F. & Dambach, D.M. (1998). Polycystic kidney and liver disease in two related West Highland White Terrier litters. *Veterinary Pathology*: 35, 77–81.
- McKenna, S.C. & Carpenter, J.L. (1980). Polycystic Disease of the Kidney and Liver in the Cairn Terrier. *Veterinary Pathology*: 17, 436–442.
- O’Leary, C.A., Duffy, D., Biros, I., Corley, S. & Seddon, J.M. (2006). Linkage analysis excludes the involvement of the canine *PKD2* homologue in bull terrier polycystic kidney disease. *Animal Genetics*: 37, 527–528.
- O’leary, C., Mackay, B., Malik, R., Edmondston, J., Robinson, W. & Huxtable, C. (1999). Polycystic kidney disease in Bull Terriers: an autosomal dominant inherited disorder. *Australian Veterinary Journal*: 77, 361–366.
- O’Leary, C.A. & Turner, S., (2004). Chronic renal failure in an English bull terrier with polycystic kidney disease. *Journal of Small Animal Practice*: 45, 563–567.
- Online Mendelian Inheritance in Animals (2012-10-17). *Polycystic kidney disease in Felis catus*. <https://omia.org/OMIA000807/9685/> [2019-02-27]
- ADPKD Mutation Database. (u.å.) <http://pkdb.pkdcure.org> [2019-03-01]
- Polzin, D.J. (2017). Chronic Kidney Disease. I: Ettinger, S.J., Feldman, E.C. & Côté, E. (red), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 8:e uppl. Missouri: Elsevier, 4693-4734.
- Rundle, D.R., Gorbsky, G. & Tsiokas, L. (2004). *PKD2* Interacts and Co-localizes with mDia1 to Mitotic Spindles of Dividing Cells ROLE OF mDia1 IN *PKD2* LOCALIZATION TO MITOTIC SPINDLES. *Journal of Biological Chemistry*: 279, 29728–29739.
- Segev, G. (2017). Familial and Congenital Renal Diseases of Cats and Dogs. I: Ettinger, S.J., Feldman, E.C. & Côté, E. (red), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 8:e uppl. Missouri: Elsevier, 4784-4792.
- Stawicki, S.P. & Lombardo, G. (2008). Polycystic kidney disease. *OPUS 12 Scientist*: 2. 17-20.
- Torres, V.E., Harris, P.C. & Pirson, Y. (2007). Autosomal dominant polycystic kidney disease. *The Lancet* 369: 1287–1301.

- Volta, A., Manfredi, S., Gnudi, G., Gelati, A. & Bertoni, G. (2010). Polycystic kidney disease in a Chartreux cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*: 12, 138–140.
- Watson, P.J. (2014). Hepatobiliary and exocrine pancreatic disorders. I: Nelson, R.W. & Couto, G.C. (red), *Small Animal Internal Medicine*. 6:e uppl. Missouri: Elsevier, 501-628.
- Xu, P., Huang, S., Li, J., Zou, Y., Gao, M., Kang, R., Yan, J., Gao, X. & Gao, Y. (2018). A novel splicing mutation in the *PKD1* gene causes autosomal dominant polycystic kidney disease in a Chinese family: a case report. *BMC Medical Genetics* 2018 19:e198.