



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap
Institutionen för kliniska vetenskaper

Progressiv retinal atrofi hos hund

Nina Johansson

*Uppsala
2016*

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2016:35

Progressiv retinal atrofi hos hund

Progressive retinal atrophy in the dog

Nina Johansson

Handledare: Björn Ekesten, institutionen för kliniska vetenskaper

Examinator: Eva Tydén, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: grund nivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2016

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serie: 2016:35

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

Nyckelord: progressiv, retinal, atrofi, hund

Key words: progressive, retinal, atrophy, dog

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för kliniska vetenskaper

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt.....	3
Vad är PRA?	3
<i>Hur påverkas synen vid PRA?</i>	4
Diagnostik vid PRA.....	4
<i>Klinisk undersökning</i>	4
<i>Oftalmoskopi</i>	4
<i>Elektroretinografi (ERG)</i>	5
<i>DNA-test</i>	5
Exempel på olika former av PRA	7
<i>Stav-tappdysplasi (rcd)</i>	7
<i>Progressiv stav-tapp degeneration (prcd)</i>	8
<i>X-kromosombunden PRA</i>	8
<i>Dominant PRA</i>	8
Heterogenitet inom retinala degenerationer.....	9
Diskussion.....	9
Litteraturförteckning	11

SAMMANFATTNING

Det finns många hundraser idag som kan drabbas av progressiv retinal atrofi (PRA), en form av ärftlig näthinne-degeneration. PRA drabbar alltid båda ögonen. I de flesta fall drabbas stavarna först vilket gör hunden blind i mörker. Detta följs av att tapparna drabbas och hunden kommer så småningom inte kunna se alls, men det finns undantag.

PRA diagnostiseras främst med oftalmoskopi, elektroretinografi (ERG) och DNA-tester. Vid oftalmoskopi ses hur ögonbotten förändras med grådaskig- eller kornighet, hyperreflektion och förtvining av kärnbädden. ERG kan användas för att testa näthinns funktion genom att mäta den elektriska aktiviteten vid ljusstimulering och DNA-tester används för att söka efter kända mutationer. Det finns även andra undersökningsmetoder som kan användas för att detektera PRA, men oftast är dessa inte tillräckliga var och en för sig för att ställa diagnos och resultat från enstaka undersökningar kan även vara vilseledande.

Från att PRA klassades som en och samma sjukdom är det nu känt att PRA är ett samlingsnamn för en stor grupp ärftliga näthinnesjukdomar hos hund. Det finns flera bevis för detta och det som ger allra tydligaste besked är molekylärgenetiken i och med att olika mutationer har kunna identifieras och knytas till olika former av PRA. Tack vare kunskapen att det finns flera former av PRA blir nu helhetsbilden lättare att förstå. PRA delades ofta in i en tidig och sen form, som vi idag vet beror på olika typer av mutationer. I den tidiga formen ses kliniska tecken redan efter några veckors ålder och hunden blir oftast blind under de första levnadsåren. Den sena formen ger symtom flera år in i hundens liv och här brukar progressionen inte gå lika snabbt som i den tidiga formen. Exempel på tidig form av PRA är rcd1, rcd2, rcd3, medan progressiv stav-tapp degeneration (prcd) brukar klassas som en sen form.

DNA-tester har gjort det betydligt smidigare att testa för kända mutationer av PRA. Med hjälp av DNA-tester kan hundar i ung ålder undersökas för att se om de bär på en känd mutation innan de väljs ut för avel eller tränas för särskilda ändamål som kräver normal syn. Den ökade kunskapen om PRA har även gjort det klart att bara DNA-tester inte är tillräckliga för att ställa diagnos då en hund har en form där mutation ännu inte är känd. I och med att fler mutationer upptäcks i hundraser där det redan finns en känd mutation står det klart att nya mutationer kan uppstå överallt. Därför måste DNA-tester kombineras med kliniska undersökningar för att både nya och gamla former av PRA ska kunna upptäckas.

SUMMARY

Today, there are many different breeds of dogs that can be affected by progressive retinal atrophy (PRA), a form of inherited retinal degeneration. PRA always affect both eyes. In most cases, rod vision is affected initially, causing night blindness in the dog. This is followed by a progressive loss of cone photoreceptors and the dog will eventually become blind, but there are exceptions.

PRA's are foremost diagnosed by ophthalmoscopy, electroretinography (ERG) and DNA-tests. Fundus changes with dull or granular appearance, hyper-reflectivity and attenuation of the retinal vasculature can be seen in the ophthalmoscopically. ERGs measure the electrical activity in the retina in response to light stimulation. Testing for known mutations in dogs is done by DNA-tests. There are also other methods that can be used to detect PRA, but they are often insufficient, at least one by one, for diagnosis and results from one test alone can be misleading.

From classifying PRA as a single disease, PRA is today known to be an umbrella term for a group of inherited retinal degenerations in dogs. There are several evidence proving this and the most obvious one is that several different gene mutations that underlie the disease have been identified and linked to different forms of PRA. The knowledge that there could be different forms of PRA makes the overall picture a lot easier to understand. The PRA's were often subdivided into early- and late-onset forms that we now know have different genetic backgrounds. In the early-onset forms, clinical signs could be seen already at some weeks of age and the dog became blind during the first years of life. In the late-onset forms, clinical signs were observed later in life and the progression was usually slower than in the early-onset forms. Examples of PRA with early-onset are rcd1, rcd2, rcd3, whereas the progressive rod-cone degeneration (prcd) is classified as a late-onset form.

DNA-tests made it a lot easier to test for known mutations causing certain forms of PRA. Dogs of young age can be tested for known mutations long before they are used for breeding or selected for activities that require normal vision. The increased knowledge about PRA has also shown that a DNA-test for a specific mutation is not enough to establish a diagnosis in dogs carrying a previously unknown mutation. Because new mutations are found in breeds that already have been diagnosed with another mutation causing PRA, it is clear that additional mutations can arise everywhere. That is why DNA-testing has to be combined with clinical examinations to ensure that both new and old forms of PRA are detected.

INLEDNING

Progressive retinal atrofi (PRA) förekommer i många hundraser och drabbar båda ögonen. I vissa fall kan tecken uppstå i tidig ålder, i andra raser visar det sig inte förrän senare i livet (Downs *et al.*, 2013). Ägaren kan upptäcka PRA på sin hund genom att hunden börjar se dåligt, oftast i dämpad belysning, och har mer dilaterade pupiller än vanligt. Med tiden tilltar synproblemen. Ibland uppmärksammas att hunden får en ökad reflektion i pupillen, så kallad 'eye shine', som ägaren kan se. Sekundär, grå starrbildning förekommer hos äldre hundar med PRA och detta kan felaktigt antas vara grundproblemet av ägaren.

Denna litteraturstudie riktar in sig på att beskriva vad PRA är och om PRA är samma sjukdom hos alla hundar. Många studier har gjorts och forskning pågår för att försöka begränsa antalet hundar som drabbas inom många raser.

MATERIAL OCH METODER

Vid litteratursökningen användes databaserna Pubmed, Web of Science och Primo. Sökord som har används var framförallt (Progressive retinal atrophy) AND (dog OR canine). Referenslistor från vetenskapliga artiklar och översiktsartiklar har också används för att finna fler referenser.

LITTERATURÖVERSIKT

Vad är PRA?

Progressiv retinal atrofi är en grupp ärftliga näthinnesjukdomar hos hund. De börjar primärt i fotoreceptorerna, ger liknande kliniska tecken och leder till slut till blindhet. Förr sågs till exempel autosomalt recessivt nedärvd PRA ofta som en enda sjukdom som förekom i ett antal olika hundraser (Petersen-Jones, 1998).

PRA delades också ofta in i en tidig och sen form. Tidiga PRA-former konstaterades bero på onormal näthinneutveckling eller progressiv degeneration som startade samtidigt eller strax efter retinogenesen. Sjukdomen progredierade snabb och slutstadiet av den retinala degenerationen nåddes redan hos unga hundar. Sena PRA-former karakteriserades av patologiska förändringar som uppkom efter en till synes normal utveckling av näthinnan. Dessa orsakades ofta av defekter i enzymssystem som påverkar fotoreceptorernas funktion. Progressionen av sena former av PRA gick också betydligt saktare än vid de tidiga formerna och kliniska symtom blir därför inte uppenbara förrän senare i livet. Idag är det känt att debutålder och grad av utveckling beror på den underliggande mutationen (Miyadera, 2014).

Hur påverkas synen vid PRA?

I majoriteten av formerna drabbas stavarna först och hunden får först synproblem i dämpad belysning. Sedan drabbas även tapparna och hunden får svårt att se i dagsljus. Till slut blir den helt blind (Svensson *et al.*, 2015).

I de mer än 100 raser som har någon slags nedärvd näthinnegeneration så har bara ett fåtal rapporterats ha primära effekter i tapparna, med eller utan sekundära förändringar i stavarna. Tappdegeneration har bland annat visat sig hos alaskan malamute redan från 8-12 veckors ålder. Hundarna har då blivit ljusskygga och blinda i dagsljus. Detta sker efter att näthinnan mognat och med hjälp av elektroretinografi (ERG) kan tapparna studeras när de förlorar sin funktion medan stavarna förblir normala. En form av tapp-stavdegeneration förekommer hos strävårig tax. Hos dessa kan en tidigt nedsatt funktion hos tapparna ses, men sjukdomen fortskrider långsamt. Hundarna kommer så småningom även få en nedsatt funktion i stavarna och på så vis även få det svårt att se i dämpat ljus (Ropstad *et al.*, 2007).

Diagnostik vid PRA

Klinisk undersökning

I den kliniska undersökningen ingår bland annat bedömning av pupillreflexer, optisk blinkreflex, bedömning av hotrespons med en gest mot ögat som inte ska nudda eller orsaka luftströmmar, enkelt syntest för att se om hunden kan se fallande bomullsbollar i dagsljus och dämpat ljus och undersökning med oftalmoskop för att se förändringar i fundus. Det intraokulära trycket kan även mätas för att utesluta tryckstegring (vid glaukom) som orsak till näthinnegeneration. För att ställa diagnosen PRA behövs egentligen bara oftalmoskopiska fynd och resultaten från ERG (Jeong *et al.*, 2013).

Tidig diagnos brukar ställas på grund av kärnbäddsförtunningen och förändrad återreflektion från tapetum som kan ses vid oftalmoskopi. Sekundära förändringar som ses inkluderar onormala pupillreflexer. Pupillerna förblir mer dilaterade än vad som förväntas vid en viss ljusintensitet och pupillernas svar på starkt ljus fördröjs (Petersen-Jones, 1998).

Oftalmoskopi

Förändringarna i fundus (ögonbotten) är bilaterala och symmetriska. I tidigt stadium ses en framträdande kornighet/grumlighet i den perifera delen av tapetala fundus. Därefter följer en tilltagande tapetal hyperreflektion och förtvining av det retinala kärlsystemet. Det är när näthinnan börjar degenerera och förlora sin tjocklek som det kan ses en ökad reflektion från tapetum lucidum och som med tiden kommer utvecklas till en hyperreflektion (Downs *et al.*, 2014; Petersen-Jones, 2005). Samtidigt som näthinnan dör och behöver mindre närings- och syreförsörjning kommer de retinala blodkärlen att förtunnas. Först kommer de små arteriellerna att bli svåra att se, och medan sjukdomen fortskrider kommer även venerna att bli allt tunnare (Petersen-Jones, 1998). Det är viktigt att komma ihåg att det finns en normal variation i den

normala kärlbädden i retina hos olika hundraser. Små hundraser har generellt mindre utbredning av kärl i näthinnan än större hundraser (Petersen-Jones, 2005). Pigmentförändringar i icke-tapetala fundus och atrofi av papillen (synnervshuvudet) är andra symtom i ett senare stadium (Downs *et al.*, 2014; Jeong *et al.*, 2013; Petersen-Jones, 1998).

Elektroretinografi (ERG)

ERG testar näthinnans funktion genom att mäta elektriska potentialer som drivs från stavar och tappar när ögat reagerar på ljus. Hundarna sövs lätt och deras pupiller dilateras innan kontaklinselektroder placeras på ögonen. Resultaten förs över till en dator och analyseras (Ekesten *et al.*, 2013). Med hjälp av ERG kan man alltså få information om hur den retinala dysfunktionen utvecklas. ERG visar även om det bara är stavarna eller tapparna eller båda typerna av fotoreceptorer som är dysfunktionella. För att få fram så bra information som möjligt från elektroretinografien ska undersökningen utföras i ett tidigt skede av sjukdomen och sedan upprepas för att följa utvecklingen (Petersen-Jones, 2005). ERG-förändringarna behöver inte alltid vara lika i de olika formerna av PRA (Petersen-Jones, 1998).

Funktionsnedsättningen som uppstår vid PRA kan ses med hjälp av ERG innan förändringar kan ses vid oftalmoskopi. För att ibland se förändringar vid oftalmoskopi behöver minst 70% av fotoreceptorerna dö, medan ERG kan detektera mindre funktionsnedsättningar (Miyadera *et al.*, 2012).

DNA-tester

Den ökande kunskapen om fenotyper, alleler och genetisk heterogenitet hos hundens retinala degenerationer har visat att PRA är mer komplicerat än vad som tidigare trots. Redan resultat från testparningar visade att det finns fler olika former av PRA, och att en form kan vara specifik för en viss ras (Miyadera, 2014). Tack vare att hundar från samma ras är relativt lika genetiskt, har studier av hundens genetiska egenskaper underlättats. Bara de senaste åren har utvecklingen gått snabbare framåt och fler mutationer som orsakar ärftliga sjukdomar hittats (Miyadera *et al.*, 2012).

De första försöken att hitta den molekylärgenetiska bakgrunden till olika former av PRA fokuserade på kandidatgener, sedan kom nya strategier för att söka reda på den muterade genen som linkage mapping och positional cloning strategies. Nu används för det mesta microarray-based genome-wide association study (GWAS) med SNPs. Innan 1997 fanns det inga rasspecifika test tillgängliga (Miyadera *et al.*, 2012).

Kandidatgener

Valet av gener som undersöktes baserades på kunskaper som biokemiska signalvägar, associerade sjukdomar, eller information från andra arter, såsom människa och mus. Kandidatgener valdes alltså ut med hjälp av den samlade informationen (Miyadera *et al.*, 2012).

Den första mutationen som orsakade en form av PRA identifierades med denna strategi. Den upptäcktes vid screening av *PDE6B* som kandidatgen för *rd1* hos irländsk setter. Denna sjukdom var fenotypiskt och biokemiskt lik *rd* hos mus som orsakades av en mutation i samma gen (Miyadera, 2014; Miyadera *et al.*, 2012). Många kandidatgen-tester har gjorts för att identifiera mutationer för retinala sjukdomar, men bara ett fåtal (3,4%) har fungerat bra (Aguirre-Hernández & Sargan, 2005).

Linkage mapping och positional cloning strategies

Till skillnad från kandidatgen-strategin där en begränsad region undersöks, kan whole-genome linkage mapping användas för att söka över hela genomet, inklusive områden med okända gener, utan några antaganden eller vetskap om det faktiska genloket (Miyadera, 2014). Detta kunde utföras genom att använda information från släktingar som var drabbade respektive inte drabbade av sjukdomen. På detta vis kunde skillnader urskiljas mellan friska fenotyper och de sjukas fenotyper. Det område som sedan var av intresse kunde finnskannas och alternativa kandidatgener i omgivningen kunde analyseras. När platsen på kromosomen hade blivit identifierad tog det alltså ytterligare en tid innan den faktiska genen/mutationen kunde identifieras (Miyadera *et al.*, 2012).

Genome-wide association studies (GWAS)

Med utvecklingen av mikromatrisbaserade DNA-chip har analys med hög genomströmning av single nucleotide polymorphisms (SNPs) börjat användas. GWAS går ut på att med hjälp av förbestämda SNP-markeringar utspridda över genomet fastställa gener som kan associeras till sjukdomen. Det har utvecklats en plattform med ett 170K hund-SNP-chip, som sedan kan användas för kartläggning (Miyadera, 2014).

År 2014 hade kandidatgener, linkage mapping, genom-wide association studies och Next-generation sequencing (som nyligen börjat användas på hund) använts för att ta fram 31 mutationer i 24 gener som orsakar retinala sjukdomar (Miyadera, 2014). År 2011 var det 24 mutationer i 18 gener (Miyadera *et al.*, 2012). Utvecklingen fortsätter och fler DNA-tester kommer tas fram (Miyadera, 2014).

Fördelen med DNA-tester är förmågan att upptäcka bärare (heterozygoter) och subkliniska fall (homozygota mutationer) innan kliniska symtom på sjukdomen uppträder. Detta kan inte göras vid klinisk diagnostik. Med hjälp av DNA-test blir det alltså lättare att veta om de djur som ska användas i avel är friska eller inte. Om det finns oupptäckta mutationer som kan orsaka andra former av PRA inom rasen, räcker det inte med det DNA-test som finns tillgängligt. Det kan inte ensamt avslöja om det finns andra former av PRA än det är utvecklat för att detektera. Sedan är det även viktigt att inte glömma övriga hälsoproblem och genetisk variation vid val av föräldradjur till avel (Miyadera *et al.*, 2012).

Exempel på olika former av PRA

Olika former av PRA har dokumenterats i mer än 100 raser och även om många visar liknande kliniska tecken kan etiologin, ålder vid start och grad och progressivitet variera mellan och inom raser (Downs *et al.*, 2013). De flesta former av PRA där ärftligheten har utretts har varit autosomt recessivt nedärvda, men det finns även X-kromosombundna och autosomt dominant nedärvda former (Miyadera *et al.*, 2012).

Stav-tappdysplasi (*rcd*)

Stav-tappdysplasi är en autosomal recessiv nedärvd form av PRA. Det har upptäckts olika former av *rcd* som orsakats av olika mutationer (Petersen-Jones, 2005; Downs *et al.*, 2013). *Rcd1* var, som tidigare nämnt, den första formen som genmutationen identifierades hos hund och förekommer hos irländsk setter (Petersen-Jones, 2005; Suber *et al.*, 1993). Drabbade hundar visar nattblindhet runt 6-8 veckor och man kan se tecken vid oftalmoskopi kort där efter. Synen i dagsljus försvinner runt ett års ålder, men det finns variationer mellan individer (Petersen-Jones, 1998). De irländska settrar som hade *rcd1* visade sig ha en förhöjd nivå av cGMP i näthinnan under postnatal utveckling (Suber *et al.*, 1993). Studier visade även att fördelningen av cGMP inte var som den skulle med högre nivåer i det yttre plexiforma lagret där fotoreceptorernas synaptiska terminaler finns (Barbehenn *et al.*, 1988). Den förhöjda nivån resulterade i att fotoreceptorernas utveckling avstannade och stavarna började istället degenerera (Aguirre & Rubin, 1975). cGMP hydrolyseras normalt av fosfodiesteras (PDE) i fototransduktionskaskaden (en serie biokemiska reaktioner i syncellerna där ljusenergin omvandlas till en ändrad cellpotential). Studier har senare visat att det fanns en minskad enzymaktivitet hos fosfodiesteras och att det fanns en brist på mRNA som kodade för betaproteinet i fosfodiesteraset (Farber *et al.*, 1992). Med hjälp av detta kunde forskare identifiera att mutationen som orsakar *rcd1* fanns i genen *PDE6B* (Clements *et al.*, 1993). Punktmutationen i *PDE6B* resulterar i ett införande av ett förtidigt stoppkodon (Petersen-Jones *et al.*, 1999).

Rcd2 finns hos collie och liknar *rcd1* (Petersen-Jones, 1998). Nattblindhet kan ses vid 6 veckors ålder och synen brukar försvinna runt 1 år, men självklart finns det undantag här med, som vid *rcd1* (Petersen-Jones, 1998). En skillnad man har sett mellan collie och irländsk setter är att det ser allvarligare ut vid ERG och oftalmoskopi i ett tidigare stadium hos collie (Santos-Anderson *et al.*, 1980). Biokemiskt karakteriseras *rcd2* med en 10-gång högre nivå cGMP i näthinnan, precis som vid *rcd1*. Linkage mapping har används för att få fram lokus CFA7 (Kukekova *et al.*, 2006) och mutationen har sedan spårats till genen *RD3* som orsak till *rcd2* (Kukekova *et al.*, 2009).

Rcd3 förekommer i welsh corgi cardigan (Petersen-Jones *et al.*, 1999). Denna form av PRA orsakas också av en mutation i cGMP-fosfodiesterasenzymet. Till skillnad från *rcd1*, som beror på en mutation i beta-enheten, orsakas *rcd2* av en defekt i alfa-enheten, *PDE6A* (Petersen-Jones *et al.*, 1999). Kliniskt, elektroretinografiskt och histopatologiskt är *rcd3* och *rcd1* väldigt lika (Tuntivanish *et al.*, 2009).

Hos gordon setter och irländsk setter har en fjärde form av red beskrivits, red4 (Downs *et al.*, 2013). Till skillnad från de andra tre är detta en sen form av PRA och ses därför först hos äldre hundar. I vissa fall hinner hunden avlida innan sjukdomen utvecklar blindhet. Orsaken till red4 har visats vara en mutation i *C2orf71* (Downs *et al.*, 2013), en gen som kodar för ett protein som bland annat tros ha betydelse för näthinnans utveckling (Collin *et al.*, 2010).

Progressiv stav-tapp degeneration (*prcd*)

Detta är den vanligaste formen av PRA och har visat sig förekommer i minst 22 olika raser (Petersen-Jones, 2005; Miyadera *et al.*, 2012). Ett urval är engelska och amerikanska cocker spaniels, dvärg- och toypudel, Australian cattle dog, Chesapeake Bay retrievers, Entlebucher sennenhund, labrador retriever, Nova Scotia duck tolling retrievers och portugisisk vattenhund. Hastigheten med vilken den retinala degenerationen utvecklas skiljer sig mellan raser och även inom samma ras (Petersen-Jones, 2005). Detta är en sen form av PRA då stavar och tappar kommer degenerera efter en till synes normal utveckling (Acland *et al.*, 1998). Sekundär utveckling av grå starr är vanligt och ägaren tror då ofta att det är detta som är orsaken till synförlusten (Petersen-Jones, 2005). Lokuset som orsakar *prcd* har kartlagts till kromosom CFA9 (Acland *et al.*, 1998), och mutationen till genen *PRCD* som tros vara viktig för fotoreceptorernas struktur och metabolism (Zangerl *et al.*, 2006).

X-kromosombunden PRA

Det finns två former som har beskrivits som X-kromosombundna former av PRA, XLPRA1 och XLPRA2. De båda typerna påverkar *RPGR*-genen (Retinitis Pigmentosa GTPase Regulator) med olika mutationer i exon 15 (ORF15) (Zhang *et al.*, 2002).

XLPRA1 orsakas av en deletion av 5 nukleotider som leder till ett frameshift och ett förtidigt stopp i genen hos siberian husky och samojed. Hos hundar med XLPRA1 var funktionen i näthinnan normal fram till ungefär 6 månaders ålder. Efter det sågs förändringar i ERG framförallt hos stavar. Tapparna drabbades mindre allvarligt och ett stort antal fanns kvar även i ett sent stadiet av sjukdomen (Zhang *et al.*, 2002).

XLPRA2 orsakas av att två nukleotider saknas och detta leder till ett frameshift som ger förändringar i peptidsekvens hos blandrashundar. XLPRA2-formen har visat sig vara allvarligare med förändringar redan vid 5-6 veckors ålder. Fotoreceptorerna utvecklades onormalt och fotoreceptorernas yttersegmentet var oordnade och felaktigt utvecklade. Näthinneförändringarna nådde slutstadiet då hundarna var i tvåårsåldern (Zhang *et al.*, 2002).

Dominant PRA

PRA hos engelsk mastiff har visat sig vara autosomt dominant nedärvd och orsakas av en *T4R*-mutation i rhodopsin (Kijas *et al.*, 2002). De drabbade hundarna har onormalt ERG vid 12-18 månaders ålder. Näthinneförändringarna skiljer sig från de andra formerna av PRA då den centrala delen påverkas först vid den dominanta formen. Hyperreflektionerna kommer även se

lite annorlunda ut då denna form inte utvecklar samma enhetliga utseende som i de recessiva formerna (Petersen-Jones, 2005). Att denna form av PRA var dominant kunde bevisas genom en testparning mellan en affekterad engelsk mastiff och en hund av en annan ras, som inte hade någon annan känd form av PRA. Resultatet blev affekterade valpar (Kijas *et al.*, 2003).

Heterogenitet inom retinala degenerationer

Hundar med stamtavla har en unik avelshistoria som sträcker sig över 100-300 år, med stora effekter från populära förfäder och avelsbarriärer. Människans näthinnesjukdomar omges av ett brett fenotypiskt och genetiskt spektrum som gör det svårt att isolera och dissekera varje form. Sjukdomarna inom en hundras är oftast mer fenotypiskt och genetiskt lika och blir därför lättare att spåra. Detta har bidragit till många genetiska studier av hundens näthinnesjukdomar och samtidigt uppmärksammas den spridda heterogeniteten som finns. Olika former av näthinnesjukdomar kan uppstå från olika mutationer men i samma gen, detta kallas heterogenitet inom alleler. Sedan finns det även något som kallas genetisk heterogenitet som betyder att det kan finnas olika former av PRA inom samma ras (Miyadera *et al.*, 2012). Ett exempel är hos golden retriever, som från början bara troddes ha *prcd*, men även visade sig ha två andra former av PRA som upptäcktes med hjälp av GWAS (Downs *et al.*, 2011). Tack vara denna kunskap har det även kunnat tas fram DNA-tester som inom vissa raser används för att testa för två olika mutationer. Det finns nu till exempel test för golden retriever som testar för både *prcd*- och *GR_PRA1*- mutationerna. Ett annat exempel är tester för både *rcd1* och *rcd4* hos irländsk setter (Miyadera *et al.*, 2012).

Från att en hundras kan drabbas av flera olika former av PRA, så kan samma form av PRA förekomma i många raser. Ett tydligt exempel är *prcd*, som förekommer i en rad olika raser som skiljer sig relativt mycket åt. I andra exempel kan raserna vara mer lika varandra och på så sätt göra det mer logiskt. Det har spekulerats i hur *prcd* kan finnas i så många olika raser och en teori är att den har sitt ursprung i en gammal mutation som fanns innan rasaveln delade upp hundpopulationen i olika isolerade raser (Miyadera *et al.*, 2012).

DISKUSSION

Progressiv retinal atrofi är en ärftlig bilateral näthinnesjukdom som har setts i mer än 100 raser och som tillslut leder till blindhet. Från att gå ifrån att tro att PRA är en sjukdom, finns det idag många bevis på att det inte är så. Kliniskt finns det många likheter mellan olika former av PRA. Hundarna med recessivt nedärvda former av PRA får oftast en grumlighet i den perifera delen av tapetala fundus, en ökad hyperreflektion kan ses när näthinnan atrofierat och samtidigt förtvinas även kärlsystemet i näthinnan. Den kliniska bilden vid dominant PRA kan vara annorlunda då den centrala delen av näthinnan kan drabbas först och så brukar det inte bli samma jämna utbredning av hyperreflektionerna som vid de recessiva formerna (Petersen-Jones, 2005).

I majoriteten av alla PRA-former ses förändringarna först i stavarna och sedan i tapparna. Men i tappdegeneration och tapp-stavdegeneration ser det helt annorlunda ut. I dessa former ses primära förändringar i tapparna, istället för i stavarna, och detta ger en helt annan sjukdomsbild. För att upptäcka och följa hur näthinnefunktionen förändras kan ERG användas för att få en objektiv bild av graden av dysfunktion hos stavarna och tapparna (Ekesten *et al.*, 2013; Svensson *et al.*, 2015; Ropstad *et al.*, 2007).

Det tyngsta beviset, som tydligt visar att PRA inte är en och samma sjukdom, måste ändå vara att det idag kartlagts flera olika underliggande mutationer som kan orsaka PRA kliniskt. De molekylärgenetiska framstegen har givit en förståelse för hur PRA kan börja i en tidig ålder hos en individ och senare i livet hos en annan, liksom (i viss mån) varför progressionen går så mycket fortare hos vissa hundar. Många svar fanns i vilken mutation som orsakade PRA-formen och i vilken gen mutationen fanns (Miyadera, 2014). Efter att olika mutationer hade kartlagts har även DNA-tester utvecklats för att lättare diagnostisera hundar (inklusive anlagsbärare för recessiva former) och även hitta mycket tidiga, ännu subkliniska fall, som förr bara kunde hittas med hjälp av ERG (Miyadera *et al.*, 2012).

DNA-tester har gjort det möjligt att hitta och identifiera många gener och mutationer som orsakar olika former av PRA. Att bara DNA-testa alla hundar innan avel kan uppfattas vara lösningen som gör att PRA kan elimineras för alltid, men det har redan visat sig inte vara så lätt. Idag vet vi att det finns många olika former av PRA som kan orsakas av olika mutationer och att det kan finnas flera former inom en ras (Miyadera *et al.*, 2012). Det identifieras fortfarande nya former med hjälp av en kombination av klinisk undersökning och DNA-tester för redan kända mutationer. Därför måste traditionell undersökning med oftalmoskopi och i vissa fall ERG ses som ett komplement till de DNA-tester som finns. Vi får återigen inte glömma det fina med DNA-test som kan hitta anlagsbärare för de recessiva former vi känner till och på så vis kan avelshänsyn tas även för anlagsbärare (Miyadera *et al.*, 2012; Downs *et al.*, 2013).

PRA är sammanfattningsvis en grupp sjukdomar som är jobbiga för hunden att drabbas av och som kan försvåra dess vardag. Vissa hundar kan ändra beteende när de börjar se sämre, medan andra kan anpassa sig. Mycket arbete läggs på att försöka begränsa förekomsten av olika former av PRA och med hjälp av de olika undersökningsmetoder som finns idag och de förhoppningsvis ännu mera heltäckande gentester som kommer i framtiden kommer många former att helt kunna elimineras.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Acland, G.M., Ray, K., Mellersh, C.S., Gu, W., Langston, A.A., Rine, J., Ostrander, E.A., Aguirre, G.D. (1998). Linkage analysis and comparative mapping of canine progressive rod-cone degeneration (prcd) establishes potential locus homology with retinitis pigmentosa (RP17) in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 17: 3048-3053.
- Aguirre-Hernández, J., Sargan, D.R. (2005). Evaluation of candidate genes in the absence of positional information: a poor bet on a blind dog! *Journal of Heredity*, 96: 475-484.
- Aguirre, G.D., Rubin, L.F. (1975). Rod-cone dysplasia (progressive retinal atrophy) in Irish setters. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 166: 157-64.
- Barbehenn, E., Gagnon, C., Noelker, D., Aguirre, G., Chader, G. (1988). Inherited rod-cone dysplasia: Abnormal distribution of cyclic GMP in visual cells of affected Irish setters. *Experimental Eye Research*, 46: 149-59.
- Clements, P.J., Gregory, C.Y., Peterson-Jones, S.M., Sargan, D.R., Bhattacharya, S.S. (1993). Confirmation of the rod cGMP phosphodiesterase beta-subunit (PDEbeta) nonsense mutation in affected rcd-1 Irish setters in the UK and development of a diagnostic test. *Current Eye Research*, 12: 861- 866.
- Collin, R.W., Safieh, C., Littink, K.W., Shalev, S.A., Garzozi, H.J., Rizel, L., Abbasi, A.H., Cremers, F.P., den Hollander, A.I., Klevering, B.J., Ben-Yosef, T. (2010). Mutations in C2ORF71 cause autosomal-recessive retinitis pigmentosa. *American Journal of Human Genetics*, 86: 783-788.
- Downs, L.M., Bell, J.S., Freeman, J., Hartley, C., Hayward, L.J., Mellersh, C.S. (2013). Late-onset progressive retinal atrophy in the Gordon and Irish Setter breeds is associated with a frameshift mutation in C2orf71. *Animal Genetics*, 44: 169-77.
- Downs, L.M., Hitti, R., Pregolato, S., Mellersh, C.S. (2014). Genetic screening for PRA-associated mutations in multiple dog breeds shows that PRA is heterogeneous within and between breeds. *Veterinary Ophthalmology*, 17: 126-130.
- Downs, L.M., Wallin-Håkansson, B., Boursnell, M., Marklund, S., Hedhammar, Å., Truvé, K., Hübinette, L., Lindblad-Toh, K., Bergström, T., Mellersh, C.S. (2011). A frameshift mutation in golden retriever dogs with progressive retinal atrophy endorses SLC4A3 as a candidate gene for human retinal degenerations. *PloS One*, 6: 1-9.
- Ekesten, B., Komáromy, A.M., Ofri, R., Petersen-Jones, S.M., Narfström, K. (2013). Guidelines for clinical electroretinography in the dog: 2012 update. *Documenta Ophthalmologica*, 127: 79-87.
- Farber, D.B., Danciger, J.S., Aguirre, G. (1992). The beta subunit of cyclic GMP phosphodiesterase mRNA is deficient in canine rod-cone dysplasia 1. *Neuron*, 9: 349-356.
- Jeong, M.B., Park, S.A., Kim, S.E., Park, Y.W., Narfström, K., Seo K. (2013). Clinical and Electroretinographic findings of PRA in Miniature Schnauzer dogs (MS) of South Korea. *Journal of Veterinary Medical Science*, 75: 1303-1308.
- Kijas, J.W., Cideciyan, A.V., Aleman, T.S., Pianta, M.J., Pearce-Kelling, S.E., Miller, B.J., Jacobson, S.G., Aguirre, G.D., Acland, G.M. (2002). Naturally occurring rhodopsin mutation in the dog causes

retinal dysfunction and degeneration mimicking human dominant retinitis pigmentosa. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 30: 6328-6333.

- Kijas, J.W., Miller, B.J., Pearce-Kelling, S.E., Aguirre, G.D., Acland, G.M. (2003). Canine models of ocular disease: outcross breedings define a dominant disorder present in the English mastiff and bull mastiff dog breeds. *Journal of Heredity*, 94: 27-30.
- Kukekova, A.V., Goldstein, O., Johnson, J.L., Richardson, M.A., Pearce-Kelling, S.E., Swaroop, A., Friedman, J.S., Aguirre, G.D., Acland, G.M. (2009). Canine RD3 mutation establishes rod-cone dysplasia type 2 (rcd2) as ortholog of human and murine rd3. *Mammalian Genome*, 20: 109-123.
- Kukekova, A.V., Nelson, J., Kuchtey, R.W., Lowe, J.K., Johnson, J.L., Ostrander, E.A., Aguirre, G.D., Acland, G.M. (2006). Linkage Mapping of Canine Rod Cone Dysplasia Type 2 (rcd2) to CFA7, the Canine Orthologue of Human 1q32. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 47: 1210-1215.
- Miyadera, K. (2014). Inherited retinal diseases in dogs: advances in gene/mutation discovery. *Journal of Animal Genetics*, 42: 79-89.
- Miyadera, K., Acland, G.M., Aguirre, G.D. (2012). Genetic and phenotypic variation of inherited retinal diseases in dogs: the power of within- and across-breed studies. *Mammalian Genome*, 23: 40-61.
- Petersen-Jones, S.M. (1998). A review of research to elucidate the causes of the generalized progressive retinal atrophies. *Veterinary Journal*, 155: 5-18.
- Petersen-Jones, S. (2005). Advances in the molecular understanding of canine retinal diseases. *Journal of Small Animal Practice*, 46: 371-380.
- Petersen-Jones, S.M., Entz, D.D., Sargan, D.R. (1999). cGMP phosphodiesterase-alpha mutation causes progressive retinal atrophy in the Cardigan Welsh corgi dog. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 40: 1637-1644.
- Ropstad, E.O., Bjerås, E., Narfström, K. (2007). Clinical findings in early onset cone-rod dystrophy in the Standard Wire-haired Dachshund. *Veterinary Ophthalmology*, 10: 69-75.
- Santos-Anderson, R.M., Tso, M.O., Wolf, E.D. (1980). An inherited retinopathy in collies. A light and electron microscopic study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 19: 1281-1294.
- Suber, M.L., Pittler, S.J., Qin, N., Wright, G.C., Holcombe, V., Lee, R.H., Craft, C.M., Lolley, R.N., Baehr, W., Hurwitz, R.L. (1993). Irish setter dogs affected with rod/cone dysplasia contain a nonsense mutation in the rod cGMP phosphodiesterase beta-subunit gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90: 3968-3972.
- Svensson, M., Olsén, L., Winkler, P.A., Petersen-Jones, S.M., Bergström, T., Garncarz, Y., Narfström, K. (2015). Progressive retinal atrophy in the Polski Owczarek Nizinny dog: a clinical and genetic study. *Veterinary Ophthalmology*, 1-11.
- Tuntivanich, N., Pittler, S.J., Fischer, A.J., Omar, G., Kiupel, M., Weber, A., Yao, S., Steibel, J.P., Khan, N.W., Petersen-Jones, S.M. (2009). Characterization of a canine model of autosomal recessive retinitis pigmentosa due to a PDE6A mutation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 50: 801-813.

- Zangerl, B., Goldstein, O., Philp, A.R., Lindauer, S.J., Pearce-Kelling, S.E., Mullins, R.F., Graphodatsky, A.S., Ripoll, D., Felix, J.S., Stone, E.M., Acland, G.M., Aguirre, G.D. (2006). Identical mutation in a novel retinal gene causes progressive rod-cone degeneration in dogs and retinitis pigmentosa in humans. *Genomics*, 88: 551-63.
- Zhang, Q., Acland, G.M., Wu, W.X., Johnson, J.L., Pearce-Kelling, S., Tulloch, B., Vervoort, R., Wright, A.F., Aguirre, G.D. (2002). Different RPGR exon ORF15 mutations in Canids provide insights into photoreceptor cell degeneration. *Human Molecular Genetics*, 11: 993-1003.