

Prcd-PRA

PRA är en **grupp** av ärftliga näthinnesjukdomar som inkluderar tillstånd med likvärdiga kliniska symptom, men med variationer mellan olika raser vad gäller ålder för sjukdomsdebut och svårighetsgrad. PRA har delats in i olika typer efter detta och även av patologiska fynd och mutationer i vissa gener.

Canine progressive rod-cone degeneration (PRCD) är en autosomal recessiv ärftlig näthinnesjukdom som debuterar relativt sent och orsakas av att en byggsten i PRCD-genen bytts ut mot en annan, denna mutation har identifierats i många olika hundraser. Sjukdomen orsakar en gradvis nedbrytning av fotoreceptorerna (tappar och stavar) på näthinnan

Det har inrapporterats minst 29 olika hundraser (år 2015, idag finns fler dokumenterade) med samma punktmutation, där en enda kvävebas (en av vårt DNA's minsta byggstenar), *guanin*, på en given position bytts ut mot *adenin*.

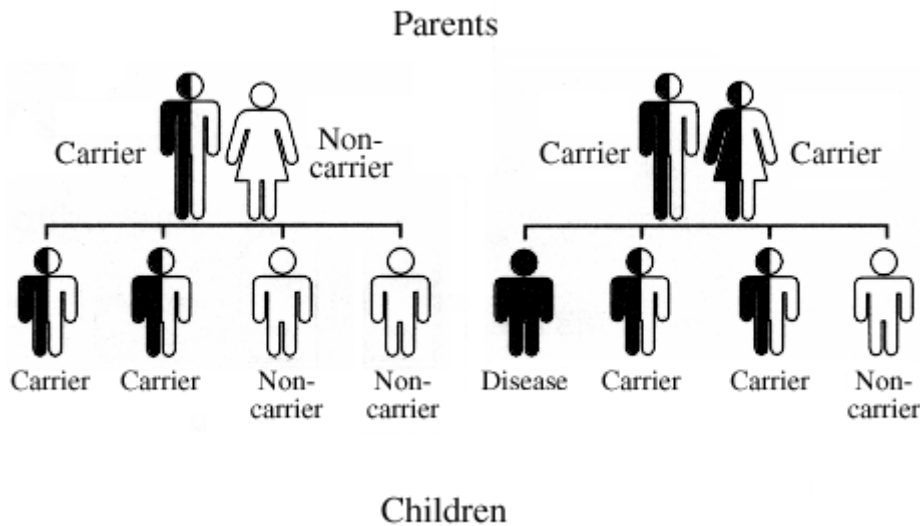
Historia

Progressiv rod-cone degeneration (PRCD) är en form av PRA som debuterar sent i en mängd hundraser. Innan det var möjligt att urskilja denna sjukdom från andra på en molekylär nivå utfördes olika korsningar för att visa att de fenotypiskt lika sjukdomar vilka hittats hos olika raser faktiskt hade samma alleliska ursprung (bland annat i dvärgpudel, engelsk och amerikansk cocker spaniel, labrador retriever, australiensisk cattle dog, nova scotia duck tolling retriever och portugisisk vattenhund). När hundar drabbade av **PRCD-PRA** parades med PRA-drabbade hundar av raserna border collie, basenji och italiensk vinhund blev avkomman normal (frisk), detta indikerade att de senare raserna var drabbade av *genetiskt olika typer* av PRA. År 1998 kunde man påvisa att lokus (platsen) för PRCD fanns i en stor region av genen CFA9, detta redan innan hundens genom var kartlagt och medan verktygen för att undersöka detsamma ännu var ganska osofistikerade.

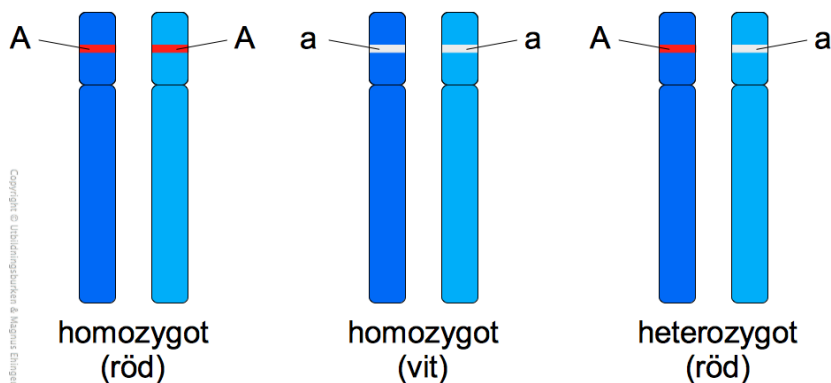
Det faktum att en genetiskt identisk sjukdom segregerad i så många raser visade sig vara ovärderlig, eftersom det medgav att kartläggning av den PRCD-associerade regionen i genomet väsentligt kunde begränsas. Detta ledde till identifieringen av en enda nukleotidsubstitution i det andra kodonet (sekvens av tre kvävebaser) i en tidigare okänd gen vilken numera är känd för att vara orsaken till PRCD i minst 18 (år 2014) olika raser.

Fascinerande nog har det visat sig att en identiskt lika homozygot mutation har hittats hos människor med sjukdomen recessive retinitis pigmentosa, RP är människans motsvarighet till PRA, och har därmed etablerat den nyfunna genen, PRCD, som viktig för upprätthållandet av funktionen hos fotoreceptorer över artgränserna.

Autosomal recessiv arvgång



Homozygot/heterozygot



En individ som bär antingen två dominanta alleler (AA) eller två recessiva alleler (aa) är homozygot för anlaget i fråga

En individ som bär både den dominanta och den recessiva allelen (Aa) är heterozygot för anlaget i fråga

Gener och proteiner

I cellens DNA ryms mängder av gener. Inuti cellerna pågår en ständig tillverkning av proteiner där generna styr exakt hur dessa sätts samman, man kan säga att en gen är en instruktionsbok som måste läsas ytterst noggrant. Proteiner är den levande organismens byggsten. Även hormoner och enzymer är former av proteiner. Proteiner byggs av aminosyror (det finns 20 olika).

Kromosomer och DNA

Generna ingår i jättemolekyler vars namn förkortas DNA. Dessa liknar långa, spiralvridna stegar. Varje gen motsvarar ett bestämt avsnitt av en sådan DNA-stege. En DNA-molekyl har alltså plats för många gener, kanske 1000 stycken. Varje "stegpinne" i en DNA-molekyl består av två så kallade kvävebaser. Dessa passar mot varandra ungefär som pusselbitar. I DNA finns fyra olika sorters kvävebaser som betecknas A, T, C och G.

Olika arter har olika många kromosomer; chimpanser har 48 (=24 par) kromosomer och hundar 39 par, Människan har 46 kromosomer i 23 par, 23 kromosomer ärvs från fadern och 23 från modern. 22 par av dessa är lika hos män och kvinnor och kallas autosomer. De resterande två kromosomerna kallas könskromosomer, X eller Y. Kvinnor har två X-kromosomer, män har en X och en Y där en X-kromosom alltid ärvs från modern och den andra X-kromosomen eller en Y-kromosom ärvs från fadern. Flickor har alltså XX och pojkar XY.

Begrepp som hör ihop med kromosomer

En **kromosom** är antingen en "vanlig" kromosom eller en könskromosom.

En **gen** kodar för ett protein.

En **gen** är det samma som ett **anlag**.

Allel är detsamma som **genvariant**.

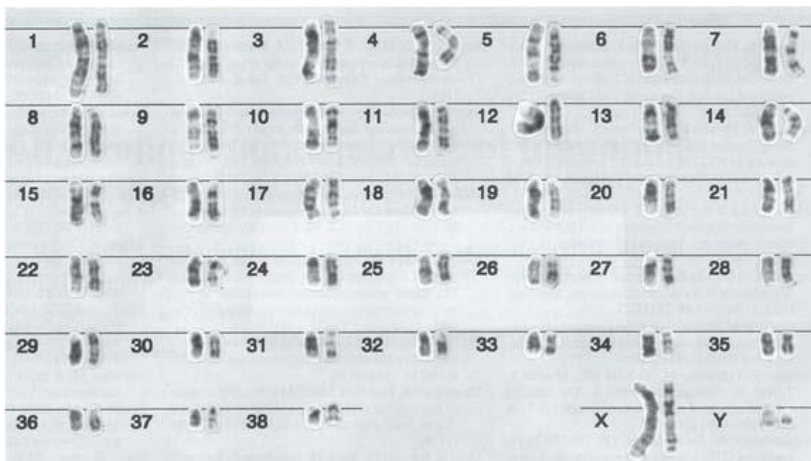
En kromosom hos människan innehåller mellan 300 och 3000 gener.

Kopplade gener är gener som finns på samma kromosom.

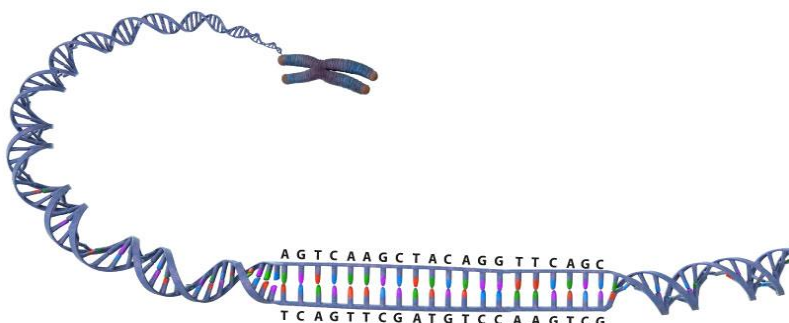
Locus (pluralis: loci) är genens plats på kromosomen.



kromosom



PRCD-genen återfinns i hundens kromosom nummer 9



Exempel på DNA, endast för illustration. Bokstäverna står för de olika kvävebaserna adenin (A), cytosin (C), guanin (G), tymin (T)

Kodon är en sekvens om tre kvävebaser som styr exakt vilken aminosyra som ska infogas i ett protein som ska bildas. Är en enda av dessa fel (punktmutation) så kommer fel aminosyra, eller ingen alls, att ta denna plats. Effekten blir att det färdiga proteinet får en helt ny funktion eller helt förlorar funktion.

Referenser

J Vet Med Sci. 2016 Mar; 78(3): 481-484 Real-time PCR genotyping assay for canine progressive rod-cone degeneration and mutant allele frequency in Toy Poodles, Chihuahuas and Miniature Dachshunds in Japan

Mellersh C. S. 2014. The genetics of eye disorders in the dog. *Canine Genet. Epidemiol.* 1: 3. doi: 10.1186/2052-6687-1-3 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]

Progressive rod cone degeneration (PRCD) is a late-onset form of PRA that affects multiple breeds. Prior to characterization of this disease at the molecular level, elegant interbreed crosses were undertaken to determine that the phenotypically similar diseases that were segregating in multiple breeds, including the miniature poodle, the English and American cocker spaniels, the Labrador retriever, the Australian cattle dog, the Nova Scotia duck tolling retriever and the Portuguese water dog, were in fact allelic [19, 20]. However, when PRCD-affected dogs were mated to PRA-affected dogs of the Border Collie, Basenji and Italian greyhound breeds the progeny were normal, indicating these breeds are affected by genetically distinct forms of disease. The PRCD locus was mapped to a large region on CFA9 in 1998 [21] before the canine genome sequence was available and while tools with which to investigate the canine genome were relatively unsophisticated. However, the fact that a genetically identical disease segregated in so many breeds proved to be invaluable as it allowed the use of linkage disequilibrium mapping across affected breeds to considerably narrow the PRCD-associated region [22]. This led to the eventual identification of a single nucleotide substitution in the second codon of a previously unknown gene that is now known to be the cause of PRCD in at least 18 different breeds [23]. Intriguingly, an identical homozygous mutation was identified in a human patient with recessive retinitis pigmentosa, the human equivalent of PRA, and established the novel retinal gene, *PRCD*, as an important gene for the maintenance of rod photoreceptor structure and function across species.

Miyadera K., Acland G. M., Aguirre G. D. 2012. Genetic and phenotypic variations of inherited retinal diseases in dogs: the power of within- and across-breed studies. *Mamm. Genome* 23: 40–61. doi: 10.1007/s00335-011-9361-3 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]

prcd in different breed populations

The current approach of choice to identify the genes and the mutations underlying canine RDs is a SNP chip-based GWAS followed by fine mapping and sequencing of positional candidates. However, narrowing of the mapped critical region to a manageable interval remains challenging. While the extensive within-breed LD facilitates initial mapping of a chromosomal region, moving to the target gene may be hindered by the same phenomenon, with LD extending for megabases and spanning over 100 genes. The prcd locus was initially mapped by LA to a 1.9-Mb interval on CFA9 and contained about 50 genes. Identification of rare recombinant dogs and generation of a unique disease-specific haplotype using SNPs from BAC clones reduced the disease interval. Moreover, as the disease was shown to be present in

many different breeds, ancestral recombinations were identified in different breeds (i.e., genetically isolated populations) to establish a narrower disease-specific LD region. Fine mapping eventually narrowed the LD interval to 87 kb containing three genes ([Goldstein et al. 2006](#)) leading to the identification of a point mutation in a novel gene, *PRCD* ([Zangerl et al. 2006](#)). This effort was complemented by a parallel approach, exploiting retinal expressed sequence tag (EST) characterization that mapped an EST clone to the disease interval ([Zangerl et al. 2009](#)) that proved to be part of the *PRCD* transcript.