

Test for arvelige sygdomme

Af Signe Stige Hansen, dyrlæge, ph.d., Assistant Manager Nordic, IDEXX Vet.Med.Lab.

Hvorfor genetiske tests?

Test for arvelige sygdomme hos dyr har stigende interesse. Kendskabet til mange arvelige sygdomme er vokset, og der forskes i stort omfang i disse sygdomme. Derfor udvikles et stigende antal tests for genetiske mutationer hos mindre husdyr løbende, og flere af disse tests udvikles på baggrund af international forskning. Kombinationen af denne viden og relevante tests kan derfor nu bruges til at udelukke mulige anlægsbærere af velbeskrevne sygdomme hos blandt andet hund og kat, og derved nedbringe forekomsten af de pågældende sygdomme på sigt. Testene kan udpege anlægsbærere af kendte mutationer, førend sygdom evt. opdages af ejer og dyrlæge, og før dyrets indsættes i avl. Oversigten nedenfor viser en kort beskrivelse af den genetiske baggrund for nogle af sygdommene hos kat samt aktuelle testmuligheder hos Vet.Med.Lab.

Arvegang for arvelige sygdomme

Arvelige sygdomme skyldes mutationer i gener, som kan videreføres fra forældre til afkom. Generne blandes og deles igen på en nærmest tilfældig måde ved undfangelsen. Når vi snakker om afkom, eller i dette tilfælde killingen, så arver den et halvt sæt kromosomer fra hver forælder. Denne sammenblanding resulterer i killingens eget unikke sæt af kromosomer (eller genom). Derfor findes hvert gen (eller allel) med parvis komplementerende strenge. Den ene halvdel af hvert kromosom stammer fra moderen, det andet fra faderen. For det meste sker denne proces fantastisk enkelt og præcist, men nogle gange kan processen være fejlbehæftet fra start af eller blive det undervejs. Derved kan der opstå mutationer i dele af killingens kromosom, som kan risikere at påvirke kattens liv fremover.

- hvis begge alleler bærer samme karakteristika for præcis samme defekt, så kaldes killingen homozygot bærer af det specielle karakteristika eller defekt

- hvis kun det ene af allelerne bærer samme karakteristika, så kaldes killingen heterozygot bærer af det specielle karakteristika eller defekt

Gener kan groft opdeles i to puljer. Første pulje er alle de gener, som beskriver kattens opbygning (autosomale gener). Den anden pulje består af kønskromosomerne, som bestemmer killingens køn (XY er en han, XX er en hun). Genetiske sygdomme vil derfor i sagens natur enten være bundet til et kønskromosom eller et autosomt gen.

Symptomer på arvelig lidelse

Gener kan ikke ses. Kun hvordan de eventuelt udløser forskellige symptomer hos katten, som så kan opdages af dig eller din dyrlæge.

Fænotype betyder, hvordan killingens gener kommer til udtryk. Med andre ord, hvordan vi på katten kan se det specielle karakteristika eller defekt, når der er tale om mutation i generne. Nogle gange kan det ses meget tydeligt og opdages tidligt i forløbet, andre gange bliver det måske først opdaget ved rutinekontrol hos dyrlægen. I nogle tilfælde opdages det aldrig.

Ovennævnte betyder for arvelige lidelser, at

- Dominante gener altid udtrykkes fænotypisk, også selv om kun det ene af de to alleler bærer defekten.
- Recessive gener kommer kun til udtryk fænotypisk, hvis begge alleler (fra hver sin forælder) bærer samme defekt.

Hvis en kat kun har et defekt allel for den recessive arvelige lidelse, så vil katten ikke vise symptomer. Den bærer til gengæld anlægget (er anlægsbærer eller carrier), og kan derfor videreføre dette gen til sine fremtidige afkom. Hvis to katte parres, som hver er anlægsbærer af et recessivt gen (og dermed forventet uden symptomer), så kan afkommet risikere at få

to defekte alleller på en gang (sandsynlighed 25%), og dermed udvikle symptomer på sygdommen.

- X-kromosom båret (eller kønsbunden arvegang) giver sig udslag i, at alle hankatte vil vise symptomer på den givne sygdom, da de kun har et X-kromosom. Det betyder også, at hunkatte enten kan blive anlægsgæber (hvis kun et X kromosom er berørt) eller udtrykke sygdommen, hvis begge X-kromosomer er ændret.
- Autosomal arvegang er, hvor det ansvarlige gen ikke er bundet til et kønskromosom, men til et autosomt gen. Den arvelige sygdom kommer derfor til udtryk hos både han og hunkatte.

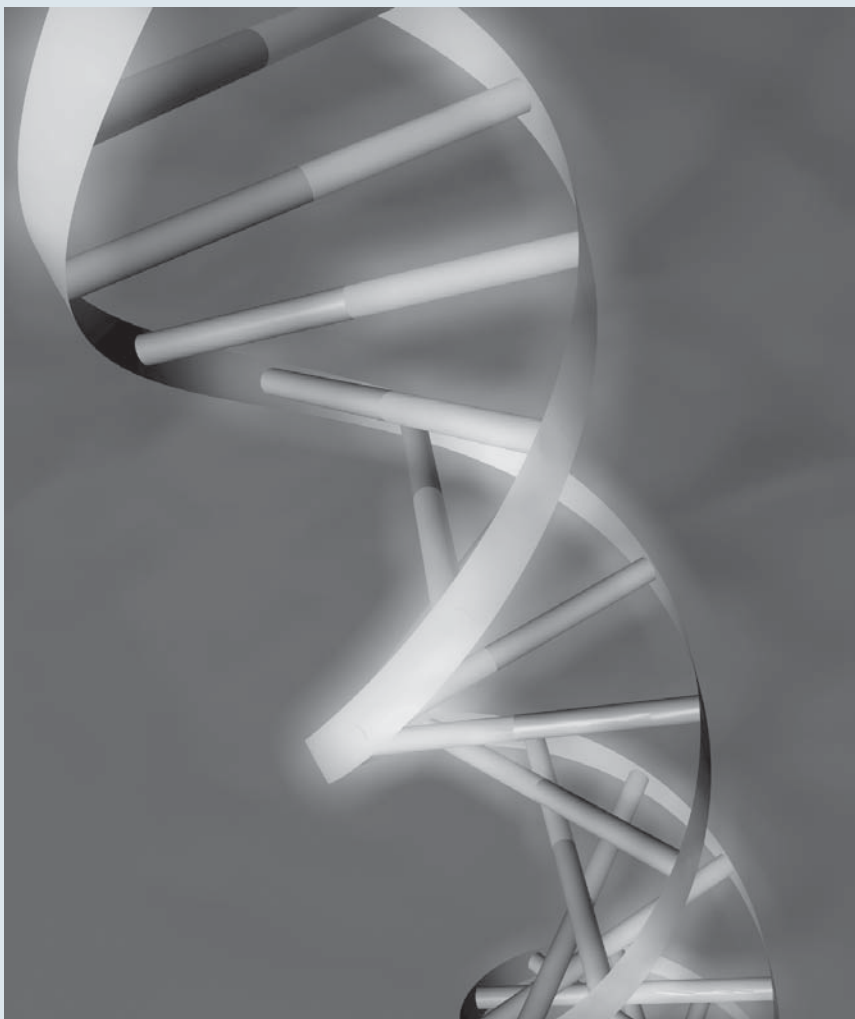
Hvornår kan gentestning udføres?

En genetisk test kan udføres hos helt unge dyr, før end evt. symptomer kan opdages. En DNA analyse af kattens gener kan med fordel bruges til at identificere anlægsgæber af de kendte arvelige lidelser. Dog forudsætter det, at man kender til det muterede gen og dets relevans for sygdommen, man vil teste for. Med andre ord: Man skal vide præcist, hvordan nålen i høstakken ser ud, inden det giver mening at lede efter den.

Forinden testning er det derfor en fordel at snakke med sin dyrlæge for at få belyst testens anvendelighed i forhold til den enkelte katterace samt evt avlsforhold.

Testens praktiske udførelse

PCR metoden (Polymerase Chain Reaction på engelsk) anvendes til genetiske test for arvelige sygdomme. Den del af genets DNA, som muligvis indeholder det muterede gen, bliver oprenset og opformeret. Herefter sammenlignes gensekvensen med den samme gensekvens fra genetiske raske dyr. Derfor skal laboratoriet have nok repræsentativt materiale fra din kat for at lave undersøgelsen. Det vil



sige, der skal være nok cellemateriale fra katten i den udtagne prøve, for ellers kan den ikke bruges. Derfor er det enten nødvendigt med en blodprøve taget af dyrlægen eller i nogle tilfælde en godt udtaget svaaberprøve fra indersiden af kinden. Skrabet på kindens inderside skal være dybt så mange celler kommer med, da spyt ikke kan bruges. Det kan betyde, at katten må beroliges eller bedøves forud for prøveudtagningen. Udfor den enkelte test er angivet, hvilken type materiale, som skal bruges.

Resultatsvar

Følgende engelske resultatsvar er mulige fra Vet. Med.Lab.:

1. *The animal is genetically healthy/sound in respect of the disease tested.*



Det betyder, at den undersøgte mutation ikke er fundet. Ingen af de to alleler bærer den specifikke mutation, og din kat kan derfor heller ikke give sygdommen videre til afkom.

2. The animal is heterozygous in respect of the mutation in question.

Det betyder, at katten er heterocytot bærer (bærer af eet muteret gen). Om den har fået det muterede gen fra moderen eller faderen, kan testen ikke afgøre. Hvis mutationen arves autosomal dominant, vil katten fænotypisk udvise symptomer. Hvis arvegangen er autosomal recessiv, giver det ikke nødvendigvis symptomer på den arvelige lidelse. I begge tilfælde vil katten kunne give det muterede gen videre til sit afkom (50% sandsynlighed).

3. The animal is homozygous in respect of the genetic defect in question.

Begge alleler vil have det muterede gen. Katten vil fænotypisk vise symptomer på sygdommen, og den vil med 100% sandsynlighed give genet videre til sit afkom.

Det er vigtigt at holde sig for øje, at selvom katten eventuelt har en genetisk mutation, så vil opdagelsen af det muterede gen ikke nødvendigvis kunne sige noget om den senere udvikling af sygdommen og alvorligheden af denne. Igen skal dyrlægen konsulteres, førend der træffes endegyldige konklusioner på basis af svaret fra den genetiske test.

Hvilke test kan udføres?

Vet.Med.Lab kan p.t. udføre følgende genetiske test hos kat:

Gangliosidosis hos Korat er en autosomal recessiv arvelig sygdom, som forårsager to forskellige fejl i fedtstofskiftet (lipid storage disease). Der er identificeret to hovedformer, henholdsvis GM1 og GM2. Fælles for begge typer er, at de giver en alvorligt udviklende sygdom i blandt andet centralnervesystemet, og neurologiske symptomer vil optræde hos alle homocytote anlægsbærere. Ofte ses skælven og rystelser, der udvikler sig til lammelse i de første måneder af kattens liv. Korat kattene har begge former af sygdommen, og racen er ramt grundet fortsat avl

med sunde heterocytter. Man bør overveje at teste alle katte før avl for at undgå anlægssbærere.

Genetisk arvegang: autosomal recessiv

HCM (hypertrophic cardiomyopathy) HCM er den mest almindelige hjertelidelse hos kat. Defekten skyldes en autosomal dominant arvegang. Med andre ord katte med kun eet muteret allel bliver med stor sandsynlighed syge. Anlægssbærere med to afficerede alleler vil udvikle mere alvorlig sygdom. Da det fænotypiske billede er meget variabelt, er det vigtigt, at du snakker med dyrlægen om betydningen af testresultatet sammenholdt med symptomerne fra din kat. Grunden til dette er, at det meget varierende symptombillede kan være udtryk for, at der er flere gener involveret end dem, som på nuværende tidspunkt kan identificeres. Den nyeste forskning tyder på, at der er mindst to mutationer ansvarlige for sygdommen.

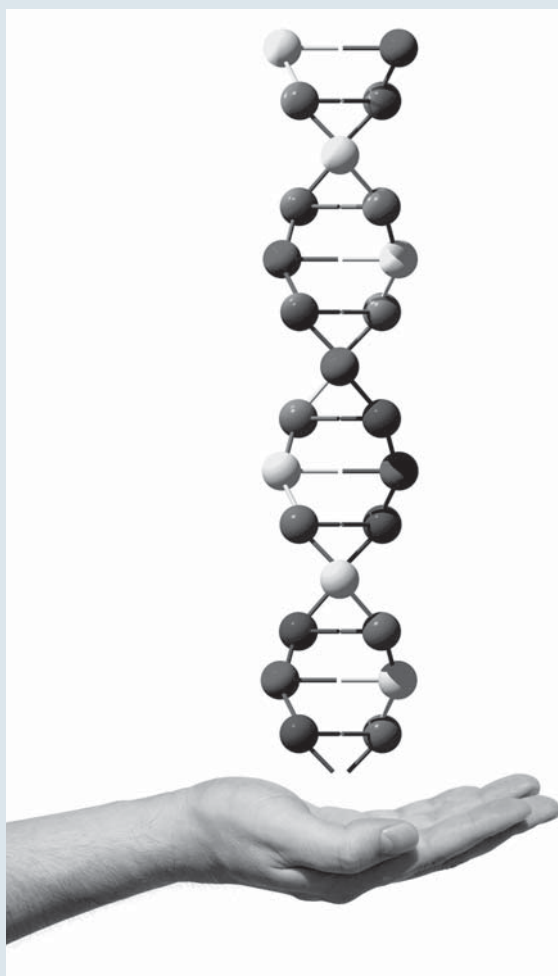
Vet.Med.Lab tilbyder i øjeblikket testning for to mutationer hos Maine Coon og deres krydsninger. For Ragdolls testes for en mutation. Testene er under konstant udvikling, så snak med din dyrlæge med henblik på eventuel aktualitet for din katterace.

Genetisk arvegang: Autosomal dominant.

PKD (Polycystic kidney disease) findes overalt, og omtrent 38% af perserkatte har sygdommen. Lidelsen udvikles meget langsomt og ender med dødelig nyresvigt. Den genetiske test er overlegen i forhold til ultralydsundersøgelse, og selv sunde anlægssbærere kan opdages. Dog skal svar fra testen igen sammenholdes med de kliniske fund ved din dyrlæges undersøgelser. Det er muligt at lave testene hos: Persian, Himalaya, Siameser, Ragdoll, Europæisk Kort-hår, American Shorthair, Exotic Shorthair, British Shorthair, Selkirk Rex og Scottish Fold.

Genetisk arvegang: Autosomal dominant

PRA (Progressive retinal atrophy) optræder hos flere forskellige hunde- og katteracer. Sygdommen skyl-



des ændringer i fotocellerne på retina. Selv om der er forskellige former af PRA, vil alle berørte dyr ikke alene vise samme symptomer (natteblindhed, reduceret dagssyn) men også oftalmoskopiske forandringer. Kun starttidspunktet for symptomernes optræden er forskellig mellem katteracerne.

Test for rdAc PRA formen er p.t. kun mulig for Abyssinier og Somali katte.

Genetisk arvegang: autosomal recessiv

Andre genetiske tests

Vet.Med.Lab. kan også teste for de mutationer, som er tilstede ved Glycogen storage disease Type IV og Pyruvat mangel (pyruvate deficiency) hos katte. Kontakt i givet fald din dyrlæge for yderligere oplysninger.

Faderskab (Parentage Verification)

Afgørelse af faderskab bestemmes ud fra analyse af prøver fra killingen, moderen og den forventede far.

Princip: Genetisk materiale indeholder et stort antal af DNA segmenter, de såkaldte mikrosatelitter, som består af myriader af gentagne kopier af korte DNA sekvenser. Hvert individ har en hel unik sammensætning af sådanne mikrosatelitter, og der er praktisk talt ikke to identiske individer, dog bortset fra monocygotiske tvillinger. Killingen arver i princippet 50% af arvematerialet fra moderen og 50% fra faderen. Og derfor skal mikrosatelitter fra killingen kunne genfindes hos enten moderen eller faderen. Det betyder konkret, at enhver del af genomet, som ikke kommer fra moderen, må komme fra faderen. I det tilfælde, hvor en mikrosatellit hos killingen ikke kan findes i genomet hos moderkatten eller den formodede fader, så kan fundet med stor sandsynlighed udelukke denne hankat som far til killingen. Sikkerheden øges ved at sammenligne flere mikrosatelitter på genet, hvorfor det anbefales at undersøge mindst

ti forskellige mikrosatelitter (fra ISAG – International Society for Animal Genetics).

Når der skal faderskabstestes, er det nødvendigt med materiale indeholdende celler (enten blod eller svaaber fra indersiden af kinden) fra killing, moderkat samt materiale fra hver af de mulige hankatte.

PCR praktiske tips

For det meste vil de genetiske test være udført indenfor to uger efter ankomst til laboratoriet. Det forudsætter dog prøvemateriale, som indeholder celler fra din kat.

I meget sjældne tilfælde kan det ske, at der vil optræde proteiner i blodet, som kan ødelægge PCR testens enzymer. Derfor kan disse test ikke udføres eller fortolkes ordentligt. Det er ikke muligt at forudse den uheldige reaktion forud for analysen. Det afsløres først midt i analysens udførelse. I disse tilfælde bliver testen kørt endnu engang, hvorfor resultatet først foreligger nogle dage senere. Det vil være en god ide at tage højde for dette, og dermed beregne minimum tre uger for en PCR test.

Som ejer af katten kan du hjælpe dyrlægen med detaljerede og korrekte oplysninger allerede ved første besøg, så certifikat og resultat kan sendes hurtigst muligt til klinikken.

Såfremt du ønsker et certifikat, skal du og dyrlægen huske at afkrydse det på den specielle rekvisition fra Vet.Med.Lab. Disse nye formularer er kommet i september 07, og kan rekvireres af dyrlægen ved forespørgsel. Følgende informationer er nødvendige for at laboratoriet kan udskrive et certifikat

- 1) *Kattens navn ifølge stamtavle*
- 2) *Race (på dansk og også meget gerne på engelsk)*
- 3) *Identifikation (tatoverings- eller chipnummer)*
- 4) *Stamtavle nummer*

Certifikatet vil blive sendt direkte til din dyrlæge, så snart det pålidelige og akkrediterede testresultat foreligger.

Futte, huskat. Ejer: Susanne Hvenegaard

