

Hannes Lohi

6.5.2020

Molekyyligenetiikan professori
Helsingin yliopisto ja Folkhälsanin tutkimuskeskus
Koirien geenitutkimusryhmän johtaja

Perinnöllinen Laforan tauti beagleissä – geenitestillä taudista eroon

Laforan tauti ja sen geenit

Sokeri toimii elimistön energian lähteenä. Sokeria pitää olla sopivasti tarjolla ja sen määrää säädellään tarkasti kudoksissa ja soluissa. Ylimääräinen sokeri varastoidaan kudoksiin liukoiseksi glykokeeniksi, josta sokeri voidaan tarvittaessa irrottaa. Sokerin saanti on erityisen tärkeää aivojen ja hermosolujen toiminnalle.

Laforan taudissa sokeriaineenvaihdunta järkkyy. Liukoisen glykokeenin tuottaminen ei onnistu ja soluihin kertyy tärkkelysmäistä sakkaa. Sakka on erityisen haitallista hermosoluille, jotka alkavat surkastua.

Sokeriaineenvaihdunnan säätelyyn osallistuu eri useita eri entsyymejä – kuten laforin ja malin. Näiden entsyymien puute aiheuttaa nimensä mukaisesti Laforan taudin. Laforin ja malin entsyymejä tuotetaan EPM2A ja NHLRC1 geeneistä. Näiden kahden geenin mutaatiot aiheuttavat Laforan taudin. Tähän teini-iässä ihmisellä puhkeavaan sairauteen liittyy vakavia epilepsiakohtauksia, jotka johtavat lyhyessä ajassa potilaan kuolemaan. Sairauteen ei ole toistaiseksi parantavaa hoitoa, vaikka epilepsiakohtauksia voidaankin lääkkeillä jonkin verran hillitä.

Koirien Laforan tauti

Laforan tautia on raportoitu koirissa jo 1970-luvulla. Ensimmäiset kuvaukset tehtiin beagleillä. Sen jälkeen sairautta on löydetty useista eri roduista kuten mäyräkoirista, villakoirista ja bassetista. Kuten ihmisellä, koirien Laforan tautiin liittyvät kudoksiin kertyvät sokerisakat ja paheneva epilepsia. Koirilla sairaus puhkeaa yleensä vasta aikuisiässä 5-7 –vuotiaana ja toisin kuin ihmispotilaat, koirat saattavat selvitä pahenevan sairauden kanssa useita vuosia.

Koirien epilepsiaoireet vaihtelevat yksilöittäin. Tyypillisiin oireisiin liittyvät voimakkaista lihasnykäyksistä lievempään lihastärinään ja ajoittaiseen säpsähtelyyn. Oireet voivat olla niin lieviä, että niitä ei epileptisiksi tunnista, jos ei osaa Laforan tautia epäillä. Epilepsialääkkeistä ja sokeriköyhästä ravinnosta voi olla hyötyä epilepsian hillitsemiseksi.

Koirien Laforan tauti liittyy NHLRC1-geenin muutokseen. Geenivirhe löydettiin alun perin karkeakarvaisista kääpiömäyräkoirista ja bassetista 15 vuotta sitten.

Geenivirhe on epätavallinen. Se liittyy erikoiseen NHLRC1-geenin rakenteelliseen toistojaksoon koirien perimässä. Geenissä on 12 emäksen mittainen toistojakso. Terveillä koirilla toistojaksoja on perimässä yleensä kaksi tai kolme. Epileptikoilla niitä voi olla jopa 30 kappaletta peräkkäin. Käytännössä tämä tarkoittaa, että epileptisten koirien perimässä on pitkä pätkä ylimääräistä

”tavaraa”, joka rikkoo NHLRC1-geenin ja estää näin malin -entsyymien tuotannon tuhoisin seurauksin. Geenitesti perustuu toistojakson pituuden mittaamiseen.

Toistojakso-DNA löytyy kaikkien koirien perimästä. Se on rakenteeltaan epästabiili ja saattaa lähteä laajentumaan millä tahansa rodulla. Periaatteessa kaikki rodut ovat siis alttiita Laforan taudille. Ei olekaan yllätys, että nyt kun geenitesti on saatavilla, Laforan tautia on raportoitu yhä useammasta rodusta. Mutaatiota on kuvattu mm. karkeakarvaisesta kääpiömäyräkoirasta, bassetista, beaglesta, chihuahuasta, corgista ja ranskanbulldogista. Uusia rotuja raportoitaneen jatkossa lisää.

Geenitestillä sairaudesta eroon

Laforan tauti on peittyvästi periytyvä eli resessiivinen. Molempien vanhempien pitää olla kantajia, jotta koira sairastuu. Tällaisten kantajayhdistelmien kaikilla pennuilla on 25% todennäköisyys saada mutaatiot molemmilta vanhemmilta, 50% todennäköisyys kantajuuteen eli periä vai toiselta vanhemmalta mutaatio ja 25% todennäköisyys olla vapaa mutaatiosta kokonaan. Kantajakoirat eivät sairastu ja niitä voi käyttää jalostukseen, kunhan varmistetaan, että toisella osapuolella ei ole kantajuutta laisinkaan eli geenitestin tulos on normaali. Järjestelmällisellä jalostussuunnitelmalla Laforan tautia voidaan hyvin vastustaa rodussa.

Rotujärjestö on aivan oikein lähtenyt selvittämään Laforan taudin yleisyyttä jalostuskoirissa. Muutamia kymmeniä koiria on testattu ja kantajia on löytynyt useiden maiden linjoista. Testauksia kannattaa jatkaa ja jalostuspäätökset pohjata sitten tuloksiin, jotta Laforan tautia sairastavia koiria ei enää synny. On mahdollista ja todennäköistä, että rodussa on myös muuta epilepsiaa, joiden geenitaustaa ei vielä tunneta. Tämänkin epilepsia tutkiminen helpottuu, kun joukosta tunnistetaan ”Lafora epileptikot” pois.