

Saatavilla olevien geenitestien hyödyllisyys saksanpaimenkoirajalostuksessa

Jalostustoimikunta / Eero Lukkari

Sanastoa

Alleeli = Saman geenin vaihtoehtoisia muotoja, joilla on kromosomissa sama paikka eli lokus

DLA = Dog leukocyte antigen, keskeinen immuunijärjestelmään vaikuttava geenialue koiralla

Geeni = DNA:n toiminnallinen alue, jonka perusteella solu rakentaa RNA-polymeerin, joka voi olla itsessään toiminnallinen tai sen perusteella rakennetaan polypeptidiketju, mistä muokataan edelleen proteiini

Haplotyyppi = Monen geenin alleelien muodostama yhdistelmä, joka periytyy yhdessä

Heterotsygootti = Molemmissa vastinkromosomeissa on geenistä erilainen alleeli (voidaan käyttää myös haplotyypeistä)

Homotsygootti = Molemmissa vastinkromosomeissa on geenistä samanlainen alleeli (voidaan käyttää myös haplotyypeistä)

Saatavilla olevat testit

Geenitestejä saksanpaimenkoirilla yleisesti esiintyvistä perinnöllisistä sairauksista on saatavilla perianaalifistelialle, pannukselle ja degeneratiiviselle myleopatialle. Kahdelle ensin mainitulle testiä tarjoaa suomalainen yritys Genoscooper, viimeksi mainitulle testiä tarjoavat ainakin amerikkalainen OFA ja brittiläinen Laboklin. Lisäksi Laboklin tarjoaa geenitestejä kääpiökasvuisuudelle ja tyyppin VII mukopolysakkaridoosille, mutta nämä sairaudet ovat suomalaisilla saksanpaimenkoirilla ilmeisesti niin harvinaisia, että testaaminen ei ole järkevää, ellei kyseessä ole tiedossa oleva riskisuku. Genoscooper tarjoaa myös DLA-monimuotoisuustestiä.

Perianaalifisteliää, pannusta ja degeneratiivista myleopatiää pidetään kaikkia kroonisina autoimmuunisairauksina, joihin ei ole olemassa parantavaa hoitoa. Autoimmuunisairaudet johtuvat immuunijärjestelmän toimintahäiriöstä, jossa se hyökkää elimistön omia soluja vastaan.

Immuunijärjestelmän toimintaan liittyy vahvasti MHC-geenialue (jota koirilla kutsutaan DLA:ksi), minkä vuoksi kyseinen geenialue on otettu tutkimuksissa tarkkailuun. Perianaalifistelia- ja pannustutkimuksissa on tutkittu DLA-alueen luokan II kolmea geeniä, joiden nimet ovat DRB1, DQA1 ja DQB1. DLA-monimuotoisuustestissä tutkitaan samoja geenejä, joten perianaalifistelia- ja pannusgeenitestit sisältyvätkin käytännössä DLA-monimuotoisuustestiin.

Perianaalifistelia

Perianaalifistelia (tai anaalifurunkuloosi) on krooninen sairaus, jossa peräaukon lähistölle puhkeaa märkiviä, kivuliaita avanteita. Saksanpaimenkoirat ovat sitä sairastavissa koirissa ylliedustettuina yli 80 prosentin osuudella, joten on selvää, että sairaudella on perinnöllistä taustaa. Kennedy et al. (2007) löysivät, että DLA-alleelia DRB1*00101 esiintyi huomattavasti useammin perianaalifisteliä sairastavilla kuin terveillä koirilla. Homotsygoottina kyseisen alleelin omaavat koirat olivat aineistossa kaikki sairaita ja olivat myös sairastuneet keskimäärin nuorempina. On kuitenkin hyvä huomata, että 64 % sairaista koirista ei omannut kyseistä alleelia. Kyseinen alleeli ei voi siis olla yksin syynä perianaalifistelian kehittymiselle, vaikka se riskiä nostaakin, vaan taustalla on oltava muitakin geenejä. Riskialleeli ei ole kovin yleinen saksanpaimenkoirissa, terveessä kontrolliryhmässä se oli 6,4 prosentilla.

Pannus

Pannus (tai krooninen pinnallinen keratiitti) on silmän sarveiskalvon pinnan krooninen tulehdus, jossa silmän pinnalle muodostuu pigmentoitunut ja verisuonellinen kalvo. Jokinen et al. (2010) löysivät, että DLA-haplotyyppi DRB1*01501/DQA1*00601/DQB1*0030 lisää riskiä sairastua pannukseen 2,7 kertaiseksi. Kyseinen haplotyyppi homotsygoottina lisää riskin yli kahdeksankertaiseksi ja yleinen DLA-haplotyyppien homotsygoottisuus nelinkertaiseksi. On kuitenkin jälleen huomattava, että sairaista koirista 53 % ei omannut kyseistä riskihaplotyyppiä. Kyseinen haplotyyppi ei siis yksin selitä pannuksen syntyä, vaan taustalla on oltava muitakin geenejä. Lisäksi on huomattava, että kyseinen riskihaplotyyppi oli toiseksi yleisin terveiden ryhmässä. Jos katsomme perianaalifisteliatutkimusta (Kennedy et al. 2007), sen mukaan kyseinen pannuksen riskiä nostava haplotyyppi esiintyi perianaalifisteliä sairastavilla brittiläisillä koirilla 6,5 prosentilla ja terveillä 20,7 prosentilla. Eli vaikka kyseinen haplotyyppi lisää pannuksen riskiä, se saattaa jopa vähentää riskiä sairastua perianaalifisteliaan.

Degeneratiivinen myelopatia

Degeneratiivinen myelopatia on keski-ikäisiä tai vanhoja koiria vaivaava etenevä selkäytimen rappeuma, joka halvaannuttaa koiran takajalat. Awano et al. (2008) tutkivat SOD1-geeniä, jonka mutaatiot voivat ihmisillä aiheuttaa ASL-taudin. Geenistä löytyi muutos, jolla oli voimakas yhteys degeneratiiviseen myelopatiaan. Kaikilla tiukoin kriteerein diagnosoiduilla sairailta koirilla eräs emäspari geenistä oli A/A, kun taas terveillä esiintyi lisäksi tyyppejä A/G ja G/G. A/A ei aina aiheuttanut sairautta (34 % terveistä kontrolleista oli myös A/A) tai saattoi aiheuttaa sen vasta hyvin

vanhoilla koirilla. Neljästä muusta kromosomista löytyi heikompi yhteys sairauteen, mikä saattaa tarkoittaa sairauden periytymisen polygeenistä luonnetta. Tsai et al. (2011) omassa tutkimuksessaan löysivät myös sairaita koiria joiden genotyyppi oli A/G, mutta kyseessä olivat mahdollisesti virhediagnoosit, sillä koiria ei tutkittu ruumiinavauksin. OFA:n testaamista saksanpaimenkoirista, joista tulos on saatavilla sen tietokannasta kirjoitushetkellä (2000 koiraa), 15 % on A/A, 20 % A/G ja 66 % G/G.

DLA-monimuotoisuus

Saksanpaimenkoirilla DLA-alueen monimuotoisuus on vähäistä. Taulukkoon 1 on kerätty Briteissä ja Suomessa yleisimmin esiintyvät DLA-haplotyypit. Suomalaisten koirien tiedot on poimittu pannus- ja perianaalifisteliatutkimuksista, joten kyse ei ole satunnaisotannasta vaan osa on sairaita ja osa terveitä kontrolleja, joten suomalaisten koirien tulos on siitä sekä lukumäärän vähäisyydestä johtuen ei vastaa todellisuutta, vaan kyseisten sairauksien riskihaplotyypit ovat ylliedustettuina. Eli todennäköisesti erot maiden välisissä populaatioissa ovat vielä pienemmät kuin taulukko antaa ymmärtää. Jokinen et al. (2010) toteaa, että haplotyyppien epätasainen jakautuminen saksanpaimenkoirilla vihjaa hyvin vähäisestä perinnöllisestä monimuotoisuudesta rodussa. Monilla muilla aiemmin tutkituilla roduilla haplotyyppien jakautuminen on ollut tasaisempaa.

Taulukko 1. Eri DLA-haplotyyppien yleisyys saksanpaimenkoirilla. (Jokinen 2011, Kennedy et al. 2008)

DRB1 DQA1 DQB1	Briteissä (322 koiraa)	Suomessa (82 koiraa)	Huom.
01101 00201 01302	37 %	40 %	Pannuksen riskihaplotyyppi Perianaalifistelian riskihaplotyyppi
01501 00601 00301	21 %	34 %	
00101 00101 00201	11 %	14 %	
00102 00101 00201	6,9 %	2,4 %	
01501 00601 02301	6,5 %	1,2 %	
01201 00401 013017	3,8 %	1,8 %	
00201 00901 00101	2,1 %	2,4 %	
01502 00601 02301	2,1 %	1,2 %	
01502 00601 00301	1,5 %	0 %	
00601 005011 00701	1,2 %	0 %	
Muut	7,2 %	3,0 %	

DLA-alueen monimuotoisuus eli heterotsygoottisuus olisi tärkeää, sillä sen heterotsygoottisuus näyttäisi suoraan vähentävän riskiä autoimmuunisairauksiin, kuten pannuksen kohdalla todettiin. DLA-haplotyypeiltään homotsygoottisia oli brittiläisistä koirista 26 %, ja tilanne lienee vastaava myös Suomessa. Prosenttiosuus, joka on huomattavan korkea, johtuu haplotyyppien epätasaisesta jakautumisesta. Saksanpaimenkoirien perinnöllisen monimuotoisuuden vähäisyys on yksi syy immunologisten sairauksien yleisyydelle rodussa.

Suosituks

Pannus- ja perianaalifistelien riskiä lisääviä haplotyyppijä ei ole mahdollista jättää jalostuksen ulkopuolelle, sillä ne ovat kaksi yleisintä haplotyyppiä ja noin puolet saksanpaimenkoirista omaa niistä vähintään toisen (brittikoirista, mutta lukema lienee vastaava Suomessakin). Jos haplotyyppit on testattu, on tietenkin järkevää olla yhdistämättä kahta saman riskihaplotyyppin omaavaa koiraa. Silloin ei synny pentuja, joilla olisi kaksi samaa riskihaplotyyppiä eli ne olisivat homotsygoottisia. Näin vältetään sellaisten pentujen syntyminen, joilla riski sairastua pannukseen tai perianaalifisteliaan on kaikkein suurin.

Sama koskee DM-geenitestiä. Jos sitä käytetään, ei ole syytä tehdä yhdistelmää, joka tuottaa varmasti sairaita koiria, vaan tehdä seuraavia yhdistelmiä, jolloin ei synny sairaita, ja mitään koiria ei tarvitse tuloksen takia jättää jalostuksen ulkopuolelle:

$G/G \times G/G \rightarrow$ kaikki pennut G/G (terveitä)

$G/G \times A/G \rightarrow$ puolet A/G (kantaja) ja puolet G/G (terve)

$G/G \times A/A \rightarrow$ kaikki A/G (kantaja)

DLA-geenien selvittämistä voi käyttää hyödyksi etsittäessä koiria, joilla olisi jokin harvinaisempi haplotyyppi tai -tyypit kuin yleisimmät. Yhdistelmää suunniteltaessa sitä voi käyttää valitsemaan vanhemmat, joilla ei ole samoja haplotyyppijä ja näin saadaan kaikille pennuille DLA-alue heterotsygoottiseksi, mikä suoraan vähentää riskiä ainakin pannukseen ja mahdollisesti myös muihin immunologisiin sairauksiin.

Geenitestit ovat tällä hetkellä niin kalliita saatavaan hyötyyn nähden, että niiden tekemistä ei voida edellyttää. Tulevaisuudessa niiden hinnan teknologian kehityksen vuoksi voi odottaa laskevan. Perinnöllisen monimuotoisuuden vaaliminen ei kuitenkaan vaadi kalliita geenitestejä, sillä sukutaulujen tutkiminen on ilmaista. On paljon todennäköisempää, että harvinaisempien sukujen edustajat omaavat harvinaisempia alleleja kuin yleisten sukujen edustajat. Kasvattajien tulisi

käyttää rohkeasti harvinaisempien sukujen edustajia jalostukseen, vaikka se tarkoittaisi kompromisseja muissa jalostustavoitteissa. Sillä jos saksanpaimenkoiran perinnöllinen monimuotoisuus vielä nykyisestäkin vähenee, ei rodun tulevaisuus näytä valoisalta.

Lähteet

Awano T, Johnson GS, Wade CM, Katz ML, et al. (2009) Genome-wide association analysis reveals a SOD1 mutation in canine degenerative myelopathy that resembles amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 2794–2799.

Jokinen P. (2011) Identifying Genetic Risk Factors in Canine Autoimmune Disorders. Väitöskirja. Helsingin Yliopisto.

Jokinen P, Rusanen EM, Kennedy LJ, Lohi H. (2010) MHC class II risk haplotype associated with Canine chronic superficial keratitis in German Shepherd dogs. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 140: 37–41

Kennedy LJ, O'Neill T, House A, et al. (2008) Risk of anal furunculosis in German Shepherd dogs is associated with the major histocompatibility complex. *Tissue Antigens* 71: 51–56.

Tsai KL, Noorai RE, Starr-Moss AN, et al. (2011) Genome-wide association studies for multiple diseases of the German Shepherd Dog. *Mammalian Genome* 23:203–211