

KEESHONDIEN MHC II-GEENIEN MONIMUOTOISUUSKARTOITUS

Koirilla esiintyy useita erilaisia perinnöllisiä sairauksia samalla tavalla kuin ihmisilläkin. Rotuhistoriasta johtuen perinnöllisten sairauksien yleisyys rodussa saattaa olla kuitenkin moninkertainen ihmiseen verrattuna. Jalostukseen on usein käytetty ja käytetään edelleen lähisukulaisia tai samoja yksilöitä. Puhdasrotuisuuteen liittyvä sisäsiittoisuus lisää rodulle tyypillisten sairauksien kantajien ja sitä kautta myös sairastuvien yksilöiden määrää.

MHC ”major histocompatibility complex” on tärkeä perimän geenialue. MHC-geeneillä on lukuisia tärkeitä tehtäviä. Ne vastaavat sekä omien kudosten että erilaisten taudinaiheuttajien tai muuten elimistölle vieraiden aineiden tunnistamisesta ja asianmukaisen puolustusreaktion aikaansaamisesta. MHC geenialueen perinnöllinen monimuotoisuus vaikuttaa merkittävästi elimistön puolustusjärjestelmän toimivuuteen. Koiran keskeisiä MHC-geenejä kutsutaan myös lyhenteellä DLA, joka tulee sanoista ”dog leucocyte antigen”.

Eri koirarotujen pitkään jatkuneiden jalostuskäytäntöjen seurauksena koirarotujen MHC-geenin monimuotoisuus on yleisesti ottaen vähäistä. MHC-geenin monimuotoisuuden väheneminen saattaa altistaa koiriamme erilaisille autoimmuunisairauksille kuten diabetekselle, reumalle, moniniveltulehdukselle, kilpirauhasen vajaatoiminnalle, puolustusjärjestelmän toimintahäiriöstä johtuvalle anemialle (AIHA) ja Addisonin taudille. Tätä taustaa vasten MHC geenien monimuotoisuuden kartoittaminen ja seuraaminen on tärkeää rodun elinvoiman säilyttämiseksi ja sairauksien vastustamiseksi.

Perimäkartoituksen myötä syntyneiden työkalujen avulla MHC-geenin monimuotoisuutta voidaan seurata koirien DNA:sta. Koiran perimän MHC-geenialueella, kromosomissa 12, on yli sata eri geeniä. Nämä geenit voidaan jakaa ainakin kolmeen luokkaan (I-III) niiden toiminnan perusteella. DLA-monimuotoisuutta kartoitettaessa selvitetään luokkaan II kuuluvien DRB1, DQA1 ja DQB1- geenien alleelikirjoja (alleeli = saman geenin eri muotoja) ja alleeleista muodostettavien yhdistelmien eli haplotyyppien kirjoja. Mitä enemmän erilaisia alleeleja ja haplotyypejä löydetään, sen monimuotoisempi rotu on tämän geenialueen suhteen. MHC-geenin suhteen samaperintäinen yksilö, jolla siis on perimässään jostain tietystä geenistä vain yksi alleeli, saattaa sairastua helpommin tartuntatauteihin ja autoimmuunisairauksiin. On siis kannattavaa pyrkiä säilyttämään tai jopa lisäämään yksilöiden eriperintäisyyttä DLA-haplotyyppien suhteen. Eriperintäisellä yksilöllä on perimässään tietystä geenistä tai geenialueesta kaksi erilaista versiota. On kuitenkin huomioitava, että vaikka tietyt MHC-geenin alleelit usein lisäävät tautiriskiä, niin ne eivät yksistään selitä autoimmuunisairauksien mekanismeja. Taustalla on aina muitakin riskigenejä ja altistavia tekijöitä.



Kuva 1. Koiran MHC-alue sijaitsee kromosomissa 12. MHC-luokat I, III ja II ovat kromosomissa peräkkäin. Tutkitut geenit DRB1, DQA1 ja DQB1 sijaitsevat vierekkäin ja kuuluvat toiminnaltaan II-luokan geneihin. (kb = kiloemäs, DNA:n mittayksikkö)

Keeshondien DLA-monimuotoisuustutkimuksen tulokset

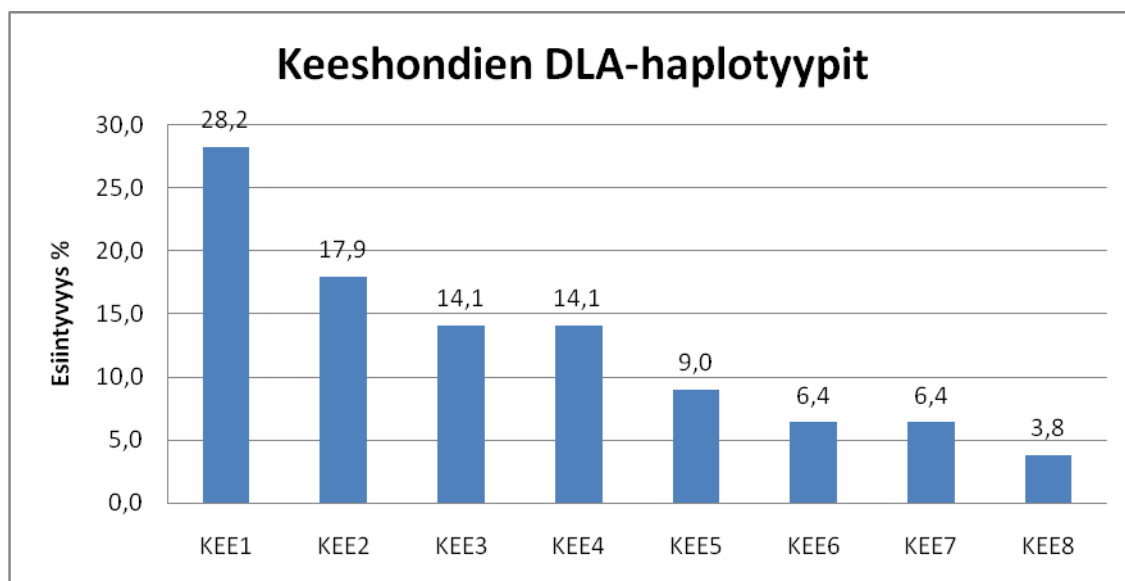
Genoscoperin ja Helsingin yliopistossa toimivan koirien geenitutkimusryhmän yhteistyönä on selvitetty DLA-alueen monimuotoisuutta 39 keeshondin verinäytteistä eristetyistä perintötekijöistä. Mukaan valittiin mahdollisimman kattava otos Suomen keeshond kannasta hyödyntäen pääasiassa koirien DNA-pankkiin toimitettuja verinäytteitä.

DLA-tutkimuksen tulokset on esitetty taulukossa 1 sekä kuvissa 2 ja 3. Rodulla havaittiin seitsemän DRB1-alleelia (= seitsemän eri muotoa DRB1 geenistä), neljä DQA1-alleelia ja seitsemän DQB1-alleelia. Koska DRB1-, DQA1- ja DQB1-geenit periytyvät aina yhdessä ”toisiinsa kytkeytyneenä”, niistä muodostuu kolmen alleelin yhdistelmiä eli haplotyyppiä. Keeshondeilta löytyi yhteensä kahdeksan erilaista haplotyyppiä. Haplotyyppit on nimetty yksinkertaisesti KEE1, KEE2 ja niin edelleen.

Tulosten perusteella keeshondien perimässä on neljästä viiteen yleisempää DLA-haplotyyppiä. Noin kolmella neljäsosalla Suomen keeshond kannan yksilöistä on perimässään jokin näistä yleisemmistä haplotyypeistä. Yleisin KEE1-haplotyyppi esiintyy yksistään noin kolmasosalla kaikista koirista. Onneksi vähäisemmässä määrin esiintyviä haplotyyppiäkin löytyy kohtuullisen monen koiran perimästä. Haplotyyppit ovat siis jakautuneet melko hyvin populaation eri koirien perimään. Tarkemmat tulokset on esitetty taulukossa 1 ja kuvassa 2. Erilaisten haplotyyppien määrän ja niiden levinneisyyden tasaisuuden säilyttämiseksi rodun haplotyyppijakama kannattaa pyrkiä huomioimaan tulevissa jalostussuunnitelmissa.

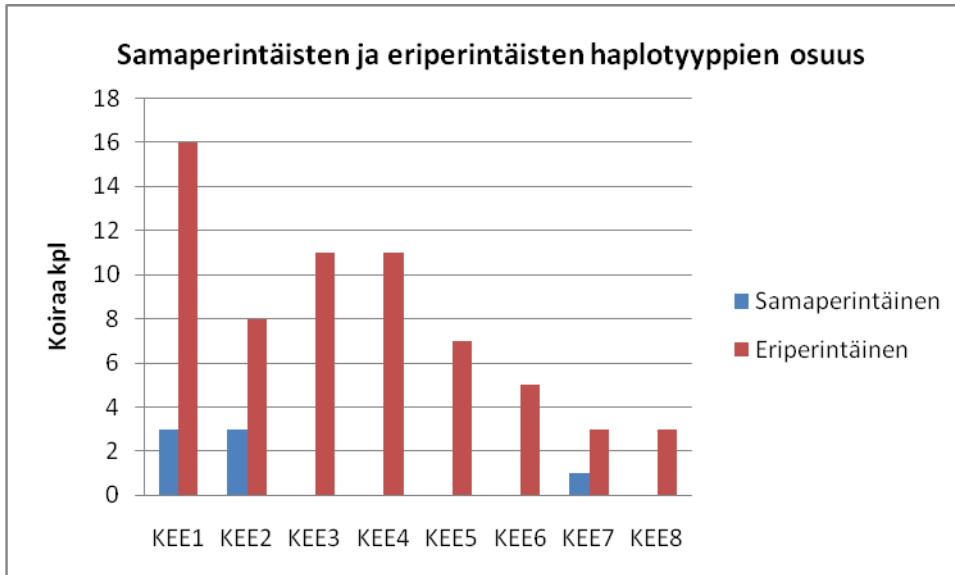
Taulukko 1. Yhteenvedo 39 keeshondin DLA-monimuotoisuudesta vuonna 2010.

Haplotyyppi	DRB1	DQA1	DQB1	Esiintyvyys, %
KEE1	02001	00401	01303	28,2
KEE2	00601	005011	00701	17,9
KEE3	01501	00601	01101	14,1
KEE4	01502	00601	02301	14,1
KEE5	00101	00101	03601	9,0
KEE6	00901	00101	008011	6,4
KEE7	01201	00101	00201	6,4
KEE8	01501	00601	02301	3,8
Eri alleeleja	7	4	7	



Kuva 2. Haplotyyppien prosentuaaliset osuudet tutkitussa aineistossa.

DLA-kartoituksen eräs tavoite on selvittää kuinka paljon tutkitun populaation koirista on samaperintäisiä kunkin haplotyyppin suhteen. Keeshondit osoittautuivat varsin eriperintäisiksi nyt tutkitun DLA-geenialueen suhteen. Tutkimuksen 39 koirasta löytyi vain 7 yksilöä, jotka olivat samaperintäisiä. Vain vajaat 20 prosenttia tutkituista koirista kantaa siis samaa haplotyyppiä molemmissa kromosomeissaan (Kuva 3). Samaperintäisyys jakautui kahdelle yleisimmälle (KEE1 ja KEE2) ja yhdelle harvinaisemmalle haplotyypille (KEE7).



Kuva 3. Haplotyyppien suhteen samaperintäisiä koiria oli tutkimusaineistossa vähän, vain 20 prosenttia kannan kaikista yksilöistä.

Kullakin rodulla on sille ominainen ”DLA-profiili”. Se heijastelee rodun syntyä, kehittymistä ja jalostustottumuksia. Useimmista roduista löytyy 3-5 keskeistä DLA-haplotyyppiä. Näin on myös keeshondien kohdalla. Vertailun vuoksi taulukkoon 2 on listattu esimerkkejä alleelien ja haplotyyppien määristä muutamista muista aiemmin tutkituista roduista. Tämän suppeahkon vertailuaineiston perusteella keeshondit asettuvat listan parempaan puoliskoon haplotyyppien määrässä. Vertailussa on kuitenkin muistettava, että haplotyyppien määrää merkittävämpi asia on niiden jakautuminen populaatiossa. Keeshondeilla haplotyyppien jakautuminenkin on varsin tasaista.

Taulukko 2. DLA-monimuotoisuustutkimusten tuloksia muutamissa roduissa.

Rotu	Tutkittuja koiria	Keskimäärin alleeleja/geeni	Haplotyypejä	Enemmistö haplotyyppien määrä (>75% koirista kantaa)
Suomenajokoira	50	7	8	3
Kromfohrländer	40	4,3	5	3
Islanninlammaskoira	58	6,3	10	4
Löwchen	72	6	8	3
Tollerit	176	5	5	2
Whippet	100	9	13	3
Partacollie	77	4,3	7	2
Samojedinkoira	54	6	8	2
Walesinspringerspanieli	38	5,6	7	4
Kääpiöpinserit	50	7,3	11	4
Keeshondit	39	6	8	5

MHC-geenien kohdalla on myös muistettava, että ne eivät ole täysin neutraaleja geenialueita, vaan niihin saattaa kohdistua elinvoimaan liittyvää valintapainetta. MHC-geenien rooli elimistön puolustusjärjestelmän toiminnassa on hyvin keskeinen. Kaikki haplotyyppiyhdistelmät eivät välttämättä ole suosiollisia yksilön elinvoimaisuuden kannalta. Tämä saattaa selittää joidenkin yhdistelmien harvinaisuuden tai puuttumisen rodusta. Tämän MHC-geenialueen kartoittamisen lisäksi voi olla hyödyllistä tutkia myös muita neutraaleja kromosomialueita ja verrata näiden kromosomialueiden monimuotoisuustuloksia MHC-alueen vastaaviin tuloksiin. MHC-alueella saattaa olla korkeampi monimuotoisuusaste muihin neutraalimpiin perimän alueisiin nähden.

DLA testauksen hyödyntäminen koiranjalostuksessa

MHC-alueen geenien monimuotoisuuden ja erityisesti eriperintäisyyden säilyttäminen on tärkeää rodun elinvoimaisuuden kannalta. Keeshondien selvitetty DLA-profiili antaa nyt mahdollisuuden tämän geenialueen monimuotoisuuden seuraamiseen ja säilyttämiseen.

Keeshondeilta ei toistaiseksi tunneta riskihaplotyyppiä, jotka olisi liitetty autoimmuunisairauksiin. Rodussa esiintyviä autoimmuunisairauksia kuten kilpirauhasen vajaatoimintaa tai diabetestä sairastavien koirien MHC-genotyyppiä tai MHC-alueen eriperintäistymistä kannattaisi seurata mahdollisen riskihaplotyyppin tunnistamiseksi. Yleisemmin ajatellen kaikkia jalostuslinjoja ja eri sukuja kannattaa käyttää jalostukseen ja mahdollisesti jopa suosia harvinaisempien haplotyyppien koiria.

Saatus geenitietoa voidaan käyttää hyväksi jalostuksessa niin, että esimerkiksi astutusurokseksi valitaan yksilö, jolla on mahdollisimman erilaiset geenit nartun kanssa. Tällöin tulevat pennut perisivät vanhemmiltaan erilaisia geeniyhdistelmiä ja tämä osaltaan lisääsi kasvatuslinjan ja vähitellen koko rodun monimuotoisuutta. Seuraavassa on esimerkki monimuotoisuuden seuraamisesta rodussa DLA-geenitestin avulla:

1. Testataan jalostukseen käytettävä nartun ja 2-3 ajatellun uroskandidaatin DLA-geenit ja verrataan saatuja haplotyyppiä nartun ja urosten kesken.
2. Valitaan astutukseen uros, jonka perimä eroaa eniten nartun haplotyypeistä. Näin saadaan tulevien pentujen perimästä mahdollisimman monimuotoinen. Jos narttu ja uros ovat molemmat samaa haplotyyppiä, pennut perivät vanhemmiltaan vain samat geenimuodot kaventaen DLA-monimuotoisuutta.

DLA-kartoituksen tulosten julkaisu

DLA-kartoituksen tulokset lähetetään kaikkien tutkimukseen osallistuneiden koirien omistajille sekä tiedoksi Suomen Keeshond yhdistykselle. Tutkimusryhmä hyödyntää soveltuvien osien tuloksia tieteellisissä julkaisuissa ja muissa mahdollisissa rotua koskevissa geenitutkimuksissa.

DLA- ja muiden tautigeenien testaamisesta koirissa ja muissa lajeissa voi tiedustella Genoscooper Oy:stä, www.genoscooper.com.

Kirjallisuutta:

- Kelly, A. 2008: MHC class II antigen presentation. <http://www.path.cam.ac.uk/pages/kelly/>
- Kennedy, L. J., Barnes, A., Short, A., Brown, J. J., Lester, S., Seddon, J., Fleeman, L., Francino, O., Brkljacic, M., Knyazev, S., Happ, G. M. & Ollier, W. E. R. 2007a: Canine DLA diversity: 1. New alleles and haplotypes. – *Tissue antigens*. 69: 272-288.
- Kennedy, L. J., O'Neill, T., House, A., Barnes, A., Kyöstilä, K., Innes, J., Fretwell, N., Day, M. J., Catchpole, B., Lohi, H. & Ollier, W. E. R. 2007b: Risk of anal furunculosis in German Shepherd dogs is associated with the major histocompatibility complex. – *Tissue Antigens*. 71: 51-56.
- Niskanen, A. 2008: MHC II -luokan geenien monimuotoisuus Suomen susipopulaatiossa (*Canis lupus*) ja islanninlammaskoirapopulaatiossa (*Canis familiaris*). Pro gradu -tutkielma. Oulun yliopisto, biologian laitos, 69 s.
- Niskanen, A. 2008: MHC-geenit paljastavat immuunipuolustuksen voimavarat tai sudenkuopat. – *Koiramme* 9/08.

Yleistä perinnöllisyydestä:

Sundgren, P-E. 1993: Lemmikkieläinten jalostus. Suomen Kennelliitto, Helsinki.

