

## MOPSIEN MHC-II GEENIEN KARTOITUS SUOMALAISESSA POPULAATIOSSA LIITTYEN ENKEFALIITTITUTKIMUKSEEN

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

Eräs tärkeä perimän geenialue on MHC-kompleksi, ”major histocompatibility complex”. MHC-geeneillä on lukuisia tärkeitä tehtäviä ja ne vastaavat mm. omien kudosten tunnistamisesta sekä vierasaineiden (bakteerit, virukset, patogeenit) tunnistamisesta ja tuhoamisesta. MHC-geenien toimivuuteen vaikuttaa niiden perinnöllinen monimuotoisuus. Monimuotoisuudellaan ne kykenevät reagoimaan erilaisiin elimistön vieraisiin tunkeilijoihin. Koiran keskeisiä MHC-geenejä kutsutaan myös nimellä DLA, joka tulee sanoista ”dog leucocyte antigen”.

Rotujen jalostushistorian seurauksena koirarotujen MHC-geenien monimuotoisuus on yleisesti kapeaa ja tämä saattaa altistaa ne erilaisille autoimmuunisairauksille kuten enkefaliitille, diabetekselle, reumalle, polyartriitille, kilpirauhasen vajaatoiminnalle, anemialle (AIHA), Addisonin taudille tai perianaalifisteliälle. Koirilla on osoitettu jo usean eri autoimmuunisairauden yhteys MHC-geeneihin. Niiden testaaminen ja seuraaminen voi olla tärkeää sairauksien vastustamiseksi ja DLA-monimuotoisuuden ylläpitämiseksi omassa kasvatuslinjassa ja koko rodussa.

MHC-geenien monimuotoisuutta voidaan seurata koirien DNA:sta. MHC-geenialueella koiran kromosomissa 12 on toistasataa geeniä ja ne voidaan jakaa kolmeen luokkaan (I-III) niiden toiminnan perusteella. DLA-monimuotoisuutta kartoitettaessa selvitetään luokkaan II kuuluvia DRB1, DQA1 ja DQB1- geenien alleelikirjoa (alleeli = saman geenin eri muoto eli DNA:n rakenne eroaa hieman toisistaan koirien välillä) ja alleeleista muodostettavien yhdistelmien eli haplotyyppien kirjoa. Nämä kolme geeniä koodaavat valkuaisaineita, jotka tunnistavat ja esittelevät erilaisia vierasaineita (esim. bakteerin proteiinin palasia) muulle elimistön puolustusjärjestelmälle tuhottavaksi.

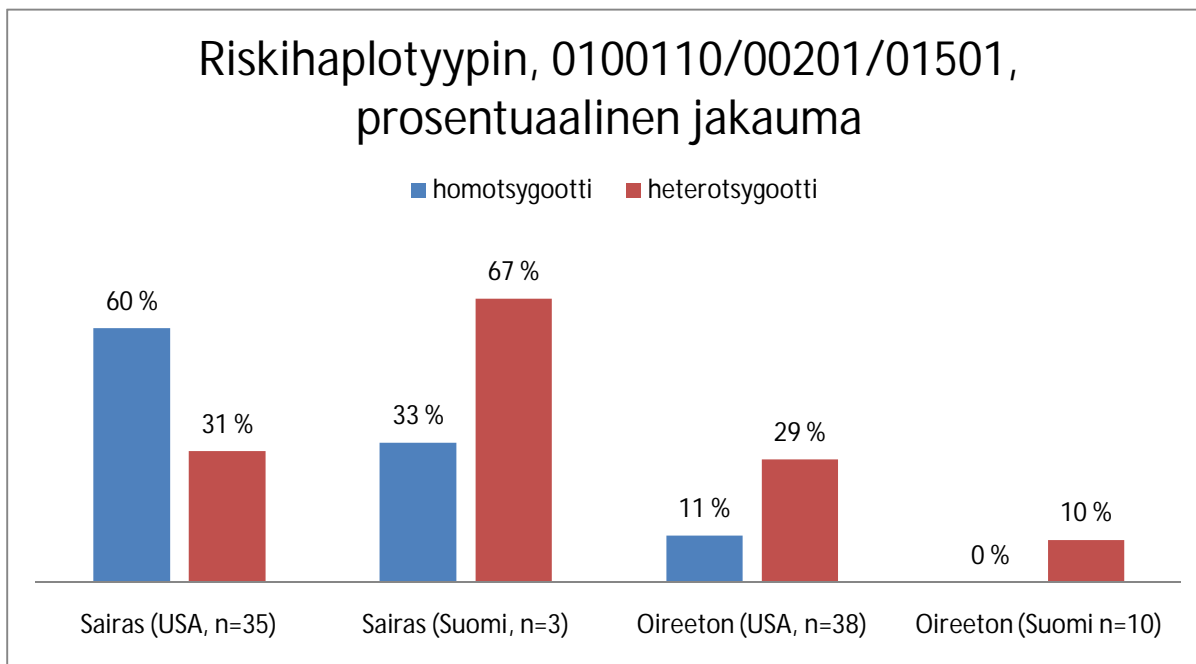
Mitä enemmän MHC II -alleeleja ja haplotyyppejä löydetään, sen monimuotoisempi rotu on tämän kromosomialueen suhteen. Saatua geenitietoa voidaan käyttää hyväksi jalostuksessa niin, että esimerkiksi astutusurokseksi valitaan yksilö, jolla on mahdollisimman erilaiset geenit nartun kanssa. Tällöin tulevat pennut perisivät vanhemmiltaan erilaisia geeniyhdistelmiä ja tämä osaltaan lisää kasvatuslinjan ja vähitellen koko rodun monimuotoisuutta. MHC-lokus on vain yksi perimänkohta ja jalostusvalinnoissa tulee ottaa huomioon myös muut tärkeänä pidettävät kriteerit.

MHC-geenianalyseissä saattaa joskus löytyä riskihaplotyyppi, joka altistaa sairaudelle joko heterotsygoottisena (yksinkertaisena) eli vain toiselta vanhemmalta perittyinä ja/tai homotsygoottisena (kaksinkertaisena) eli molemmilta vanhemmilta perittyinä. Monissa tutkimuksissa MHC-geenien suhteen homotsygootilla yksilöllä on suurempi riski sairastua autoimmuunisairauksiin. Joissakin roduissa on osoitettu, että jo pelkkä heterotsygotia riskihaplotyypille riittää suurentamaan sairastumisriskiä, eikä homotsygotia lisää riskiä merkittävästi.

On kuitenkin tärkeää huomioida, että vaikka tietyt MHC-geenien muodot usein lisäävät sairastumisriskiä, niin ne eivät yksistään selitä autoimmuunisairauksien mekanismeja. Taustalla on muitakin riskigenejä ja myös ympäristö- ja ravintokelijät saattavat vaikuttaa immuunipuolustusjärjestelmän toimintaan lisäämällä sairastumisriskiä. Tämä tuo haastetta kasvattajille MHC-alueen haplotyyppejä ja muita jalostusvalintoja pohdittaessa.

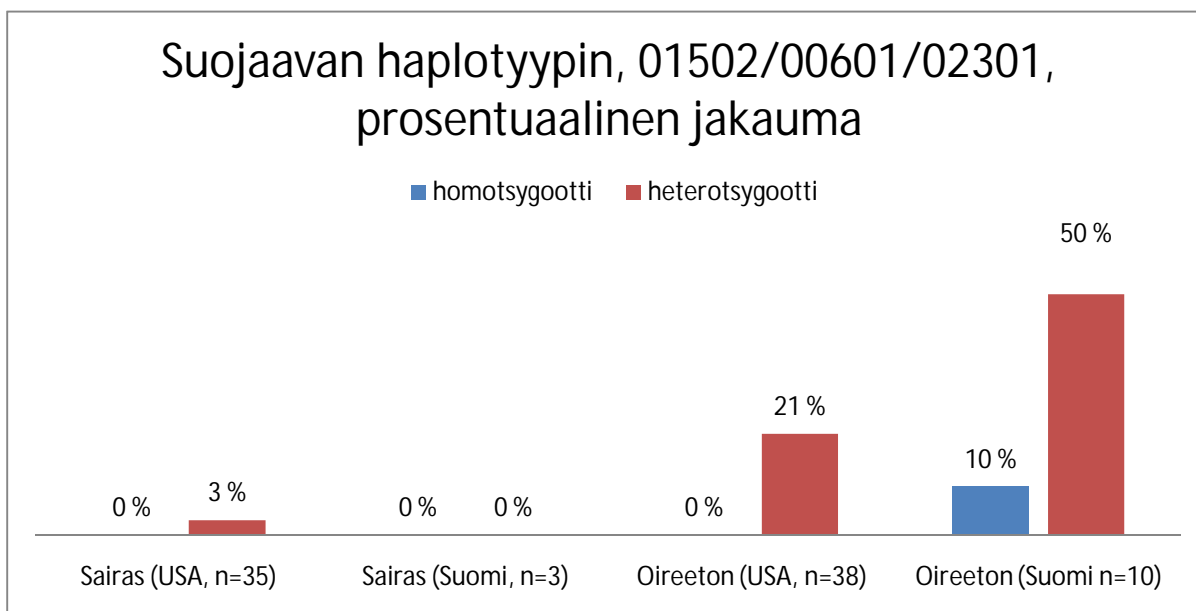
Necrotizing meningoencephalitis of Pug Dogs eli mopsien enkefaliitin geenitutkimuksissa on tehty alustavia sairauden geneettistä taustaa selittäviä löytöjä. Amerikkalaisen geenitutkijan Kimberly A. Greerin johtama tutkimusryhmä on todennut mopsien enkefaliitilla olevan yhteyttä MHC luokan II geeneihin (DLA-DRB1, -DQA1 ja -DQB1) ja erityisesti yhteen haplotyyppiin (0100110/00201/01501). Tutkimuksen mukaan koirilla, joilla riskihaplotyyppi esiintyi homotsygoottisena eli molemmissa kromosomeissa oli 5-12-kertainen sairastumisriski enkefaliittiin. Heterotsygoottisena riskihaplotyyppi ei lisännyt merkittävästi sairastumisriskiä: mopsilla, jolla on riskihaplotyyppi vain toisessa kromosomissa, ei ole siis kohonnutta sairastumisriskiä. Tämän johdosta jalostusta tulisi suunnitella niin, että vältetään riskihaplotyyppin homotsygotiaa.

**Kuva 1.** Riskihaplotyyppin, **0100110/00201/01501**, prosentuaalinen jakauma tutkitussa aineistossa (n kertoo tutkittujen koirien lukumäärän)



Toinen merkittävä Greerin tekemä huomio oli enkefaliitilta suojaava haplotyyppi (01502/00601/02301). Tutkimuksen mukaan tällä haplotyyppillä oli voimakas suojaava vaikutus esiintyessään sekä hetero- että homotsygoottisena

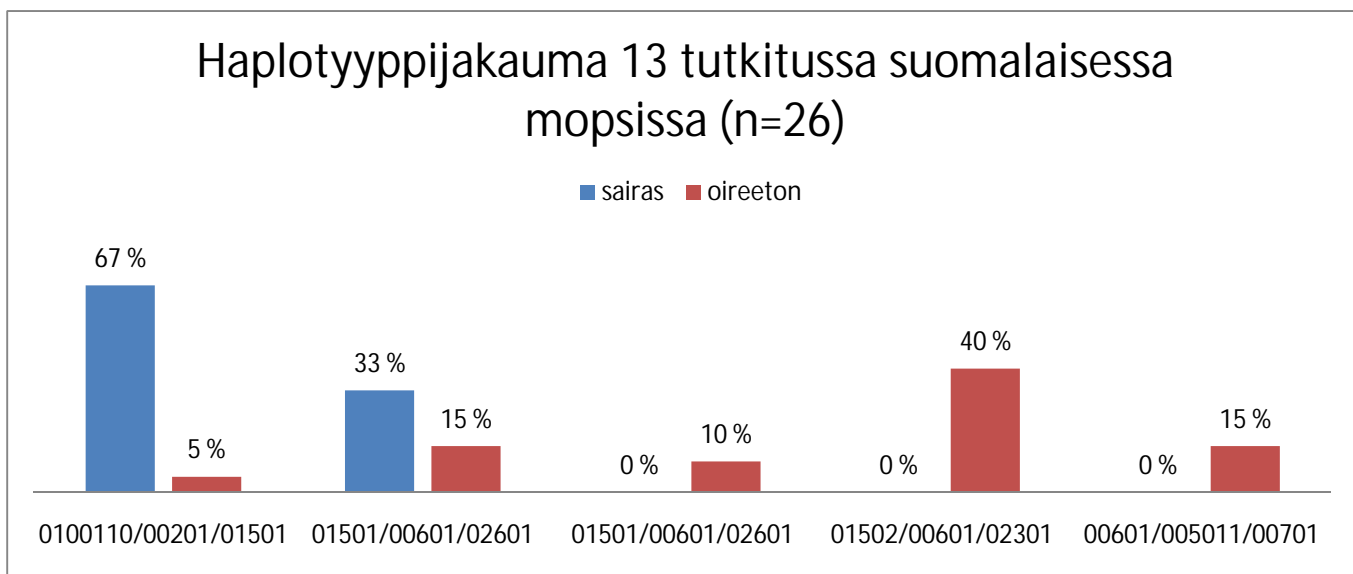
**Kuva 2.** Suojaavan haplotyyppin, **01502/00601/02301**, prosentuaalinen jakauma tutkitussa aineistossa (n kertoo tutkittujen koirien lukumäärän)



Tutkijat uskovat edelleen, että sairauteen liittyy MHC-alueen geenien lisäksi myös muita vaikuttavia tekijöitä. Tätä tukee myös Greerin tutkimusryhmän tulos, jossa osalla oireettomista (terveistä) koirista oli myös riskihaplotyyppi (kuva 1). Prosentuaaliset luvut tukivat päätelmää, että kaikki riskihaplotyyppiä kantavat mopsit eivät tule sairastumaan. Tutkimuksen yhteydessä pois suljettiin myös tartuntatauteja, joiden on epäilty olevan osasyllisiä mopsien enkefaliittiin.

Syyskuun lopussa (2010) Baltimoressa pidetyssä koiragenetiikan konferenssissa esiteltiin tohtori Matthew Huentelmanin tutkimusryhmän alustavia tuloksia myös kolmesta muusta muusta enkefaliittiin altistavasta kromosomialueesta mopseilla. Enkefaliitille altistavia riskigenejä on todennäköisesti useita.

Aiemman Greerin tutkimuksen mukaisesti tutkimusryhmämme on nyt testannut yhteensä 13 suomalaisen mopsin näytettä. Tutkimukseen käytettiin kymmenen terveen yli 10 vuotiaan koiran näytettä ja kolmen enkefaliittia sairastavan koiran näytettä (tutkimusryhmällä ei ollut käytössään useampia näytteitä sairaista koirista). Riskihaplotyyppi on rotutyypillinen sairaudelle altistava perinnöllinen tekijä, joka löytyy myös suomalaisesta mopsikannasta.



**Kuva 3.** Haplotyyppijakauma 13 tutkitussa suomalaisessa mopsissa. Haplotyyppijakaumaa tarkasteltaessa tulee ottaa huomioon, että jokaisella koiralla on aina kaksi haplotyyppiä, yksi molemmissa kromosomeissa. Tässä tutkimusaineistossa testattiin siis kaiken kaikkiaan 26 kromosomia ja haplotyyppejäkin on yhteensä 26.

Mopsien omistajille tullaan tarjoamaan kaupallinen DLA-testi koiran kantamien haplotyyppien selvittämiseksi. Testin avulla voidaan selvittää onko koiralla riskihaplotyyppi ja onko yksilöllä suurentunut riski sairastua mopsien enkefaliittiin. Suomessa testiä tarjoaa Genoscooper Oy ([www.genoscooper.com](http://www.genoscooper.com)).

Tilatessasi testiä täytä tilauslomake ja rastita kohta DLA-monimuotoisuustesti:

<http://www.genoscooper.com/@Bin/131661/Genoscooper+tilauslomake.pdf>

Mikäli koiran näyte on toimitettu koiragenetiikan ryhmälle, mainitse tilausta tehdessäsi, että koiran näyte löytyy DNA-pankista. Testin hinta on 130 €/koira (hinnasto yrityksen sivuilla 8.10.2010).

Testi tulee mahdollistamaan laajemman yksilöiden määrän käytön jalostuksessa. Jalostuksessa on mahdollista pitää mukana myös riskihaplotyyppiä kantavat koirat, kun ne yhdistetään yksilöön jolla riskihaplotyyppiä ei ole. Näin toimimalla vältetään homotsygoottisena riskihaplotyyppiä kantavat koirat, joilla todettiin olevan suurentunut riski sairastua. Myös suojaavan haplotyyppin omaavia koiria kannattaa suosia jalostuksessa, mikäli muut jalostuskriteerit täyttyvät.

Tutkimus jatkuu edelleen ja muita sairauteen liittyviä riskitekijöitä kartoitetaan. Tutkimusryhmä toivoo riskihaplotyyppiä homotsygoottisena kantavista yksilöistä sekä enkefaliittiin sairastuneista koirista verinäytteen myös tutkimusryhmän DNA-pankkiin mahdollisia lisätutkimuksia varten.

Muistattehan käydä päivittämässä näytteenoton jälkeen mahdollisesti muuttuneet koiranne terveystiedot [www.koirangeenit.fi](http://www.koirangeenit.fi) -sivuilla.

Syysterveisin,

Hannes Lohi, Ranja Eklund ja Minna Virta

Lisätietoja tutkimuksestamme [www.koirangeenit.fi](http://www.koirangeenit.fi)

Viite:

K. A. Greer, A. K. Wong, H. Liu, T. R. Famula, N. C. Pedersen, A. Ruhe, M. Wallace & M. W. Neff;  
Necrotizing meningoencephalitis of Pug Dogs associates with dog leukocyte antigen class II and resembles acute variant forms of multiple sclerosis. Tissue Antigens 2010