

□
30.3.2010

KÄÄPIPINSEREIDEN MHC II-GEENIEN MONIMUOTOISUUSKARTOITUS

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, patogeeneit) 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 ottaen kapeaa ja tämä saattaa altistaa ne erilaisille autoimmuunisairauksille kuten diabetekselle, reumalle, polyartriitille, kilpirauhasen vajaatoiminnalle, anemialle (AIHA), Addisonin taudille tai perianaalifisteliälle. Koirilla on osoitettu jo usean eri autoimmuunisairauden yhteys MHC-geeneihin. Niiden monimuotoisuuden kartoittaminen ja seuraaminen voi olla tärkeää rodun elinvoiman ja sairauksien vastustamiseksi.

Perimäkartoituksen myötä syntyneiden työkalujen avulla MHC-geenien monimuotoisuutta voidaan seurata koirien DNA:sta. MHC-geenialueella koiran kromosomissa 12 on toista sataa geeniä ja ne voidaan jakaa ainakin kolmeen luokkaan (I-III) niiden toiminnan perusteella. DLA-monimuotoisuutta kartoitettaessa selvitetään luokkaan II kuuluvien DRB1, DQA1 ja DQB1-geenien alleelikirjoa (alleeli = saman geenin eri muotoja eli DNA:n emäsjärjestys 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 tuhoavaksi. Mitä enemmän alleeleja ja haplotyyppisiä löydetään, sen monimuotoisempi rotu on tämän kromosomialueen suhteen. Monimuotoisuus tarjoaa aseita taistelussa vierasaineita vastaan. 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 lisääsi kasvatuslinjan ja vähitellen koko rodun monimuotoisuutta.

MHC-geenien suhteen homotsygootti yksilö saattaa sairastua helpommin tartuntatauteihin ja autoimmuunisairauksiin. On kuitenkin huomioitava, että vaikka tietyt MHC-geenien muodot usein lisäävät tautiriskiä, niin ne eivät yksistään selitä autoimmuunisairauksien mekanismeja. Taustalla voi olla muitakin riskigenejä.

Kääpiöpinsereiden DLA-monimuotoisuus

Genoscoperin ja Helsingin yliopistossa toimivan koirien geenitutkimusryhmän yhteistyönä on selvitetty DLA-alueen monimuotoisuutta 50 kääpiöpinsereistä. Mukaan valittiin mahdollisimman erisukuisia yksilöitä periaatteella ”yksi per pentue” pääasiassa koirien DNA-pankkiin toimitetuista näytteistä.

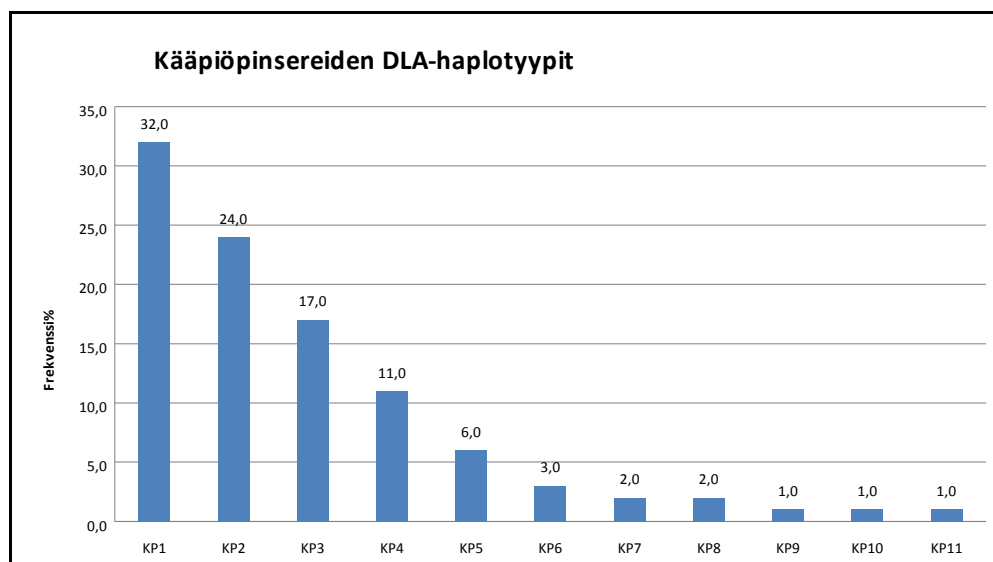
DLA-tutkimuksen tulokset on esitetty taulukossa 1 ja kuvissa 1 ja 2. Rodulla havaittiin kahdeksan DRB1-alleelia (= kahdeksan eri muotoa DRB1 geenistä), kuusi DQA1-alleelia ja kahdeksan DQB1-alleelia. Koska DRB1-, DQA1- ja DQB1-geenit periytyvät aina yhdessä ”toisiinsa kytkeytyneenä”,

niistä muodostuu kolmen alleelin yhdistelmiä eli haplotyyppiä. Kääpiöpinsereiltä löytyi yhteensä yksitoista erilaista haplotyyppiä. Haplotyypit on nimetty kansainvälisestä käytännöstä poiketen yksinkertaisemmin KP1, KP2, jne.

Tulosten perusteella rodulla on 4-5 yleisempää haplotyyppiä ja loput löytyivät yksittäisistä koirista. Rodun yleisin KP1-haplotyyppi esiintyy yksistään noin kolmasosalla kaikista koirista, mutta haplotyypit ovat jakautuneet melko hyvin populaatioon. Haplotyyppikirjon ja tasaisuuden säilyttämiseksi saatuja frekvenssejä kannattaa pohtia tarkemmin ja pyrkiä huomioimaan ne tulevissa jalostussuunnitelmissa.

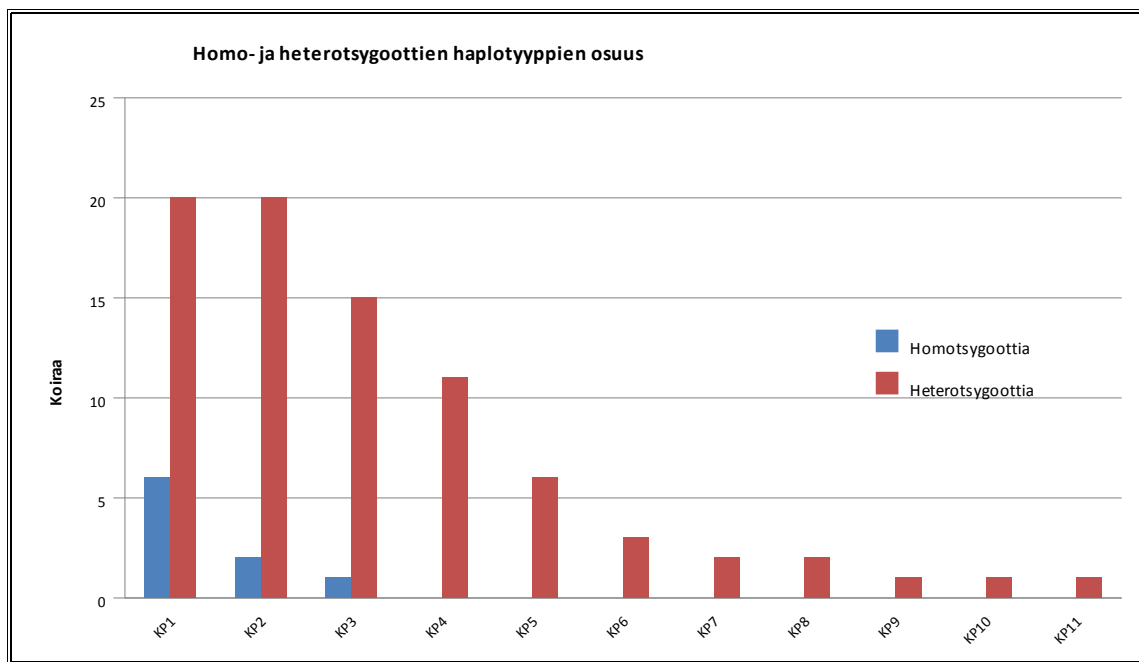
Taulukko 1. Yhteenveto 50 kääpiöpinserin DLA-monimuotoisuudesta 2010.

Haplotyyppi	DRB1	DQA1	DQB1	Frekvenssi%
KP1	01501	00601	02301	32,0
KP2	01101	00201	01303	24,0
KP3	kpi003	00101	00802	17,0
KP4	01502	00601	02301	11,0
KP5	01501	02101	05301	6,0
KP6	kpi009	00101	008011	3,0
KP7	01501	00601	02301	2,0
KP8	01501	00101	00201	2,0
KP9	00601	005011	02001	1,0
KP10	01201	00401	013017	1,0
KP11	18cro	00101	00802	1,0
Eri alleeleja	8	6	8	



Kuva 1. Haplotyyppien prosentuaaliset osuudet tutkitussa aineistossa.

DLA-kartoituksen eräs tavoite on selvittää kuinka paljon tutkitun populaation koirista on homotsygootteja kullekin haplotyypille. Tämä tarkoittaa sitä, että koira on perinyt saman haplotyyppin molemmilta vanhemmiltaan. Kääpiöpinserit ovat varsin heterotsygoottisia tämän tutkimuksen valossa ja tämän geenialueen suhteen. Tutkimuksen 50 koirasta löytyi vain 9 yksilöä, jotka olivat homotsygoottia eli vajaat 20% tutkituista koirista kantaa samaa haplotyyppiä molemmissa kromosomeissaan (kuva 2). Homotsygotia jakautui oletetusti kolmelle yleisimmälle haplotyypille seuraavasti: KP1, 67% (6/9); KP2 22% (2/9) ja KP3 11%. Homotsygoitumisen on aiemmissa tutkimuksissa havaittu lisäävän riskiä autoimmuunisairauksille. Sitä kannattaa välttää ja pyrkiä ylläpitämään heterotsygotiaa rodussa.



Kuva 2. Haplotyyppien suhteen homotsygoottisia koiria (18%) oli tutkimusaineistossa vähän.

Kullakin rodulla on sille ominainen ”DLA-profiili”. Se heijastelee rodun syntyä, kehittymistä ja jalostustottumuksia. Useimmista roduista löytyy 3-5 keskeistä haplotyyppiä ja tässä kääpiöpinserit noudattelevat samaa kaavaa. Vertailun vuoksi taulukkoon 2 on listattu esimerkkejä allelien ja haplotyyppien määristä muutamista muista aiemmin tutkituista roduista. Kääpiöpinserit asettuvat listan keskitason yläpuolelle. Vertailussa on kuitenkin muistettava, että haplotyyppien määrää merkittävämpi asia on niiden jakautuminen populaatiossa.

Taulukko 2. Vertailuksi esitetään DLA-monimuotoisuus tuloksia muissa tutkituissa roduissa.

Rotu	Tutkittuja koiria	Keskimäärin alleeleja/geeni	Haplotyyppijä	Enemmistö haplotyyppien määrä (>75% koirista kantaa)
Suomenajokoira	50	7	8	3
Kromfohländer	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

MHC-geenien kohdalla on myös muistettava, että ne eivät ole täysin neutraaleja geenialueita vaan niihin saattaa kohdistua eriasteisia elinvoimaan liittyviä valintapaineita luonnossa. MHC-geenien rooli immuunipuolustuksessa on hyvin keskeinen ja kaikki haplotyyppiyhdistelmät eivät välttämättä ole suosiollisia elämän 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 monimuotoisuustuloksia MHC-alueeseen. MHC-alueella saattaa olla korkeampi monimuotoisuusaste muihin neutraalimpiin perimän alueisiin nähden siihen kohdistuvan valintapaineen vuoksi.

DLA-monimuotoisuuden testaamisesta

MHC-alueen geenien monimuotoisuuden ja erityisesti heterotsygotian säilyttäminen on tärkeää. Kääpiöpinsereille ajettu DLA-profiili antaa nyt mahdollisuuden tämän monimuotoisuuden seuraamiseen ja säilyttämiseen. Kääpiöpinsereiltä ei toistaiseksi tunneta riskihaplotyyppijä, jotka olisi liitetty autoimmuunisairauksiin. Mikäli rodussa esiintyy autoimmuunisairauksia, kyseisten koirien MHC-genotyyppiä tai MHC-alueen homotsygotisoitumista kannattaisi seurata mahdollisen riskihaplon tunnistamiseksi. Kaikkia jalostuslinjoja kannattaa käyttää ja mahdollisesti jopa suosia harvinaisempien haplotyyppien koiria. Seuraavassa esimerkki monimuotoisuuden seuraamisesta rodussa DLA-geenitestin avulla:

1. Testataan jalostukseen käytettävä nartun ja 2-3 ajatellun uroskandidaatin DLA-geenit ja verrataan saatuja haplotyyppijä nartun ja urosten kesken.
2. Valitaan astutukseen uros, joka eroaa eniten nartun haplotyypeistä. Näin saadaan erilaisia geeniyhdistelmiä tuleville pennuille. Jos narttu ja uros ovat molemmat samaa haplotyyppiä, pennut perivät vanhemmiltaan vain samat geenimuodot kaventaen DLA-monimuotoisuutta.

DLA-kartoituksen tulokset lähetetään kaikkien tutkimukseen osallistuneiden koirien omistajille ja kääpiöpinsereiden jalostustoimikunnalle. 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.

