

Sanna Knuutinen

Koiran perinnöllisten silmäsairauksien geneettiset testit

Genetic tests of canine hereditary ophthalmic diseases

YHTEENVETO

Erilaisten geneettisten testien tarjonta on kasvanut huomasti viime vuosina ja ala on edelleen kiivaan tutkimuksen kohteena. Koiran perinnöllisiin silmäsairauksiin on kirjoitushetkellä saatavilla yli 20 eri geenitestiä yli 60 eri rodulle. Geenitesteistä on apua puhdasrotuisten koirien jalostuksessa varsinkin sellaisten sairauksien kohdalla, joiden kliiniset oireet tulevat esille vasta myöhemmällä iällä, jolloin yksilöä on voitu jo käyttää jalostukseen. Geenitestit paljastavat myös resessiivisesti periytyvien sairauksien kantajat, joita ei voida kliinisesti erottaa geneettisesti terveistä. Läheskään kaikille perinnölliseksi oletetuille silmäsairauksille ei vielä ole geenitestiä tarjolla ja useilla roduilla on useita eri geenimuunnoksien aiheuttamia silmäsairauksia. Geenitestit täydentävät säännöllisiä kliinisiä silmätutkimuksia, mutta eivät korvaa niitä perinnöllisten silmäsairauksien vastustamisessa.

SUMMARY

Over the last few years there has been a dramatic increase in availability of different genetic tests and the field is under intense research. At the time of writing there are over 20 different genetic tests available for canine ophthalmic diseases for over 60 different breeds. Genetic tests provide a helpful tool in improving the health of purebred dogs especially in the case of a disease that shows clinical signs later in life so that the individual has already been bred. These tests also help to detect carriers of recessively inherited diseases that can not be differentiated clinically from dogs that are clear of the mutation. Most of the presumably inherited ophthalmic diseases still lack a genetic test. Many breeds also have many ophthalmic diseases caused by different gene mutations. The DNA test is complementary to the complete ophthalmic examination, but it does not substitute it.

YLEISTÄ GENEETTISISTÄ TESTEISTÄ JA PERINNÖLLISYYDESTÄ

Geneettisiä testejä on saatavilla monille eri eläinlajeille. DNA-testeillä voidaan tutkia DNA-tunnisteita, polveutumista, fenotyyppisiä piirteitä, kuten karvan väriä tai laatua ja perinnöllisiä sairauksia. Tässä keskitytään koiran perinnöllisten silmäsairauksien geneettisiin testeihin ja niiden käyttöön jalostuksen apuna.

Koirarotujen geneettinen eristyneisyys on saatu aikaan pitkään jatkuneella intensiivisellä jalostusyksilöiden valinnalla.^{1,2} Menetel-

mät, joilla halutut piirteet on saatu vakiinnutettua rodussa, kuten sisäsiitos ja yksittäisten urosten laajamittainen käyttö, ovat johtaneet myös siihen, että monet yksinkertaisesti periytyvät geneettiset sairaudet ovat rikastuneet puhdasrotuisissa koirissa.^{1,2} Geenitestien avulla näitä sairauksia pyritään vastustamaan ja jopa hävittämään. Kuitenkin samalla geneettinen monimuotoisuus tulee säilyttää. Siihen kasvattajat tarvitsevat asiantuntijoiden apua.¹

Silmäsairaudet, joihin on saatavilla geenitesti, on esitetty taulukoissa 1, 2 ja 3. Testejä kehitetään

YDINKOHDAT:

- Koiran perinnöllisiin silmäsairauksiin on saatavilla yli 20 testiä yli 60 eri rodulle.
- Geneettisillä testeillä erotetaan kantajat geneettisesti terveistä ja voidaan paljastaa myöhemmin puhkeavia tauteja ennen kliinisiä oireita.
- Useimmille perinnölliseksi oletetuille silmäsairauksille ei ole tarjolla geenitestiä.
- Testit eivät korvaa silmätarkastuksia perinnöllisten silmäsairauksien vastustamisessa.

Artikkeli on saatu toimitukseen 10.7.2012.

jatkuvasti lisää, kun uusia geenimutaatioita löytyy.¹ Myös tieto mutaatioiden merkityksestä jalostuksessa lisääntyy, ja tämän myötä osa testeistä voi paljastua turhiksi tai käyttökelvottomiksi. Jatkuva tietojen päivittäminen testeistä ja niiden merkityksestä on välttämätöntä. Osa laboratorioista tarjoaa samaa testiä useammalle rodulle kuin muut. Viimeisimmät tiedot testeistä, niihin tarvittavista näytteistä, näytteiden lähettämisestä ja muista lisätiedoista kannattaa varmistaa testin tarjoajalta (taulukko 4). Kaikkiin perinnöllisiksi oletettuihin silmäsairauksiin ei siis edelleenkään ole geenitestiä. Muun muassa verkkokalvon dysplasia (retinal dysplasia, RD), korneadystrofia, useat eri kaihimuodot, sikiöaikaisten rakenteiden jäämät (persistent pupillary membranes; PPM, persistent hyperplastic tunica vasculosa lentis; PHTVL, persistent hyperplastic primary vitreous; PHPV), silmäluomien rakenteelliset viat (entropium, ektropium, distichiasis) ja muutamat muut silmän rakenteelliset viat (papillan hypoplasia, mikroftalmia) ovat oletettavasti perinnöllisiä vikoja, mutta niitä ei pystytä testaamaan.

Useimmat silmäsairaudet, joihin nykyään on saatavilla geenitesti, periytyvät autosomaalisesti resessiivisesti. Sairastuakseen yksilö siis tarvitsee kaksi kopiota geenivirheestä, eli sen tulee olla homotsygootti geenivirheen suhteen. Kantajalla eli heterotsygootilla on yksi viallinen ja yksi terve versio geenistä. Kantaja ei itse sairastu, mutta periyttää geenivirhettä jälkeläisilleen. Resessiivisesti periytyvien tautien geenitestien tulokset ilmoitetaan yleensä muodossa normaali (ei geenivirhettä), kantaja (yksi normaali-geeni, yksi virheellinen-geeni) tai sairastu (kaksi virheellistä geeniä).¹ Jalostukseen voidaan periaatteessa käyttää kaikkia koiria genotyypistä riippumatta, kunhan sekä uros että narttu ovat testattuja ja kantajia ja geenivirheen suhteen

TAULUKKO 1 TABLE

Keväällä 2012 saatavilla olleet koiran perinnöllisten silmäsairauksien geneettiset testit, muut kuin verkkokalvon sairaudet.

Genetic tests of canine hereditary ophthalmic diseases except retinal diseases, available in spring of 2012.

Sairaus	Aiheuttava geeni	Rotu/rodut (voivat vaihdella eri laboratorioilla)	Testin tarjoaja
Collie eye anomaly, choroidal hypoplasia, CEA, CH/CRD	NHEJ1	australianspaimenkoira, bordercollie, lancashirenkarjakoira, collie (pk ja lk), shetlanninlammaskoira, novascotiannoutaja	Optigen
Primary lens luxation, PLL	ADAMTS17	useita	OFA, UMCCUM, AHT, VetGen, Antagene, Genoscooper, Laboklin, Movet
Kaihi; Juvenile hereditary/early onset cataracts	HSF4	bostoninterrieri, staffordshirebullterrieri, ranskanbulldoggi	Animal Genetics, AHT, VetGen, Genindexe
Kaihi; Juvenile hereditary cataract	HSF4-A	australianspaimenkoira	Animal Genetics, AHT, Antagene, Genoscooper

homotsygootteja käytetään vain geneettisesti terveiden eli normaali-geenin suhteen homotsygootin koiran kanssa.¹ Jos myös kantajat suljetaan jalostuksesta, on vaarana geenipoolin liiallinen kaventuminen, varsinkin jos geenimuutos rodussa laajalle levinnyt.¹

Muita tunnettuja silmäsairauksien periytymistapoja ovat autosomaali-dominantti, X-kromosomiin liittyvä ja epätäydellinen penetranssi. Autosomaali-dominantissa periytymistavassa ei ole kantajia, vaan kaikki yksilöt, joilla on yksikin virheellinen geeni perimässään, sairastuvat tautiin.³ Sukupuolikromosomeihin liittyvät taudit voivat periytyä joko vallitsevasti tai peittyvästi. Samojedinkoiralla ja siperiahuskylä esiintyvä mutaatio RPGR-geenissä periytyy peittyvästi X-kromosomiin liittyen.^{4,5} Tämän vuoksi se aiheuttaa etenevää verkkokalvon rappeumaa (progressive retinal atrophy, PRA) enemmän uroksilla kuin nartuilla, koska uroksilla on vain yksi X-kromosomi ja nartut tarvitsevat kaksi

virheellistä geeniversiota sairastuakseen.³⁻⁵ Penetranssista puhuttaessa tarkoitetaan niiden tiettyä genotyyppiä edustavien eläinten osuutta, jotka ilmentävät ulkoasussaan (fenotyyppi) ominaisuutta, joka yleensä liitetään samaan genotyyppiin.³ Jos penetranssi on alle 100 %, sen sanotaan olevan epätäydellistä.³ Epätäydellisessä penetranssissa alttius sairastua voi siis olla erilainen yksilöiden välillä, vaikka niillä olisi sama genotyyppi tietyn geenimuunnoksen suhteen.³ Näiden sairauksien puhkeamiseen vaikuttavat jo löydetyn geenivirheen lisäksi muut geenit tai ympäristötekijät.³

Kaikki tällä hetkellä tarjolla olevat silmäsairauksien geenitestit ovat mutaatiotestejä, eli niissä testataan varsinaista sairauden aiheuttavaa geenimutaatiota. Joskus on mahdollista kehittää geenitesti jo ennen kuin sairautta aiheuttava varsinainen geenimutaatio tunnetaan. Näissä niin sanotuissa markeritesteissä testataan geeniä, joka on lähellä varsinaista sairauden

TAULUKKO 2 TABLE

Keväällä 2012 saatavilla olleet koiran perinnöllisten silmänsairauksien geneettiset testit, verkkokalvon dysplasiat.

Genetic tests of canine hereditary ophthalmic diseases, available in spring of 2012: retinal dysplasia tests.

Sairaus	Aiheuttava geeni	Rotu/rodut	Testin tarjoaja
Rod cone dysplasia Type 1, rcd1	PDE6B	punainen irlanninsetteri, punavalkoinen irlanninsetteri	AHT, Antagene, HealthGene, Optigen, Laboklin, VetGen, Movet
Rod cone dysplasia Type 1a, rcd1a	PDE6B (sama geeni kuin irlanninsetterillä, eri virhe)	sloughi	Optigen, Antagene
Rod-cone dysplasia 2, rcd2	RD3	collie	Optigen, Laboklin, Movet
Rod cone dysplasia Type 3, rcd3	PDE6A	welsh corgi cardigan	Optigen, Antagene, HealthGene, Laboklin, VetGen, Movet
Rod cone dysplasia Type 4, rcd4	Ei mainittu	irlanninsetteri, gordoninsetteri	AHT, OFA
Photoreceptors dysplasia, tyyppi A-PRA	PDC	kääpiösnautseri	Optigen, Genindexe
Retinal dysplasia/oculoskeletal dyspl	COL9A	labradorinnoutaja (COL9A3), samojedinkoira (COL9A2)	Optigen

aiheuttavaa mutaatiota ja esiintyy yleensä yhdessä sen kanssa.⁶ Mutaatiotestit ovat luotettavampia, mutta koska ne paljastavat vain juuri tietyn mutaation tietyssä geenissä, niiden käyttö vaatii tietoa rotukohtaisesti esiintyvistä mutaatioista eikä niitä voida suoraan soveltaa rodusta toiseen.⁶

COLLIE EYE ANOMALY

Collie eye anomaly (CEA) on silmän takaosan kudosten kehityshäiriö.⁷ Kliinisesti todetaan eriasteisia muutoksia kovakalvolla, suonikalvolla, verkkokalvolla ja näköhermossa.⁷ Kaikilla CEA-sairailla koirilla on näköhermonpään vieressä lateraalisesti suonikalvon vajaakehitysalue (choroidal hypo-

plasia, CH tai chorioretinal dysplasia, CRD), joka voidaan tutkia oftalmoskooppisesti 5–6 viikon iästä alkaen.⁷ Osalla koirista pigmentaatio peittää muutokset 12–14 viikon ikään mennessä.⁷ Näitä niin sanottuja go-normal yksilöitä ei voida tämän jälkeen enää fenotyyppinsä perusteella erottaa genotyyppisesti terveistä koirista.⁷ Noin 30 %:lla CRD-koirista on näköhermonpään tai sen lähiympäristön kolobooma,⁷ joka aiheutuu sikiöaikaisen näköhalkion epätäydellisestä sulkeutumisesta.⁸ Muita kliinisesti merkittäviä oireita ovat silmänsisäiset verenvuodot ja verkkokalvon irtoaminen, joka voi olla joko osittainen tai täydellinen.⁸ Nämä muutokset ovat kuitenkin huomattavasti harvinaisempia; verkkokal-

von irtoamista esiintyy noin 6 %:lla ja silmänsisäisiä verenvuotoja noin 1 %:lla CEA-koirista.⁷ Täydellinen verkkokalvon irtoaminen aiheuttaa sokeuden ja osittainen irtoaminen tai näköhermonpään kolobooma aiheuttavat näköpuutoksia.⁸ Pelkkä CRD-muutos ei kuitenkaan vaikuta näkökykyyn, minkä vuoksi osa kasvattajista vähättelee CEA:n merkitystä.⁸

CEA:n genetiikkaa on tutkittu 1960-luvulta saakka.⁹ CRD ehdotettiin periytyväksi autosomaalisesti resessiivisesti ja kolobooman aiheuttajaksi epäiltiin erillistä geeniä, joka vaatii CRD:n ilmentymänsä.⁹ Myöhemmissä tutkimuksissa on esitetty polygeenistä periytymistä.¹⁰ Useamman geenin vaikutusta tukevat myös tiedot jalostuksen vaikutuksesta CEA:n esiintymiseen: Ruotsissa vuosien 1989 ja 1997 välisenä aikana CRD yleistyi, kun taas kolobooman suhteellinen osuus pieneni, kun jalostuksessa vältettiin kolobooma-yksilöiden käyttöä, mutta CRD-koiria käytettiin ilman rajoituksia.¹¹ Samansuuntaisia tuloksia on saatu myös Suomessa.¹² Vuonna 2007 Parker ym.² kartoittivat CRD:n taustalla olevan mutaation kromosomissa numero 37 sijaitsevaan geeniin NHEJ1. Kyseinen geeni löytyy kaikkien toistaiseksi kartoitettujen nisäkäslajien perimästä, ja sen säätelemä proteiini on tärkeä silmän sikiöaikaisessa kehityksessä.² Kaikilla CEA-sairailla koirilla muutos on homotsygootti.² Geenitesti auttaa erottamaan kantajat, joita ei fenotyyppinsä perusteella voida erottaa terveistä yksilöistä. Lisäksi se auttaa tunnistamaan sairait yksilöt, joita ei ole pentuna silmätarkastettu (go-normal) tai joiden diagnoosi on esimerkiksi silmänpohjan värityksen vuoksi vaikea asettaa varmaksi pelkästään oftalmoskooppisesti (eräät merleväriset koirat). Geenitesti ei kuitenkaan erottele vakavampia muutoksia pelkästä CRD:stä.

PERINNÖLLISET VERKKOKALVON SAIRAUDET

Kaikkia perinnöllisiä verkkokalvon rappeumasairauksia on vanhaan nimitetty yhteisellä nimikkeellä PRA (progressive retinal atrophy).⁸ Tämä laaja määritelmä sisältää kuitenkin suuren joukon sairauksia, jotka eroavat toisistaan alkamisiän, rodun, ensisijaisesti rappeutuvan solutyypin, periytymistavan ja geneettisen ja molekulaarisen patogeneesin suhteen.⁸ Tilannetta monimutkaistaa myös se, että PRA-tyyppien luokittelu ja jaottelu jatkuvat ja muuttuvat sitä mukaa, kun yksityiskohtaisia geneettisiä, elektronimikroskooppisia ja elektoretinografisia tutkimustu-

loksia saadaan eri sairauksista eri roduilla.⁸

Periaatteessa kaikki perinnölliset verkkokalvosairaudet voidaan luokitella joko kehityshäiriöiksi (dysplasia) tai rappeumasairauksiksi (atrofia). Sauva-tappisoludysplasioissa (rod-cone dysplasia, rcd) valoreseptorisolut surkastuvat, ennen kuin ne ovat lopullisesti kehittyneet. Tauti ilmenee siis jo hyvin nuorena (early-onset).⁸ Irlanninsetterin tyyppi 1:n rcd:ssä (rcd1) retina ja valoreseptorisolut kehittyvät normaalisti 13 vuorokauden ikään asti, minkä jälkeen niiden kehitys pysähtyy.¹³ Sauvasolujen rappeuma voidaan nähdä noin kuukauden ikäisellä, ja vuoden ikään mennessä myös tappisolut ovat surkastuneet.¹³ Syynä

tähän on yksittäisen emäsparin muutos geenissä, joka koodaa syklisen GMP-fosfodiesteriäsiin β -alaysikköä.¹³ Mutaation vuoksi sauvojen ulko-osissa tapahtuva fototransduktioon liittyvä biokeemiallinen prosessi häiriintyy. Lopulta cGMP:n liiallinen kertyminen johtaa solukuolemaan.¹³ Samanlaisia, joskin eri geenimutaation aiheuttamia sairauksia, ovat myös collieiden rcd2¹⁴ ja welsh corgi cardiganien rcd3.¹⁵

Verkkokalvon rappeumasairauksissa (degenerative retinopathy) valoreseptorisolujen atrofia alkaa sen jälkeen, kun ne ovat ensin kehittyneet normaalisti (late-onset).⁸ Oireiden alkamisiässä on kuitenkin runsaasti vaihtelua rotujen välillä.⁸ Karkeakarvaisella mäyräkoiralla

TAULUKKO 3 TABLE

Keväällä 2012 saatavilla olleet koiran perinnöllisten silmänsairauksien geneettiset testit, verkkokalvon sairaudet, muut kuin dysplasiat.

Genetic tests of canine hereditary ophthalmic diseases available in spring of 2012: other diseases of retina.

Sairaus	Aiheuttava geeni	Rotu/rodut	Testin tarjoaja
Cone rod dystrophy, cord1 HUOM! Testiä ei nykytietämyksen mukaan tulisi enää käyttää	RPGRIP1	englanninspringerspanieli, mäyräkoira (kaikki karvanlaadut), kääpiömäyräkoira (kaikki karvanlaadut), papillon, phalene	AHT, Animal Genetics, UMCCVM, VetGen, Finnzymes, Genoscoper, Laboklin, Movet
Cone rod dystrophy, crd2	NPHP4	karkeakarvainen mäyräkoira, karkeakarvainen kääpiömäyräkoira	AHT
Progressive rod-cone degeneration, prcd	PRCD	useita (yli 20 kpl)	Optigen, Laboklin, Genindexe, Movet
X-Linked Progressive Retinal Atrophy, XLPRA1	RPGR	samojedinkoira, siperianhusky	Optigen, Antagene
GR_PRA1	SLC4A3	kultainen noutaja	AHT, Optigen
Cone degeneration, cd	CNGB3	lyhytkarvainen saksanseisoja, alaskan-malamuutti, australiapaimenkoira	Optigen
Cone-rod dystrophy 3, crd3	ADAM9	glen of imaalinterrieri	Optigen
Dominant progressive retinal atrophy	RHO	mastiffi, bullmastiffi	Optigen, Laboklin, Antagene, Genindexe
Canine multifocal retinopathy, CMR	VMD2	australiapaimenkoira, cane corso, mastiffi, bullmastiffi, coton de tulear, pyreneittenkoira, bordeauxindoggi, lapinporokoira	Optigen
Congenital stationary night blindness, CSNB	RPE65	briardi	Optigen, AHT, Laboklin, Genindexe, HealthGene

esiintyvä tappi- ja sauvasolujen rappeuma (cone rod dystrophy, crd2) voidaan todeta 10 kuukauden ja 3 ikävuoden välillä,¹⁶ kun taas useilla eri roduilla esiintyvä etenevä sauva- ja tappisolujen rappeuma (progressive rod-cone degeneration, prcd) diagnosoidaan tyypillisimmin, kun koira on yli 3-vuotias, joskin osalla vasta huomattavasti vanhempana.^{8,17}

Perinnölliset verkkokalvosairaudet voivat aluksi vaurioittaa sauvasoluja, tappisoluja tai verkkokalvon pigmenttikerroksen soluja (RPE, retinal pigment epithelium).⁸ Sairauden nimi viittaa yleensä soluun, jota se ensisijaisesti vaurioittaa.⁸ Irlanninsettereiden rcd1- ja useiden eri rotujen prcd-sairauksissa sauvasolut tuhoutuvat ensin ja ensioire onkin hämäräsokeus.^{13,17} Vähitellen myös tappisolut surkastuvat ja koira sokeutuu kokonaan.^{13,17} Alaskanmalamuuttien ja lyhytkarvaisten saksanseisojien cone degeneration -taudissa vain tappisolut vaurioituvat sauvojen toimiessa normaalisti, jolloin oireena on sokeus kirkkaassa valossa, kun taas hämärässä ja pimeässä sairastuneet yksilöt näkevät normaalisti.¹⁸ Karkeakarvaisten mäyräkoirien cone rod dystrophy (crd) aiheuttaa aluksi tappien surkastumisen, jota seuraa sauvojen rappeuma.¹⁶ Canine multifocal retinopathy (CMR) on sairaus, jossa verkkokalvon pigmenttikerroksen solujen muutokset aiheuttavat verkkokalvon irtaumia.^{19,20}

PRA:n geenitestit helpottavat sairauden vastustamista varsinkin niissä tapauksissa, joissa sairauden oireet ovat kliinisesti nähtävissä vasta myöhemmällä iällä, jolloin yksilöä on jo voitu käyttää jalostukseen. Samalla rodulla voi kuitenkin esiintyä useampaa PRA:n muotoa, joten yksi geenitesti ei välttämättä riitä. Kultaisillanoutajilla on saatavilla kaksi geenitestiä PRA:n varalta (prcd ja gr_pra1), mutta niiden lisäksi niillä esiintyy vielä ainakin yksi verkkokalvon

rappeumasairaus, jolle ei ole saatavissa geenitestiä.²¹

LINSSILUKSAATIO

Silmän linssiä pitävät paikoillaan pupillan takana sädekehän sormimaisista ulokkeista lähtevät ripustinsäikeet.²² Näiden säikeiden ja sädekehän lihaksen avulla linssin muoto pystyy muuttumaan ja kohteiden tarkastelu eri etäisyyksiltä mahdollistuu.²² Ripustinsäikeiden venyminen tai repeytyminen johtaa linssin luksoitumiseen paikaltaan. Sekundaarisessa linssiluksaatiossa taustalla on trauma tai muu tila, jossa normaali silmänsisäinen anatomia muuttuu, kuten glaukooma eli silmänpainetauti tai silmän sisäiset kasvaimet.^{23,24} Primaarinen linssiluksaatio (PLL) on kivulias ja sokeuttava perinnöllinen sairaus, joka on ollut tunnettu yli 75 vuotta. Sitä esiintyy ainakin 45 rodulla, joista useimmat ovat terriereitä tai niiden sukuisia.^{23,25} Useimmiten tauti diagnosoidaan vasta, kun linssi on siirtynyt paikaltaan.²³ Luksoituessaan linssi voi siirtyä joko etukammioon, jolloin se aiheuttaa sarveiskalvon samenemista, kipua ja mahdollisesti silmänpaineen nousun, tai se voi vajota taaksepäin lasiaisen vähe-²⁴ tessä. Anteriorinen linssiluksaatio vaatii pikaista hoitoa, jos silmää halutaan pelastaa.²⁴

Farias ym.²³ kartoittivat primaarisen linssiluksaation taustalla olevan mutaation geenissä ADAMTS17 jackrusselinterriereillä, lancashirenkarjakoirilla ja kääpiöbullterriereillä. Geeni liittyy ripustinsäikeiden kehittymiseen ja ylläpitoon.²³ Seuraavana vuonna Gould ym.²⁶ havaitsivat mutaation olevan laajalle levinnyt ja esiintyvän edellä mainittujen lisäksi ainakin 14 muussa rodussa. Kuitenkin on myös rotuja, joilla esiintyy primaarista linssiluksaatiota, vaikkei niillä ole kyseessä olevaa mutaatiota ADAMTS17-geenissä, ja yksilöitä, jotka ovat heterotsygoot-

teja kyseessä olevan mutaation suhteen ja silti sairastuvat.²⁶ Todennäköisesti on samassa geenissä tai muissa geeneissä olemassa muita mutaatioita, jotka vaikuttavat sairauden esiintymiseen.²⁶ Tässäkin sairaudessa geenitesti auttaa jalostusta, koska kantajat saadaan selville. Koska mutaatio on useissa roduissa laajalle levinnyt,²⁶ sen vähentämisen täytyy tapahtua vähitellen useiden sukupolvien aikana, jotta vältetään geenipoolin liialliselta kaventumiselta.¹

KAIHI

Kaihilla tarkoitetaan silmänsairauksia, joille yhteistä on linssin tai linssikapselin läpinäkyvyyden häiriintyminen.²⁴ Kaihi on yksi yleisimmistä silmänsisäisistä sairauksista ja yleisin syy sokeutumiseen koiralla.^{24,27} Kaihi voidaan luokitella aiheuttajan, anatomisen sijainnin, alkamisiän, etenemisen tai muiden yhtä aikaa esiintyvien silmänsairauksien perusteella.^{24,27} Perinnöllistä kaihia on kuvattu ainakin 97 rodulla. Joillain roduilla, kuten bostoninterrierillä ja cavalierkingcharlesinspanielilla esiintyy useampaa kuin yhtä perinnöllistä kaihin muotoa.²⁷

Mellersh ym.²⁸ löysivät geenissä HSF4-mutaatioita, jotka aiheuttavat perinnöllistä kaihia bostoninterriereillä, staffordshirenterriereillä ja australianpaimenkoirilla. Kyseinen geeni liittyy tietyn linssiproteiinin tuotantoon.²⁸ Bostoninterriereillä ja staffordshirenterriereillä muutos periytyy resessiivisesti, kun taas australianpaimenkoirilla muutos on dominantti.²⁸ Bostoninterrierillä geenimuutos aiheuttaa hyvin nuorella iällä (8–12 viikon ikäisenä) alkavan kaihin, joka ei kuitenkaan ole synnynnäinen.²⁹ Rodulla esiintyy myös 3–6-vuotiaana alkavaa kaihimuotoa, jota löydetty geenimutaatio ei selitä.²⁹ Australianpaimenkoirilla geenimuutos 17-ker-
taistaa riskin sairastua kaihiin ja lisäksi rodulla on todennäköisesti

muita kaihin kehittymiseen vaikuttavia geenimuutoksia.³⁰ Kaihin taustalla vaikuttavista geneettistä tekijöistä tiedetään vielä hyvin vähän.

POHDINTA

Lemmikkien geenitestausta ei säädelä. Kun mutaatio julkaistaan tieteellisessä julkaisussa, mikään ei estä yksityisiä, voittoa tavoittelevia yrityksiä tarjoamasta geenitestiä julkaisun perusteella riippumatta siitä, mitä mieltä mutaation löytäjä asiasta on.¹ Potentiaaliset asiakkaat voivat arvioida geenitestin arvoa muun muassa vertaisarvioitujen tieteellisten julkaisujen perusteella, mutta usein vertailevat tutkimukset, joita kannattaa julkaista, eivät anna tietoa, jota koiranomistaja tarvitsisi päätelläkseen, kannattaako testiä käyttää ja miten sen tuloksiin tulisi suhtautua.¹ Puhdasrotuiset koirapopulaatiot ovat geneettisesti haastavassa tilanteessa, ja niistä monilla on yksiselitteisesti tarve maksimoida monimuotoisuus.¹

Kasvattajat joutuvat tasapainoilemaan haitallisten mutaatioiden välttämisen ja geneettisen monimuotoisuuden säilyttämisen välillä. Näin ollen on kova tarve täydelliselle ja läpinäkyvälle, maallikotermein kirjoitetulle tiedolle, josta käy ilmi mutaation periytymismalli, tietyn genotyypin sairastuvuusriski, kunkin mutaation levinneisyys rodussa ja rodut, jotka ovat aidosti vaarassa, jotta koiria ei turhaan rajata jalostuskäytön ulkopuolelle.^{1,31}

Se, että geenitesti on kaupallisesti tarjolla, ei vielä tarkoita sitä, että se olisi hyödyllinen apu jalostuksessa. Hyvä esimerkki siitä, että tutkimustuloksia tulee jatkuvasti päivittää, on pitkäkarvaisen kääpiömäyräkoiran tappi- ja sauvasolujen rappeuma (cord1). Alun perin tauti kuvattiin autosomaalisesti resessiivisesti periytyväksi verkkokalvon rappeumaksi, jossa kaikilla sisäsiittoisen tutkimusyhdyksunnan sairastuneilla koirilla havaittiin oftalmoskooppisia muutoksia verkkokalvolla 25 viikon

ikään mennessä ja 2 vuoden ikään mennessä koirat olivat sokeita.^{1,31,32} Vuonna 2006 Mellersh ym.³² löysivät saman tutkimusyhdyksunnan koiria käyttäen mutaation RPGRIP1-geenissä. Sairastuneiden koirien genotyyppi (mutaatio RPGRIP1-geenissä) ja fenotyyppi (cord1-sairaus) korreloivat täysin. Kuitenkin kun tutkittiin lemmikkeinä pidettäviä pitkäkarvaisia kääpiömäyräkoiria, huomattiin, että sairauden alkamisikä oli suurta vaihtelua (4 kuukautta – 15 vuotta) ja 16 % terveistä koirista oli homotsygootteja muutoksen suhteen, kun taas 20 % sairastuneista ei ollut homotsygootteja.³³ Tämän hetkinen käsitys on, ettei kyseinen geenimutaatio tai edes RPGRIP1-geeni vaikuta sairauden kehittymiseen, eikä geenitestiä täten tulisi käyttää lainkaan.³¹ On siis hyvin tärkeää, että testejä tarjoava laboratorio päivittää tietojaan ja tarjoaa sitä ymmärrettävässä muodossa asiakkailleen.

Geenitestien etuja ovat näytteenoton ja käsittelyn helppous, absoluuttinen spesifisyys ja luotettavuus. Testi voidaan tehdä missä iässä tahansa ja sen avulla voidaan säilyttää jalostuspopulaatiossa kaikki genotyypit, jottei geneettinen monimuotoisuus karsisi.³¹ Markkinoilla olevien testien lisääntyessä tarvitaan kuitenkin jatkuvaa päivittämistä niiden tulosten merkittävyydestä jalostuskäytössä.

KIITOKSET

Kiitos ELL Kaisa Wickströmille avusta lähdeviitteiden hankinnassa ja arvokkaista kommentista artikkelin kirjoitusvaiheessa.

LÄHDEVITTEET

1. Mellersh C. DNA testing and domestic dogs. *Mamm Genome*. 2012;23:109–23.

2. Parker HG, Kukekova AV, Akey DT, Goldstein O, Kirkness EF, Baysac KC ym. Breed relationships facilitate fine-mapping studies: A 7.8-kb deletion

TAULUKKO 4 TABLE

Laboratorioiden yhteystiedot.

Laboratories conducting genetic tests of canine hereditary ophthalmic diseases.

AHT, Animal Health Trust	UK	www.aht.org.uk
Animal Genetics	USA	www.animalgenetics.us
Antagene	Ranska	www.antagene.com
Finnzymes	Suomi	www.finnzymes.fi
Genindexe	Ranska	www.genindexe.com
Genoscooper	Suomi	www.genoscooper.com
HealthGene	Kanada	www.healthgene.com
Laboklin	Saksa	www.laboklin.fi
Movet	Suomi	www.movet.fi
OFA, Orthopedic Foundation for Animals	USA	www.offa.org/dnatesting
Optigen	USA	www.optigen.com
UMCCVM, University of Missouri, College of Veterinary Medicine	USA	www.caninegeneticdiseases.net
VetGen	USA	www.vetgen.com

cosegregates with Collie eye anomaly across multiple dog breeds. *Genome Res.* 2007;17:1562–71.

3. Nicholas FW. Introduction to veterinary genetics. 1. painos. Oxford 1996.

4. Zeiss CJ, Ray K, Acland GM, Aguirre GD. Mapping of X-linked progressive retinal atrophy (XLPRA), the canine homolog of retinitis pigmentosa 3 (RP3). *Hum Mol Genet.* 2000;9:531–7.

5. Zhang Q, Acland GM, Wu WX, Johnson JL, Pearce-Kelling S, Tulloch B ym. Different RPGR exon ORF15 mutations in Canids provide insights into photoreceptor cell degeneration. *Hum Mol Genet.* 2002;11:993–1003.

6. Narfström K, Petersen-Jones S. Diseases of the canine ocular fundus. Kirjassa: Gelatt KN, toim. *Veterinary Ophthalmology*. 4. painos. Iowa: Blackwell; 2007, 944–1025.

7. Bedford PGC. Collie eye anomaly in the Lancashire heeler. *Vet Rec.* 1998;143:354–6.

8. Ofri N. Retina Kirjassa: Maggs DJ, Miller PE, Ofri R. *Slatter's fundamentals of veterinary ophthalmology*. 4. painos. Philadelphia: Saunders; 2008, 285–317.

9. Donovan RH, Freeman HM, Schepens CL. Anomaly of the collie eye. *J Am Vet Med Assoc.* 1969;155:872–7.

10. Wallin-Häkanson B, Wallin-Häkanson N, Hedhammar Å. Collie eye anomaly in the rough collie in Sweden: genetic transmission and influence on offspring vitality. *J Small Anim Pract.* 2000;41:254–8.

11. Wallin-Häkanson B, Wallin-Häkanson N, Hedhammar Å. Influence of selective breeding on the prevalence of chorioretinal dysplasia and coloboma in the rough collie in Sweden. *J Small Anim Pract.* 2000;41:56–9.

12. Leppänen M, Saloniemi H. Screening and controlling canine inherited ocular diseases in Finland: epidemiological, economical and health promotional aspect. *Vet Ophthalmol.* 1998;1:203–10.

13. Suber ML, Pittler SJ, Qin N, Wright GC, Holcombe V, Lee RH ym. Irish setter dogs affected with rod/cone dysplasia contain a nonsense mutation in the rod cGMP phosphodiesterase beta-subunit gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:3968–72.

14. Kukekova AV, Goldstein O, Johnson JL, Richardson MA, Pearce-Kelling SE, Swaroop A ym. Canine RD3 mutation establishes rod cone dysplasia type 2 (rcd2) as ortholog of human and murine rd3. *Mamm Genome* 2009;20:109–23.

15. Petersen-Jones SM, Entz DD, Sargan DR. cGMP phosphodiesterase- α mutation causes progressive retinal atrophy in the

cardigan welsh corgi dog. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:1637–44.

16. Wiik AC, Wade C, Biagi T, Ropstad EO, Bjerkås E, Lindblad-Toh K ym. A deletion in nephronophthisis 4 (NPHP4) is associated with recessive cone-rod dystrophy in standard wire-haired dachshund. *Genome Res.* 2008;18:1415–21.

17. Zangerl B, Goldstein O, Philp AR, Lindauer SJP, Pearce-Kelling SE, Mullins RF ym. Identical mutation in a novel retinal gene causes progressive rod-cone degeneration in dogs and retinitis pigmentosa in humans. *Genomics* 2006; 88:551–63.

18. Sidjanin DJ, Lowe JK, McElwee JL, Milne BS, Phippen TM, Sargan DR ym. Canine CNGB3 mutations establish cone degeneration as orthologous to the human achromatopsia locus ACHM3. *Hum Mol Genet.* 2002;11:1823–33.

19. Guziewicz KE, Zangerl B, Lindauer SJ, Mullins RF, Sandmeyer LS, Grahn BH ym. Bestrophin gene mutations cause canine multifocal retinopathy: a novel animal model for Best disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:1959–67.

20. Grahn, Philibert, Cullen, Houston, Semple, Schmutz. Multifocal retinopathy of great Pyrenees dogs. *Vet Ophthalmol.* 1998;1:211–21.

21. Downs LM, Wallin-Häkansson B, Boursnell M, Marklund S, Hedhammar Å, Truvé K ym. A frameshift mutation in golden retriever dogs with progressive retinal atrophy endorses SLC4A3 as a candidate gene for human retinal degenerations. *PLoS One.* 2011;6:e21452.

22. Curtis R. The suspensory apparatus of the canine lens. *J Anat.* 1983;136:69–83.

23. Farias FHG, Johnson G, Taylor JF, Giuliano E, Katz ML, Sanders DN ym. An ADAMTS17 splice donor site mutation in dogs with primary lens luxation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:4716–21.

24. Ofri N. Lens Kirjassa: Maggs DJ, Miller PE, Ofri R. *Slatter's fundamentals of veterinary ophthalmology*. 4. painos. Philadelphia: Saunders; 2008, 258–76.

25. Sargan DR, Withers D, Pettitt L, Squire M, Gould DJ, Mellersh CS. Mapping the mutation causing lens luxation in several terrier breeds. *J Hered.* 2007;98:534–8.

26. Gould D, Pettitt L, McLaughlin B, Holmes N, Forman O, Thomas A, ym. ADAMTS17 mutation associated with primary lens luxation is widespread among breeds. *Vet Ophthalmol.* 2011;14:378–84.

27. Davidson MG, Nelms SR. Diseases of the canine lens and cataract formation Kirjassa: Gelatt KN, toim. *Veterinary ophthalmology*. 4. painos. Iowa: Blackwell; 2007, 859–87.

28. Mellersh CS, Pettitt L, Forman OP, Vaudin M, Barnett KC. Identification of mutations in HSF4 in dogs of three different breeds with hereditary cataracts. *Vet Ophthalmol.* 2006;9:369–78.

29. Mellersh CS, Graves KT, McLaughlin B, Ennis RB, Pettitt L, Vaudin M ym. Mutation in HSF4 associated with early but not late-onset hereditary cataract in the Boston terrier. *J Hered.* 2007;98:531–3.

30. Mellersh CS, Laughlin B, Ahonen S, Pettitt L, Lohi H, Barnett KC. Mutation in HSF4 is associated with hereditary cataract in the Australian shepherd. *Vet Ophthalmol.* 2009;12:372–8.

31. Aguirre G. Control of hereditary eye disease in dog and cat populations. Konferenssiesitysten kokoelmassa: Continuing education, Hereditary eye diseases Proceedings on ECVO 2012 Annual Scientific Meeting; 24–27.5.2012; Trieste, Italia.

32. Mellersh CS, Boursnell MEG, Pettitt L, Ryder EJ, Holmes NG, Grafham D ym. Canine RPGRIP1 mutation establishes cone-rod dystrophy in miniature longhaired dachshunds as a homologue of human Leber congenital amaurosis. *Genomics* 2006;88:293–301.

33. Miyadera K, Kato K, Aguirre-Hernández J, Tokuriki T, Morimoto K, Busse C. Phenotypic variation and genotype-phenotype discordance in canine cone-rod dystrophy with an RPGRIP1 mutation. *Mol Vis.* 2009;15:2287–305.

KIRJOITTAJAN OSOITE

Sanna Knuutinen, ELL
Eläinlääkäriasema Akuutti Oy
Kansankatu 48, 90100 Oulu
sanna.knuutinen@elainlaakari-
asemaakuutti.fi

Kirjoittaja suorittaa yhteispohjoismaista silmätarkastuseläinlääkäritutkintoa ja pieneläinsairauksien erikoiseläinlääkäritutkintoa. Artikkelin on osa näitä opintoja.