



FT Saija Ahonen ja Prof. Hannes Lohi

## Länsigöötanmaanpystykorvien retinopatia johtuu *MERTK* geenin toimintahäiriöstä

Suomalaiset ja ruotsalaiset eläinlääkärit havaitsivat 1990-luvun lopulla länsigöötanmaanpystykorvilla uudentyyppisen verkkokalvosairauden. Professori Hannes Lohen johtaman koirien geenitutkimusryhmän tutkijat ovat yhteistyössä yhdysvaltalaisen eläinlääkäriin Andras Komáromyn (Michiganin yliopisto, USA) kanssa selvittäneet verkkokalvonrappeuman kliinisiä piirteitä ja perinnöllistä taustaa<sup>1,2</sup>.

Verkkokalvonrappeuman kliinisiä piirteitä selvitettiin laajassa yhteensä 324 koiran aineistossa seitsemästä eri maasta. Verkkokalvonrappeuma voidaan jakaa rodussa kolmeen eri vaiheeseen. Ensimmäisessä vaiheessa verkkokalvolla havaitaan osittaista verkkokalvon ohenemista sekä punertavia verkkokalvon värimuutoksia. Ensimmäinen vaihe diagnosoidaan keskimäärin 4-vuotiailla koirilla, mutta vaihtelua havaittiin 2 kuukaudesta 18 vuoteen. Toisessa vaiheessa verkkokalvon oheneminen etenee ja muutokset verkkokalvolla kasvavat. Tällöin havaitaan muutoksia verkkokalvon sähköisessä toiminnassa ja erityisesti hämärässä toimivien verkkokalvon sauvasolujen toiminnassa, jolloin koira kärsii hämäräsokeudesta. Toinen vaihe diagnosoitiin keskimäärin 6-vuotiaana. Sairauden edetessä kolmanteen vaiheeseen, verkkokalvon normaali rakenne katoaa kokonaan ja koira sokeutuu. Vain harvoilla koirilla sairaus kuitenkin etenee näin pitkälle.

### Geenitutkimuksella uutta tietoa sairauden perinnöllisyydestä

Länsigöötanmaanpystykorvien retinopatiaan liitettiin *MERTK*-geeni koiran kromosomissa 17. Geenistä paikannettiin mutaatio geenin ei-proteiinia koodaavalta alueelta, intronista, jonka ei tiedetä vaikuttavan geenin toimintaan, mutta kytkeytyvän voimakkaasti retinopatiaan. Noin 400 koiran tutkimus yhdisti *MERTK* geenin sairauteen koirilla, jotka olivat perineet muutoksen molemmilta vanhemmiltaan eli olivat homotsygootteja muutoksen suhteen. Lisäksi verkkokalvonäytteissä havaittiin sairailta koirilla myös *MERTK* geenin yliaktiivisuutta. Varsinainen geenivirhe on kuitenkin vielä tunnistamatta ja jatkotutkimuksien kohde. Tutkimuksessa tunnistettua *MERTK* geenin muutosta ns. markkeria voidaan kuitenkin käyttää geenivirheen tavoin riskimarkkerina. *MERTK* geenin liittymistä retinopatiaan tukee myös, että aiemmissa tutkimuksissa on havaittu, että *MERTK* geenin muutokset aiheuttavat verkkokalvonrappeumaa myös ihmisellä ja rotalla.

*MERTK* geenistä paikannettu muutos johtaa länsigöötanmaanpystykorvilla normaalin intronisen A-emäksen muuttumisen G-emäkseksi. Emäs on DNA:n rakenteellinen yksikkö, jotka muodostavat DNA-ketjun ja yksilön perimän. Tutkimuksessa oli mukana yhteensä 106 retinopatiaa sairastavaa koira, joista 69.8% oli saanut G-emäksen eli mutaation molemmilta vanhemmiltaan (GG) eli koira on homotsygootti G-emäksen suhteen. 25.5% sairaista koirista oli saanut A-emäksen toiselta ja G-emäksen toiselta vanhemmalta eli olivat heterotsygootteja (AG). Ainoastaan 4.7% sairaista koirista oli A-emäksen eli normaalin emäksen suhteen homotsygootteja (AA).

Sairaiden koirien lisäksi tutkimuksessa oli mukana koiria, jotka olivat silmätarkastuksessa tutkittu terveeksi. Näitä oli tutkimuksessa mukana yhteensä 259 koira. Näistä 24.3% oli muotoa AA kun taas 61.8% oli heterotsygootteja AG. Vain 13.8% terveeksi tutkituista koirista oli homotsygootteja G-emäksen eli mutaation suhteen (GG).

Näiden tulosten perusteella koiralla, joka on homotsygootti GG, on suurentunut riski sairastua retinopatiaan. Riski on noin **18-kertainen** verrattuna heterotsygoottiin (AG) tai A-emäksen



suhteen homotsygoottiin (AA) koiraan. Lisäksi terveistä GG-koirista osa on vielä niin nuoria, että ne saattavat sairastua myöhemmällä iällä, sillä sairauden puhkeamisikä vaihtelee huomattavasti.

#### **Markkeritestin tulokset ilmoitetaan seuraavasti:**

**AA:** Koiralla on kaksi normaalia kopiota *MERTK*-geenin emäksestä. Tutkimusten tulosten perusteella vain 4.7% sairaista koirista on muotoa AA, joten koiralla on pieni riski sairastua retinopatiaan. Kuitenkaan ei voida sulkea pois koiran mahdollisuutta sairastua, johtuen jostain muusta syystä, esimerkiksi vielä tuntemattoman geenivirheen johdosta.

**AG:** Koiralla on yksi kopio muuttuneesta *MERTK*-geenin emäksestä ja yksi kopio normaalista emäksestä. Tutkimusten tulosten perusteella noin 25% retinopatiaa sairastavista koirista on muotoa AG, joten koiralla on lievä sairastumisriski. On kuitenkin mahdollista, että koira sairastuu retinopatiaan jostakin muusta syystä.

**GG:** Koiralla on kaksi kopiota *MERTK*-geenin G-emäksestä. Emäs on periytynyt molemmilta vanhemmilta. Jos koira saa tuloksen GG, koiralla on **18-kertainen** riski sairastua retinopatiaan. Tämän vuoksi koiran silmät olisi hyvä tutkituttaa säännöllisesti, jotta sairauden oireet havaittaisiin hyvissä ajoin.

#### **Testin hyödyntäminen jalostuksessa**

Rodulle on tutkimusten tulosten perusteella kehitetty ns. markkeritesti, jossa testataan koiran riskiä sairastua retinopatiaan. Kyseessä ei ole varsinainen geenitesti, sillä tarkkaa geenivirhettä ei ole vielä löydetty. Markkeritestillä voidaan kuitenkin ennustaa geenivirheen tavoin kuinka suurella todennäköisyydellä koira tulee sairastumaan. Lisäksi markkeritestin luotettavuutta tukee se, että suurin osa sairaista koirista oli homotsygootteja muutoksen suhteen (GG).

On kuitenkin huomioitava, että yli 60% terveistä koirista oli heterotsygootteja G-emäksen suhteen eli koirat ovat emäksen suhteen kantajia. Tämä vaikeuttaa testitulosten huomioimista jalostusvalinnoissa, sillä näin suurella kantajuusprosentilla homotsygoottien GG-koirien syntyminen on mahdotonta. Tutkimuksen otanta, noin 400 koiraa oli aika suuri, joten se antaa hyvän kuvan rodun kantajuustilanteesta G-emäksen suhteen. **Kantajien karsimista jalostuksesta ei suositella rodun perinnöllisen monimuotoisuuden säilyttämiseksi.** Kuitenkin tieto koiran geneettisestä statuksesta ennustaa koiran sairastumista retinopatiaan, joka tulisi ottaa huomioon koiran terveystutkimuksissa.

**Muistutuksena**, jos koiran terveydentilanteessa tai omistajan yhteystiedoissa on tapahtunut muutoksia näytteen ottamisen jälkeen, päivitäthän tiedot tutkimusryhmälle osoitteessa: [www.koirangeenit.fi/osallistuminen/terveystietojen-paivittaminen](http://www.koirangeenit.fi/osallistuminen/terveystietojen-paivittaminen)

Rodussa on meneillään myös muita tutkimusprojekteja. Jos koirastasi ei vielä ole näytettä tutkimusryhmällä, osallistu toimittamalla verinäyte koirasta. Myös retinopatiatutkimus on edelleen käynnissä. Lisätietoa osallistumisesta ja rodun projekteista [www.koirangeenit.fi](http://www.koirangeenit.fi).

#### **Tutkimuksen viitteet:**

1. Cooper AE, Ahonen SJ, Rowlan JS, Duncan A, Seppälä EH, Vanhapelto P, Lohi H, Komáromy AM (2014). A Novel Form of Progressive Retinal Atrophy in Swedish Vallhund Dogs. PLoS ONE, PLoS ONE, 9(9): e106610.
2. Ahonen SJ, Arumilli M, Seppälä EH, Hakosalo O, Kaukonen MK, Komáromy AM, Lohi H (2014). Increased Expression of MERTK is Associated with A Unique Form of Canine Retinopathy, PLoS ONE.