

Marjo K. Hytönen

FT

Tutkimusohjelmayksikkö, molekyylineurologia  
Helsingin yliopisto ja Folkhälsanin tutkimuskeskus

Hannes Lohi

FT, prof.

Tutkimusohjelmayksikkö, molekyylineurologia  
Helsingin yliopisto ja Folkhälsanin tutkimuskeskus

# Koirien geenitutkimus edistää harvinaissairauksien ymmärtämistä

Koirista on kuvattu useita satoja perinnöllisiä sairauksia, jotka muistuttavat läheisesti ihmisen harvinaissairauksia. Koirien geenitutkimuksen avulla voidaan edistää ihmissairauksien tautigeenien, -mekanismien ja hoitomuotojen ymmärtämistä. Samalla geenitestit auttavat eläintautidiagnostiikkaa ja jalostusohjelmia.

Vuosituhansia kestänyt yhteinen matka parhaan ystävämme kanssa on johtanut koirien monikäyttöisyyteen eri tehtävissä – nyt myös lääketieteessä. Koirista on kuvattu satoja perinnöllisiä sairauksia, ja niitä löydetään jatkuvasti lisää. Sairaudet kehittyvät ja muistuttavat spontaaneja ihmissairauksia, ja niitä hoidetaan usein ihmislääkkein. Sairauksia, joita on haastava mallintaa lyhytikäisissä jyräjöissä, esiintyy luontaisesti toistakymmentä vuotta elävissä koirissa. Fysiologinen ja geneettinen samankaltaisuus tekevät koirasta kliinisesti relevantin tautimallin ihmissairauksiin.

Koirien perimän kartoitus on avannut tien sairauksien molekyyli-

ymmärtämiseen. Reilun kahden sadan sairauden molekyyliasta on selvitetty ja valtaosa näistä vastaa ihmisen harvinaissairauksia geenilöytöineen. Äskettäiset tutkimustuloksemme havainnollistavat ihmisen ja koirien harvinaissairauksien samankaltaisuutta sekä vertailevan tutkimuksen mahdollisuuksia diagnostiikan ja hoitomuotojen kehittämisessä.

Koirien spontaanit sairaudet muistuttavat taudinkuvaltaan ja geneeiltaan ihmissairauksia. Vertailevaa tutkimusta kannattaa kehittää yhteistyössä ihmislääketieteen kanssa, koska koiramallit voivat täydentää tutkimusresursseja tautigeenien, mekani-





©iStock/Olezzo

### Rotukohtaiset tautiprofiilit

Koirarodut ovat geneettisiä isolaatteja, joilla on oma tautiperimä ja -kirjo. Peittyvästi periytyvät sairaudet ovat merkittävä osa tätä tautikirjoa, sillä tautialleelit voivat rikastua rodussa pitkään ilman huomiota. Koira kesyynyt sudesta joitakin kymmeniä tuhansia vuosia sitten. Matka sudesta koiraksi ja siitä edelleen sadoiksi eri roduiksi on vaatinut merkittävää ulkonäköön ja luonteeseen kohdistuvaa valintaa spontaanien geenimuutosten mahdollistamana. Viimeisen 200 vuoden jalostusvalinnat näkyvät tämän

päivän roduissa: yksilöt ovat ulkoisesti ja perimältään hyvin samankaltaisia rodun sisällä, mutta rotujen välillä on merkittäviä perinnöllisiä eroja. Koirien kantakirjaus ja puhdasrotuisuuden arvostaminen ovat vähentäneet perimän monimuotoisuutta.

Rotuhistorian ja jalostuskäytäntöjen seurauksena kuhunkin rotuun on rikastunut rotutyypillisiä geenimuunnoksia, joista osa on haitallista. Jokaisessa sukupolvessa syntyy myös uusia mutaatioita ja nekin voivat leviätä rodussa nopeasti esimerkiksi paljon jalostukseen käytettyjen näyttely- tai

kilpailuvoittajien kautta. Toisaalta, moni tavanomainen ominaisuus koirissa liittyy kehityshäiriöön, jonka taustalla on geenivirhe. Tällaisia ovat esimerkiksi mäyräkoirien lyhytraajaisuus (kondrodysplasia) tai kiinanharjakoirien karvattomuus (ektodermaalinen dysplasia).

### Koirien geenilöydöillä merkittäviä vaikutuksia

Äskettäin julkaistussa tutkimuksessa tunnistimme syyt terriereiden luuston liikakasvuun, bordercollien hampaiden mineralisaatiohäiriöön

## Koiramallit voisivat tarjota kliinisesti relevantteja malleja hoitokokeiluihin.

ja kettuterriereiden synnynnäseen kasvuhäiriöön. Bordercollien ja kettuterriereiden sairaudet kuvattiin tutkimuksessa ensimmäistä kertaa. Terriereiden kehityshäiriö on kuvattu aiemmin lukuun ottamatta geenivirhettä. Sairaudet ovat rotukohtaisia ja kyseisiin rotuihin rikastuneita, mikä näkyy kantajien suuressa määrässä.

Tutkimuksen geenilöydöillä on merkittäviä vaikutuksia eläintautidiagnostiikkaan, geenien toiminnan ja sairausmekanismien ymmärtämiseen sekä uusien jatkotutkimusresurssien syntymiseen. Tunnistettujen geenien avulla oireyhtymät voitiin nimetä ja yhdistää ihmisen harvinaissairauksiin. Samalla paljastui uusi ehdokasgeeni, jonka merkitystä selvitetään ihmispotilaista. Tulokset auttoivat myös kehittämään geenitestejä eläinlääketieteelliseen diagnostiikkaan ja jalostukseen.

### Merkittäviä yhtäläisyyksiä ihmisen ja koiran sairauksissa

Bordercollien hammassairauteen löydetty FAM20C-geeni on löydetty aiemmin ihmisen Raine-oireyhtymästä. Siihen liittyy eriasteista luuston ja hampaiden mineralisaatiohäiriötä (hypofosfatemiaa). Karkeakarvaisen kettuterriereiden kehityshäiriö johtuu puolestaan virheellisestä SCARF2-geenistä, joka aiheuttaa ihmisellä van den Ende-Gupta -oireyhtymää. Tyypilliset kehityshäiriöt liittyvät kallon ja kasvonluiden epämuodostumiin. Vastaavasti koirien keskeiset oireet näkyivät yläleuan kasvuhäiriönä ja nivelongelmina. Nämä esimerkit havainnollistavat ihmisen ja koiran harvinaissairauksien kliinistä ja geneettistä samankaltaisuutta.

### Uusi ehdokasgeeni ja tautimekanismi Caffeyn tautiin

Koiratutkimus paljasti uuden ehdokasgeenin, SLC37A2, ihmisen Caffeyn tautiin eli infantiliin hyperostoosiin. Sairaus aiheuttaa vastasyntyneillä ohimenevää uudisluun muodostusta ja pehmytkudosten turvotusta muun muassa kasvojen alueella. Koiranpen- nuilla oli vastaavia ohimeneviä oireita, joihin liittyi muun muassa kallon ja alaleuan luiden liikakasvu. Sairaus tunnetaan eri roduissa kraniomandibulaarisena osteopatia (CMO).

Toistaiseksi huonosti tunnettu SLC37A2-geeni koodaa sokerikuljetinta, jota ei ole aiemmin liitetty mihinkään sairauteen. Tutkimuksemme osoittaa geenin ja solutason soke- riaineenvaihdunnan tärkeän roolin luuston kehityksessä. Koiramalla voidaan jatkossa hyödyntää yksityis- kohtaisempien toimintamekanismien selvittämisessä samalla kun vastaa- van ihmisgeenin merkitystä testataan Caffey-potilaissa.

### Koirista apua harvinaissairauksien lääkekehitykseen

Harvinaissairauksien diagnostiikan ja hoitomuotojen kehittämiseen kohdistuu tällä hetkellä paljon kiinnostusta. Koiramallit voisivat tarjota kliinisesti relevantteja malleja hoitokokeiluihin. Toistaiseksi harvojen esimerkkien joukosta voisi mainita ektodermaalisen dysplasian proteiinikorvaushoidot ja hemofilian ja verkkokalvosairauden geeniterapiakokeilut.

Harvinaissairaudet ovat usein vakavia ja vaikeasti hoidettavia ihmisillä ja koirilla. Yksityiset koiranomistajat voisivat olla hyvinkin motivoituneita

uusien hoitomuotojen kokeilemiseen. Samalla saataisiin arvokasta kokemusta hoidon tehosta relevantissa eläinmallissa.

### Geenitestejä jalostukseen ja tautidiagnostiikkaan

Tutkimuksen löydöillä on välitöntä eläinlääketieteellistä merkitystä. Ne edistävät suoraan eri koirarotujen hyvinvointia tehokkaampien jalostusohjelmien kautta. Geenivirheen kantajat voidaan tunnistaa geenitestien avulla ja sen perusteella välttää yhdistelmiä, joista syntyy sairaita koiria. Samanaikaisesti kantajat voidaan pitää turvallisesti mukana jalostuksessa perinnöllisen monimuotoisuuden turvaamiseksi.

Geenilöydöt auttavat myös eläinlääkäreitä sairauksien diagnosoinnissa. Tämä on tärkeää, koska kehityshäiriöitä on usein vaikeita tunnistaa ilman geenitestiä. Esimerkiksi kettuterriereiden ja bordercollien sairausdiagnosit varmistuivat vasta geenilöydösten myötä. ●

#### KIRJALLISUUTTA

- Hytönen MK, Lohi H. Canine models of human rare disorders, *Rare Dis* 2016; 4(1): e1241362.
- Hytönen MK, ym. Molecular characterization of three canine models of human rare bone diseases: Caffey, van den Ende-Gupta, and Raine syndromes. *PloS Genet* 2016; 12(5):e1006037.

