

JALOSTUSTOIMIKUNTA TIEDOTTAA IV/07

Bedlingtonien kuparitoksisikoositutkimukset

Missä tutkitaan?

Bedlingtoninterriereitten kuparitoksisikoositutkimukset tehdään tällä hetkellä keskitetysti Helsingin yliopiston Biolääketieteen laitoksen ja Folkhälsan instituutin tutkimuslaboratoriossa. Näytteistä tutkitaan ainoastaan COMMD-1 (aikaisemmin nimeltään MURR-1) deleetiomutaatiot suoralla DNA testillä. Jos koirista halutaan myös markkerityypitys, on siitä tehtävä erillinen pyyntö. Kuparitoksisikoositutkimukset tulee tehdä edelleen voimassa olevien PEVISA-säädösten mukaisesti: koirien tulee olla tunnistusmerkitty ja näytteen (joko verinäyte, karvatuppinäyte tai limakalvoraape) ottaa aina eläinlääkäri. Koiran ja näytteen ottajan tiedot täytetään viralliseen tutkimuskaavakkeeseen. Kaavake ja näyte lähetetään osoitteella: Marjo Hytönen, Biolääketieteen laitos, Biokemia ja kehitysbiologia, PI 63, 00014 HELSINGIN YLIOPISTO, Jos kyseessä on jalostuskäytössä oleva koira, on **tutkimus oltava voimassa astutushetkellä**. Astutuksen jälkeen tehtävät tutkimukset menevät eteenpäin ainoastaan poikkeuslupamenettelyn kautta. Näissä tapauksissa tulee ottaa yhteyttä ensin Bedlingtonkerhon jalostustoimikuntaan. Huomioitavaa on, että tutkimustulos **ei** vaikuta koiran jalostuskäyttöön, ts. myös sairaita koiria voidaan käyttää. Tällöin tulisi kuitenkin toisen vanhemmista olla terve – ei kantaja. Käytännössähän sairaita koiria ei ole jalostukseen käytetty, mutta nykyisten tutkimusmenetelmien rajat tulevat melko helposti vastaan ja ainakin tutkijapiireissä on nostettu myös esiin huoli siitä, että mahdollisesti täysin terveet koirat suljetaan pois jalostuksesta yhden epävarman tutkimustuloksen perusteella. Markkerityypitysanalyseissa saadaan väärä kytkentä noin 7-10 % tapauksista suuntaansa. Koska kyseessä on ainakin Pohjoismaiden mittapuun mukaan varsin marginaalinen rotu, jolla on pieni populaatio, kannattaa sulkemista jalostuskäytöstä harkita pariinkin kertaan.

Mitä tutkitaan?

Tällä hetkellä käytössä oleva suora DNA testi tunnistaa saman mutaation, jota kytkeytyy aikaisemmin käytettyihin markkereihin. Suoralla testillä voidaan määrittää terve-kantaja, sairas ja terve – ei kantaja. Kasvattajien tulee huomioida, että sen paremmin markkerityypityksellä kuin suoralla DNA-testilläkään **ei tunnisteta** mahdollisia muita mutaatioita, jotka aiheuttavat kuparitoksisoosia. Viitteitä siitä, että muita mutaatioita on olemassa, on kerääntynyt yhä enemmän viime vuosina, joten kasvattajien tulee huomioida tämä. Tällä hetkellä luotettavin tapa todeta kuparitoksisoosi on maksabiopsia. Maksabiopsiatutkimukseen ei ole kuitenkaan ilmennyt suurta halukkuutta, koska tutkimusta pidetään riskialttiina. Myöskään maksabiopsia tutkimuksessa saatu tulos ei ole 100 % luotettava, mutta biopsiassa todettu kuparinkertymä on aina indikaatio maksan toimintahäiriöstä. Näytteiden analysointi ei ole tällä hetkellä mahdollista Suomessa, mutta saamme mahdolliset biopsiatulokset ehkä tutkittaviksi Englantiin. Jos koirastanne otetaan maksabiopsiatutkimus, ottakaa etukäteen yhteyttä Bedlingtonkerhon jalostustoimikuntaan, jotta voimme järjestää näytteen analyysin.

Viime vuonna tutkittiin suoralla deleetiotestillä 23 kotimaista tai suomalaisen omistamaa bedlingtonterrieriä ja viisi ulkomaista koiraa.

Suoran DNA-testin tuloksia ja tulkinnat:

Velvety Super Trouper (tuonti); terve - ei periytä
Cirrus Blue Unica; terve – ei periytä
Cirrus Blue Una; terve – ei periytä
Meripihkan Forever Love; terve – ei periytä
Meripihkan Fairy Tale; terve kantaja – periyttää 50 % todennäköisyydellä
Meripihkan From The Heart; terve kantaja – periyttää 50 % todennäköisyydellä
Meriäpihkana Free'N'Easy; terve kantaja – periyttää 50 % todennäköisyydellä
Meripihkan Follow Me; terve kantaja – periyttää 50 % todennäköisyydellä
Tanzara Heartbreaker; terve – ei periytä
Tanzara Energy; terve – ei periytä
Tanzara Exodus; terve kantaja – periyttää 50 % todennäköisyydellä
Tanzara Evergreen; terve kantaja – periyttää 50 % todennäköisyydellä
Tanzara Edelweiss; terve – ei periytä
Tanzara Enigma; terve – ei periytä
Heinäkengän Helmeri; terve – ei periytä
Heinäkengän Hamlet; terve – ei periytä
Heinäkengän Hellurei; terve – ei periytä
Heinäkengän Henriikka; terve - ei periytä
Heinäkengän Hulda; terve – ei periytä
Heinäkengän Helmiina; terve – ei periytä
Heinäkengän Huispaus; terve – ei periytä
Heinäkengän Humpsistumpsis; terve – ei periytä
Heinäkengän Hurlumhei; terve – ei periytä

Lisäksi tutkittiin 5 venäläisen koiran näytteet, joissa oli kaksi kantajaa ja kolme sairasta. Näytteitä oli yhteensä 30, loput koostuivat koirista, joille tehtiin suora DNA testi olemassa olevien kytkentäanalyysin tulosten rinnalle. Merkittävää oli, että yhtään suomalaista sairasta koiraa ei todettu.

Tulkinta – mikä se on ja miten se tehdään?

Vuoden 2005 aikana PEVISA:sta poistettiin ns. tulkintapakko. Tämä tarkoittaa sitä, että markkerityypityksellä saatujen tulosten tulkintaa ei enää ollut pakollista tehdä jalostukseen käytetyille koirille. Markkerityypityksistä saatujen tulosten tulkinnan avulla voidaan tarkemmin määrittää, onko koira

terve – ei periytä

terve – periyttää mahdollisesti

terve – kantaja, periyttää 50 % todennäköisyydellä

kantaja tai periyttää aina

sairas – periyttää aina

Tällainen tulkinta on yhdessä tapauksessa helppo: jos koira on **todettu sairaaksi, se periyttää mutaatiota aina**. Muiden tulkintojen kohdalla tarvitaan riittävästi tietoja koiran sukutaulussa olevien koirien tutkimustuloksista. Jalostustoimikunta ei pysty hankkimaan tutkimustulostietoja esim. tuontikoirien vanhemmista tai isovanhemmista, jolloin myös kasvattajien omatoimisuutta tarvitaan. Jos haluatte konsulttiapua tulkinnassa, lähettäkää koiran sukutaulu (vähintään 4 sukupolvea) ja siinä esiintyvien koirien tutkimustulokset mahdollisimman täydellisinä kirjallisina osoitteella: Kirsi Sainio, Biolääketieteen laitos, Biokemia ja kehitysbiologia, PL 63, 00014 HELSINGIN YLIOPISTO. Tarvittaessa pyritään hankkimaan ulkomaisista koirista tutkimustuloksia

yhdessä kasvattajan kanssa. **Tehdyistä tulkinnoista julkaistaan tulokset Bedlingtontiedotteissa.** Liittäkää sukutauluihin mukaan mahdolliset aikaisemmat tulkinnat vanhemmista ja jälkeläisten tutkimustulokset.

Suoralla DNA testillä saadaan tuloksia, joissa ei juuri ole tulkittavaa:

terve – ei periytä

kantaja – periyttää 50 % todennäköisyydellä

sairas – periyttää aina

Suoralla DNA testillä jälkeläisistä saatujen tulosten perusteella voidaan myös vanhempien aikaisempia tulkintoja tarvittaessa muuttaa. Lähinnä muutoksen kohteena ovat ns. epävarmat tulkinnat, eli jos koira on saanut tulkinnan: “terve, periyttää mahdollisesti”, tai tulkinnan “kantaja tai periyttää aina” voidaan näitä muuttaa, kun jälkeläisistä ja jälkeläisen jälkeläisistä saadaan riittävästi tietoa.

Mitä muuta tulee tietää?

Julkaistujen tutkimustulosten perusteella kuparitoksikoosin aiheuttajaksi määriteltiin ensimmäisenä MURR-1 geenissä tapahtunut deleetiomutaatio. Geenituote, joka osallistuu mm. maksassa kuparin aineenvaihduntaan, on tämän mutaation seurauksena siinä määrin viallinen, ettei proteiini toimi lainkaan. Näin sairaitten koirien maksaan kertyy vähitellen kuparia ja pahimmillaan tilanne johtaa maksan asteittaiseen (krooninen) tai nopeankin (akuutti) tuhoutumiseen. Nyt on selkeästi viitteitä siitä, että aikaisemmin hyvin selvänä pidetty yhden geenin mutaatio ja sen periytyvyys on kaikkea muuta kuin selvä. Onkin todennäköistä, että MURR-1 mutaatio (geenin nimi on nykyään COMM1 eli copper metabolism gene MURR1) ei ole ainut geenivirhe, joka aiheuttaa bedlingtonissa kuparitoksikoosin. COMMD geeniperheen tuottamat proteiinit ovat myös viimeaikaisten tutkimustulosten perusteella varsin monipuolisia toiminnallisia proteiineja. COMMD proteiinien huomattiin estävän nuclear factor κ B (NF- κ B) – nimisen transkriptiotekijän toimintaa. Transkriptiotekijät ovat proteiineja, jotka sitoutuvat toisten geenien DNA-jaksoihin tumassa ja voivat aktivoida näiden geenien luentaa. NF- κ B on tekijä, jolla on lukuisia vaikutuksia sekä kehityksen, että fysiologian säätelyssä. Näihin toimintoihin kuuluvat immuunijärjestelmän, solujen jakautumisen, ns. ohjelmoidun solukuoleman ja kasvun ja erilaistumisen säätely. NF- κ B on myös geenituote, joka aktivoituu syövässä ja siten sitä kutsutaan onkogeeniksi. COMMD säätelevät siis tämän molekyylin toimintaa ja siten COMMD1 mutaatiolla saattaakin olla muita vaikutuksia kuin pelkästään kuparitoksikoosi. Mielenkiintoista olisikin kuulla, mitä erilaisia “oireita” kytkentäanalyyseillä ja DNA testillä sairaksi todettujen koirien omistajat ovat koirissaan huomanneet... Erikoista myös on, että kuparitoksikoosia sairastavaksi todetut koirat voivat elää normaalia elämää ilman erikoisruokavaliota tai erityisiä terveysongelmia. Joissakin tapauksissa sairaus puhkeaa erilaisissa elimistön stressitilanteissa, mikä on oikeastaan ymmärrettävää, jos ajattelee mitä kaikkea COMMD1 voikaan säädellä...

Mitä muita mutaatioita sitten on? Tällä hetkellä niitä haetaan. Sellaiset bedlingtonit, jotka on kytkentäanalyyseissä todettu todennäköisesti “terveiksi”, mutta maksabiopsiatutkimuksella sairaksi, ovatkin erityisen kiinnostavia kandidaatteja tähän uuden mutaation metsästykseseen. Tällaisia koiria tiedetään olevan. Siksi kasvattajien tulisi ymmärtää, että tällä hetkellä käytössä olevat testit eivät anna mitään takeita siitä, ettei koiralla ole kuparitoksikoosia. Sen sijaan ne kertovat sen, että niillä joko on tai ei ole mutaatiota COMMD1 geenissä. Tällä tiedolla on toistaiseksi elettävä, kunnes uutta

ilmenee. Jalostustoimikunta on kiitollinen kaikesta lisätiedosta, jotka kasvattajilta ja koiran omistajilta tulee ja lähetämme kaiken uuden tiedon eteenpäin kuparitoksikoosia Kanadassa tutkivalle ryhmälle. Erityisen kiinnostavia olisivat koirat, jotka tiedetään sairaksi, mutta jotka ovat markkerityypityksessä saaneet ns. terveen paperit (1-a)

Perinnöllinen katarakta eli HC (Hereditary cataract)

Perinnöllinen HC eli perinnöllinen katarakta eli perinnöllinen harmaakaihi (linssin samentuma) on maailmanlaajuisesti yleisimpiä koirilla esiintyviä silmätauteja. Sen tarkkaa periytymistapaa ei tunneta ja todennäköisesti eri roduilla voidaan samaan sairauteen päätyä useiden erilaisten geenivirheiden kautta. Autosomaalisesti (ei X-sukukromosomin kautta) resessiivisesti periytyvä muoto sairaudesta on tunnistettu mm. staffordshirenbulldoggeilla ja tähän sairauden muotoon on kehitetty DNA testi.

Koska bedlingtoninterriereillä todettiin muutama perinnölliseen HC:n viittävä tapaus, liitettiin pakollinen silmäpeilaustutkimus PEVISA-ohjelmaan. Tällä hetkellä PEVISA:ssa oleva silmäpeilauspakko on lähinnä kosmeettinen, koska jalostuskoirien tutkiminen ei ole pakollista ennen astutusta vaan vasta pentuja rekisteröitäessä. Tätä olisi ehkä syytä harkita muutettavaksi, koska koko ajatus silmäpeilauksen pakollisuudesta on vähän kuin “post festum”, jos astutuksen jälkeen jommalla kummalla vanhemmista todetaan periytyvä kaihi...? Jalostustoimikunnassa tämä asia noussee jossain vaiheessa keskusteluun. Virallisen silmäpeilaustuloksen voi antaa siihen valtuutettu eläinlääkäri, joka täyttää tutkimuksesta virallisen kaavakkeen. Siinä löydökset luokitellaan ja niistä annetaan myös sanallinen arvio. Peilauksen voi uusia vähintään 12 kk kuluttua ensimmäisestä peilauksesta ja jalostuskoirilla tutkimus on voimassa korkeintaan 24 kk. Tämä siksi, että kyseessä on progressiivinen eli etenevä sairaus. Yli 6-vuotiailla koirilla todetut linssin samentumat eivät ole välttämättä merkki HC:stä, niillä silmän linssi voi alkaa samentumaan jo iän vaikutuksesta ja 10-vuotiaita lienee turha viedä ensimmäiseen silmäpeilaukseen, koska todennäköistä on, että samentumia tuolloin löytyy jo liki koiralta kuin koiralta...

Kaihia ei varmuudella voida todeta paljaalla silmällä (ns. “kotieläinlääkärit” eivät tässä tilanteessa ole “päteviä”) ja eikä kaihi välttämättä sokeuta koiraa. Näin siis sairaidenkin yksilöiden löytäminen on vaikeaa. Silmätarkastuksissa voidaan löytää sairait yksilöt, mutta periytyvyydestä ei voida sanoa mitään. Jalostuksessa tulisi siis tässäkin tehdä eräänlaista “tulkintaa”: jos samassa suvussa ja linjassa ilmenee useita tapauksia, on syytä epäillä perinnöllistä HC:n mutaatiota. Jos koiralla on todettu katarakta, ei se ole sama kuin perinnöllinen katarakta (HC). Harmaakaihi voi kehittyä myös eräiden sairauksien seurauksena tai se voi liittyä johonkin toiseen silmätauteen. Bedlingtoneilla ei ole kuitenkaan voitu todeta mitään yhteyttä esim. kuparitoksikoosin ja kataraktan kehittymisen välillä.

Linssin samentuma voi kehittyä nuorilla koirilla nopeasti, mutta usein sen eteneminen pysähtyy ja vanhemmiten kaihi voi jopa vähetä siinä määrin, ettei sitä tutkimuksessa enää voida todeta selkeää linssin samentumaa tai samentuma-alue on merkittävästi pienentynyt. Bedlingtoneilla esiintyvä kaihimuoto näyttää ilmenevän melko nuorillakin koirilla, joten silmäpeilaukset olisi hyvä tehdä jo 1,5-2 vuoden iässä ensimmäisen kerran. Kaihin aiheuttamat muutokset näkökyvyssä ovat myös hyvin yksilöllisiä. Joillain koirilla linssin samentuma johtaa hyvinkin nuorena sokeuteen, toisien kohdalla kerran todettu pieni samentuma ei laajene, eikä sanottavasti vaikuta koiran näkökykyyn.

Olemme aloittaneet myös bedlingtoninterriereitten HC-tutkimukset Helsingin yliopistossa. Etenkin ne koirat, joilla on silmäpeilauksessa todettu HC, ovat tervetulleita näyttöön luovuttajia. Jos koirasta halutaan tehtäväksi sekä kuparitoksikoosi että HC tutkimus, olisi erittäin hyvä, jos koiran alkuperäinen näyte olisi **verinäyte**. Näytteen mukaan olisi hyvä liittää kopio virallisesta silmäpeilauslausunnosta ja 5 sukupolven sukutaulu. Ohjeet näytteen ottoon ja lomakkeen löydät täältä:

www.koirangeenit.fi/dmdocuments/Lomake.pdf

HC-tutkimuksessa analysoidaan tällä hetkellä noin 20 kandidaattigeenin paletti kytkentäanalyyseillä. Keinot eivät lopu tähän, tämän jälkeen voidaan hyödyntää mikrosirutekniikoita. Lisätietoja tästä tutkimuksesta saa jalostustoimikunnalta /Kirsi Sainio.

Hyperkeratoosi eli Hard pad eli tassunkovettuma

Bedlingtoninterriereillä esiintyy periytyvää hyperkeratoosia, joka näkyy lähinnä tassujen päkiöiden liikakasvuna ja halkeamina. Tassut voivat hoitamattomina mennä nopeastikin huonoon kuntoon. Tyypillistä ovat myös korkkiruuvia muistuttava kynsien kasvu. Karvapeitteen laatuun ei hyperkeratoosilla ole huomattu juuri olevan bedlingtoneilla vaikutusta, mutta samaa sairautta esiintyy myös irlanninterriereillä. Tällöin myös karvan laadussa näyttää olevan eroa ja karva karvaa harvempana ja kiertyy vähän samaan tapaan kuin kynnet. Kyseessä on autosomaalisesti resessiivisesti periytyvä sairaus, jonka geenivirhettä ei tunneta. Sairaus ei kuulu PEVISA:n piiriin, mutta koska se on selvästi koiran elämänlaatua haittaava, olisi kasvattajien kiinnitettävä siihen jalostustyössään huomiota. Sairaita ja kantajia ei ole tähän asti systemaattisesti kartoitettu.

Helsingin yliopistolla on tällä hetkellä käytössä FABALAB:sta jäljelle jääneet bedlingtonien näytteet ja näistä on kalastettu myös muutamia vanhoja hyperkeratoositapauksia. Myös yhdessä vielä elossa olevasta koirasta on saatu verinäyte. Meillä on hyvät mahdollisuudet löytää hyperkeratoosia aiheuttava geenimutaatio varsinkin, kun saamme analysoitua mahdollisesti samaa mutaatiota useista eri roduista.

Tähänkin tutkimukseen tarvitaan lisää näytteitä sairaista ja potentiaalisista kantajista. Osa FABALAB:sta saaduista näytteistä on sellaisia, joista ei enää voida eristää hyvälaatuista DNA:ta (mm. verinäytteitä 1980-luvulta). Useat karvanäytteet on nekin jo melkein loppuun kaluttu. Joitakin vanhoja näytteitä on vielä käytettävissä. Jos haluat antaa koirasi panoksen tähän tutkimukseen, on näytteiden otto- ja lähettämisohteet täällä:

www.koirangeenit.fi/dmdocuments/Lomake.pdf

Lisätietoja antaa tarvittaessa jalostustoimikunta/Kirsi Sainio.

Yhteenveto bedlingtoninterriereiden PEVISA/DNA- tutkimuksiin

Jos haluat että koirastasi tutkitaan vain kuparitoksikoosi:

Karvanäyte riittää, **virallinen kaavake**, eläinlääkärin otettava, koiran oltava tunnistusmerkitty, oltava voimassa astutushetkellä. Näytteet ja alkuperäinen kaavake Helsingin yliopistoon. Laboratorio lähettää kaavakkeet SKL:n. Tulkinta suoraan deleetiotestituloksesta

Jos haluat että koirastasi tehdään silmätutkimus:

Silmäpeilaus, virallinen silmäeläinlääkäri tekee, **virallinen SKL:n kaavake**, jonka eläinlääkäri toimittaa SKL:n koiran oltava tunnistusmerkitty. HC:n DNA tutkimusta varten näyte Helsingin yliopistoon, mukaan koiran 4-5 polven sukutaulu, mieluiten VERINÄYTE. Täytä DNA-tutkimuskaavake:

www.koirangeenit.fi/dmdocuments/Lomake.pdf

Jos haluat antaa näytteen hyperkeratoositutkimukseen:

Eläinlääkäriin diagnoosi tai kokeneen kasvattajan varmistama tapaus. Myös näytteet potentiaalisista kantajista tervetulleita. DNA-näyte Helsingin yliopistoon, mukaan 4-5 polven sukutaulu, mieluiten VERINÄYTE ja täytetty kaavake:

www.koirangeenit.fi/dmdocuments/Lomake.pdf

Jos haluat muuten vain osallistua DNA-talkoisiin:

Verinäyte Helsingin yliopistoon. Kaavakkeen ja ohjeet löydät täältä:

www.koirangeenit.fi/dmdocuments/Lomake.pdf

Mitä maksaa?

Eläinlääkäriin kulut maksaa jokainen itse, kuparitoksikoosimääritykset, HC-tutkimus ja tassunkovettumatutkimus tehdään toistaiseksi tutkimusryhmän "piikkiin". Yhdestä verinäytteestä voidaan tehdä kaikki tutkimukset. Kuparitoksikoositutkimus valmistuu nopeasti, koska testi on jo olemassa, muihin tutkimuksiin menee aikaa, eikä selkeitä tuloksia ole odotettavissa "yhdessä yössä"...HUOM! Jos haluat, että näytteestä tehdään virallisia tutkimuksia, ei SKL hyväksy DNA-tutkimusryhmän kaavaketta. Esim. kuparitoksikoosinäytteen ottoon tarvitaan VIRALLINEN eläinlääkäriin täytetty kaavake, muuten tulosta ei voida viedä SKL:n KoiraNettiin eikä se ole rekisteröitäessä virallinen!!

Jalostustoimikunta yrittää järjestää tulevien kesäpäivien yhteydessä näytteenottomahdollisuuden halukkaille.

Jalostustoimikunta

Kirsi Sainio