

Tutkimusraportti

Kromosomissa 12 esiintyvän FGF4-retrogeenin yleisyys suomalaisilla ranskanbulldogeilla ja sen yhteys välilevyjen kalkkeutumiseen

Anu Lappalainen, ELT, dos., Helsingin yliopisto, Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto

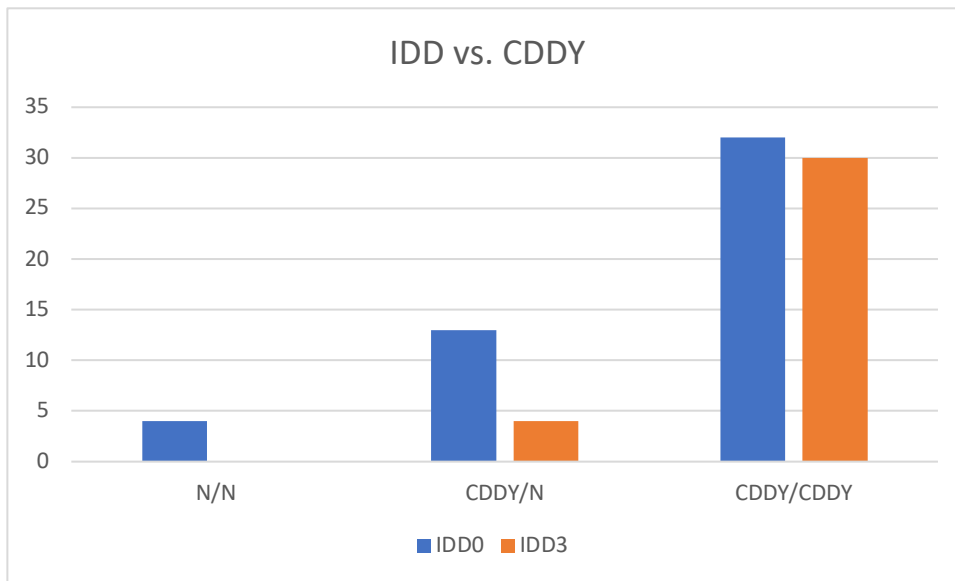
Tutkimuksen taustaa: Kromosomissa 12 sijaitseva ylimääräinen kopio FGF4-kasvutekijästä eli FGF4-retrogeeni (12-FGF4RG) aiheuttaa välilevyjen varhaista rappeutumista ja kalkkeutumista, josta geenitutkimuskirjallisuudessa käytetään nimeä kondrodystrofia (CDDY). Rappeutuneet välilevyt ovat alttiita välilevytyräsauroille. Yhdysvaltaistutkimuksen (Batcher ym. 2019) materiaalista (60 ranskanbulldoggia) mediaani (keskimäinen) ikä ensimmäisen välilevytyräleikkauksen aikaan oli 3,7 vuotta (vertaa mäyräkoirien 6,5 vuotta). Tässä samassa tutkimuksessa välilevysairailla ranskanbulldogeilla lähes kaikilla oli kaksi kopiota retrogeenistä. Jo yksi kopio retrogeenistä (heterotsygotit) lisää riskiä välilevysairauteen.

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää suomalaisten ranskanbulldoggien osalta 12FGF4-retrogeenin yleisyyttä ja sitä, ovatko kaikki otoksen ranskanbulldogit mutaation suhteen homotsygotteja. Tutkimukseen otettiin ranskanbulldoggeja, joilla oli Suomen Kennelliiton IDD (intervertebral disc disease)-lausunto IDD0 (ei kalkkeutuneita välilevyjä) tai IDD3 (≥ 5 kalkkeutunutta välilevyä). Mäyräkoirilla tehtyjen tutkimusten perusteella tiedetään, että kalkkeutuneiden välilevyjen määrä on yhteydessä välilevysairauteen.

Tutkimushypoteesi: 12-FGF4 -retrogeenin suhteen heterotsygotteja koiria löytyy IDD0 koirien joukossa ja kaikki koirat, joiden välilevyt ovat vakavasti kalkkeutuneet ovat mutaation suhteen homotsygotteja.

Materiaalit ja menetelmät: Suomen Ranskanbulldogit ry toteutti tutkimuksen loppuvuodesta 2020 ja alkuvuodesta 2021. Tutkimuksesta ilmoitettiin rotuyhdistyksen sosiaalisen median kanavien kautta. Käytännön järjestelyt hoiti yhdistyksen jalostustoimikunnan puheenjohtaja Maarit Lehtonen. Tutkimukseen otettiin ilmoittautumisjärjestyksessä kaikki Suomen Kennelliitossa rekisteröidyt ranskanbulldogit, joilla oli IDD-lausuntotulos IDD0 tai IDD3. Tavoitteena oli saada kumpaankin ryhmään 50 koiraa. Ilmoittautuneille koiranomistajille lähetettiin Laboklin-laboratorion poskisolunäytteen ottamiseen liittyvät välineet siihen liittyvine ohjeineen. Kaikki näytteet tutkittiin em. laboratoriossa ja tulos lähetettiin rotuyhdistyksen jalostustoimikunnalle. Tulokset käsiteltiin tilastollisesti GraphPad Prism 9 -ohjelmalla, ja Fisherin tarkkaa testiä käytettiin vertailtaessa ryhmien välisiä eroja. Tilastolliseen merkitsevyyden rajana oli p-arvo 0,05.

Tulokset: Tutkimukseen osallistui 83 ranskanbulldoggia, joista 49:llä (59 %) oli tulos IDD0 ja 34:llä (41 %) tulos IDD3. Kuvausien keskiarvo IDD0-ryhmässä oli 27,7 (vaihtelu 24 – 56) kk ja IDD3-ryhmässä 30,0 (24 – 60) kk. Vähintään yksi ylimääräinen FGF4-kopio löytyi 79 (95%) koiralta, 62:lla (75%) kopioita oli kaksi. Neljällä (5%) koiralla ei ollut yhtään ylimääräistä kopiota. Kopioiden määrän jakautuminen eri IDD-luokissa on esitetty taulukossa 1.



Taulukko 1: Ylimääräisten FGF4-kopioiden lukumäärät IDD0 (0 kalkkeutunutta välilevyä) ja IDD3 (≥ 5 kalkkeutunutta välilevyä) -ryhmissä 83:lla suomalaisella ranskanbulldogilla. N/N = ei ylimääräisiä kopioita eli normaali, CDDY/N = yksi ylimääräinen kopio, CDDY/CDDY = kaksi ylimääräistä kopiota.

CDDY:n suhteen normaalit koirat ja koirat, joilla oli vain yksi retrogeeni yhdistettiin yhdeksi ja ryhmäksi. Tästä ryhmästä 17 oli IDD0 ja 4 IDD3-koiria. Toisen ryhmän koirilla oli kaksi retrogeeniä. Ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä yhteys IDD-statuksen suhteen ($p = 0,014$). Toisin sanoen oli todennäköisempää että normaaleilla ja yhden kopion koirilla ei ollut kalkkeutuneita välilevyjä kuin että niillä oli ≥ 5 kalkkeutunutta välilevyä.

Pohdintaa ja johtopäätökset: Tutkimuksen hypoteesit toteutuivat osittain. Oletus oli, että koiria joilla on vain yksi ylimääräinen kopio FGF4-kasvutekijästä (heterotsygotit) löytyy IDD0-koirien joukosta. Positiivinen yllätys oli, että näitä koiria oli 17 kpl (20 %) ja niistä ilman yhtään kopiota oli 4 kpl. Toinen hypoteesi ei toteutunut, koska myös IDD3-koirien ryhmästä löytyi koiria, joilla oli yksi retrogeeni, näitä koiria oli 4 eli 12 %.

Tulosten perusteella CDDY-geenitesti kannattaa lisätä ranskanbulldoggien jalostusmittareihin, koska N-koirat ovat arvokkaita jalostuksellisesti lisäämään normaalia alleelia populaatiossa. Tämän melko pienen otoksenkin perusteella CDDY ja kalkkeutuneiden välilevyjen lukumäärä ovat yhteydessä toisiinsa. Koiria, joilla on N-alleeli on kuitenkin niin vähän, että pelkän geenitestin varaan ei välilevysairauden vastusta voi jättää, vaan selkävauksiin perustuvaa jalostusvalintaa pitää jatkaa. CDDY (12-FGF4 -retrogeeni) on merkittävä riskitekijä välilevysairauden synnyssä, mutta välilevyjen rappeutumiseen vaikuttaa myös muita vielä tuntemattomia geenejä.

Lähde: Batcher ym. Phenotypic Effects of FGF4 Retrogenes on Intervertebral Disc Disease in Dogs. *Genes* (2019) 10:435.

Tutkimusryhmä kiittää Suomen Kennelliittoa saamastaan taloudellisesta tuesta.