

Riskialleeli sekä suojaava haplotyyppi suursnautsereiden lymfosyyttiseen tyreoidiittiin

Wilbe ym. (2010) julkaisivat kesällä tutkimuksen, jossa he raportoivat MHC alueelta riskihaplotyyppiin, riskialleelin sekä suojaavan haplotyyppiin suursnautsereilla lymfosyyttiseen tyreoidiittiin.

Koiran kilpirauhasen vajaatoiminnan taustalla on yleensä joko lymfosyyttinen tyreoidiitti (Autoimmune canine lymphocytic thyroiditis, CLT) tai idiopaattinen kilpirauhasen atrofia. Lymfosyyttinen tyreoidiitti on näistä kahdesta yleisempi. Lymfosyyttinen tyreoidiitti on yksi yleisimpiä monitekijäisiä koiran autoimmuunisairauksia, jonka taustalla tiedetään olevan perinnöllisiä, toistaiseksi tuntemattomia tekijöitä, sekä myös ympäristöolosuhteiden tiedetään vaikuttavan sairauden puhkeamiseen.

Koirien eräs tärkeä perimän geenialue on MHC-alue, "major histocompatibility complex". MHC-alueen geeneillä on lukuisia tärkeitä tehtäviä ja ne vastaavat mm. omien kudosten tunnistamisesta sekä vierasaineiden (bakteerit, virukset, patogeenit) tunnistamisesta ja tuhoamisesta. MHC-geenin toimivuuteen vaikuttaa niiden perinnöllinen monimuotoisuus. Monimuotoisuudellaan ne kykenevät reagoimaan erilaisiin elimistön vieraisiin tunkelijoihin. Koiran keskeisiä MHC-geenejä kutsutaan myös nimellä DLA, joka tulee sanoista "dog leucocyte antigen". DLA alueella muuntelevia sisältäviä geenejä on kolme DLA-DRB1, DLA-DQA1 and DLA-DQB1. MHC tyyppi II alueen geenejä on aikaisemmissa tutkimuksissa liitetty lymfosyyttiseen tyreoidiittiin sekä koiralla (dobermanni) että ihmisellä. Tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia liitetykö DLA tyyppi II alueen geenejä lymfosyyttiseen tyreoidiittiin suursnautserilla ja hovawartilla.

Tutkimukseen valittiin TSH, TgAA, and fT4 arvojen sekä ikäkriteerin (kontrollit yli 7 vuotiaita) perusteella 132 ruotsalaista suursnautseria, joista sairaita oli 74 koiraa, rajatapauksia 28, sekä terveitä kontrolleja 30.

Suursnautselta löydettiin yhteensä yhdeksän DLA-DRB1, -DQA1, and -DQB1 haplotyyppiä (Taulukko 1) ja kahdeksan DLA-DRB1, neljä DLA-DQA1 sekä kuusi DLA-DQB1 alleelia (Taulukko 2).

Kahden haplotyyppiin esiintymisfrekvenssi erosi merkittävästi sairaiden (case) ja terveiden (control) välillä. Haplotyyppi DLA-DRB1 *01201/DQA1*00101/DQB1*00201 löydettiin 3.3% terveistä ja 18.2% sairaista koirista. Koirilla, joilla oli kyseinen haplotyyppi oli yli kuusinkertainen riski sairastua lymfosyyttiseen tyreoidiittiin (odds ratio 6.5) verrattuna koiriin, joilla ei ollut ko. haplotyyppiä. Mikäli rajatapaukset otettiin mukaan, odds ratio eli sairastumisriski koirilla, joilla oli kyseinen haplotyyppi nousi 6.6:een. Yksittäisillä alleeleilla havaittiin myös erikseen yhteys sairauteen. Koirilla, joilla oli alleeli DLA-DRB1*01201 oli 6.5 kertainen riski. Koirilla, joilla oli alleeli DLA-DQA1*00101 oli 2.8 kertainen riski sekä koirilla, joilla oli alleeli DLA-DQB1*00201 oli 3.0 kertainen riski sairastua lymfosyyttiseen tyreoidiittiin. Näistä alleeleista vain DLA-DRB1*01201 löytyi pelkästään koirilta, joilla oli riskihaplotyyppi, mikä saattaa viitata siihen että kyseinen alleeli on geneettisesti kriittinen tekijä sairaudelle altistajana.

Riskihaplotyyppiin ja riskialleelin lisäksi tutkimuksessa löydettiin suojaava haplotyyppi; haplotyyppi DLA-DRB1*01301/DQA1*00301/DQB1*00501 löytyi 35% terveistä ja 15.5% sairaista koirista. Koirat, joilla oli kyseinen haplotyyppi olivat 3.3 (=1/odds ratio 0.3) kertaa todennäköisemmin terveitä verrattuna koiriin, joilla ei ollut tätä haplotyyppiä. Yksittäisillä alleeleilla ei havaittu merkittävää suojaavaa vaikutusta.

Tässä tutkimuksessa suursnautserilla löydetyt riskialleelin DLA-DRB1*01201 on havaittu liittyvän lymfosyyttiseen tyreoidiittiin myös dobermannella, mikä tukee käsitystä, että kyseinen alleeli on merkittävä sairaudelle altistava geneettinen tekijä. Alleeli on kohtuullisen yleinen tutkimuksessa suursnautseripopulaatioissa; 15.2% koirista oli kyseinen alleeli. Riskialleeli on havaittu yhteensä 16 rodussa ja sen esiintymisfrekvenssi on ollut korkea juuri rodussa, joissa on myös iso osa koirista on sairastunut lymfosyyttiseen tyreoidiittiin (esim. 48% hovawart ja 25% Yhdysvaltalaisista kultaista noutajista).

Autoimmuunisairaus = tila, jossa elimistön immuunijärjestelmä hyökkää elimistön omia soluja vastaan pyrkien tuhoamaan niitä.

MHC-kompleksi = (Major Histocompatibility Complex) MHC-kompleksissa on paljon yksilön immuunivasteeseen vaikuttavia geenejä, ja ne vastaavat mm. omien kudosten tunnistamisesta sekä vierasaineiden (bakteerit, virukset, patogeenit) tunnistamisesta ja tuhoamisesta

DLA = (Dog Leukocyte Antigen) Koiran 'MHC-alue', jossa kolme tunnettua muuntelevaa sisältävää geenialuetta DLA-DRB1, DLA-DQA1 and DLA-DQB1

Alleeli=Alleeleiksi kutsutaan tiettyä lokuksessa olevan geenin eri muotoja, joilla on kaikilla oma tunnistettava DNA-sekvenssinsä.

Haplotyyppi=Haplotyyppi kuvaa monen lokuksen genotyyppiä yhdessä kromosomissa. Haplotyyppi on tavallaan monen lokuksen vastine alleelille.

Taulukko 1. Tutkimukseen osallistuneet koirat ja niiden CLT-status

Haplotyyppi DRB1*01201*00201	Kaikki näytteet (132 koiraa) % / kpl		Saira (74 koiraa) % / kpl		Saira ja rajatapaukset (102 koiraa) % / kpl		Terveet (30 koiraa) % / kpl	
*01201*00101*00201	25	66	29,1	43	26,5	54	20	12
*01201*00101*00201	15,2	40	18,2	27	18,6	38	3,3	2
*00601*00401*01303	17	45	15,5	23	16,2	33	20	12
*01301*00101*00201	7,2	19	8,8	13	7,4	15	6,7	4
*01301*00301*00501	22	58	15,5	23	18,1	37	35	21
*02301*00301*00501	8,7	23	8,1	12	8,8	18	8,3	5
*00901*00101*008011	2,3	6	2	3	2	4	3,3	2
*01501*00601*02201	1,9	5	1,4	2	1,5	3	3,3	2
*02001*00401*01301	0,8	2	1,4	2	1	2	0	0

Taulukko 2.

Allele	All samples (132 dogs) % (n ²)	Cases ^b (74 dogs) % (n ²)	Cases and borderlines ^c (102 dogs) % (n ²)	Controls (30 dogs) % (n ²)
DRB1				
00101	25.0 (66)	29.1 (43)	26.5 (54)	20.0 (12)
01201	15.2 (40)	18.2 (27)	18.6 (38)	3.3 (2)
00601	17.0 (45)	15.5 (23)	16.2 (33)	20.0 (12)
01301	29.2 (77)	24.3 (36)	25.5 (52)	41.7 (25)
02301	8.7 (23)	8.1 (12)	8.8 (18)	8.3 (5)
00901	2.3 (6)	2.0 (3)	2.0 (4)	3.3 (2)
01501	1.9 (5)	1.4 (2)	1.5 (3)	3.3 (2)
02001	0.8 (2)	1.4 (2)	1.0 (2)	0 (0)
DQA1				
00101	49.6 (131)	58.1 (86)	54.4 (111)	33.3 (20)
00401	17.8 (47)	16.9 (25)	17.2 (35)	20.0 (12)
00301	30.7 (81)	23.6 (35)	27.0 (55)	43.3 (26)
00601	1.9 (5)	1.4 (2)	1.5 (3)	3.3 (2)
DQB1				
00201	47.3 (125)	56.1 (83)	52.2 (107)	30.0 (18)
01303	17.0 (45)	15.5 (23)	16.2 (33)	20.0 (12)
00501	30.7 (81)	23.6 (35)	27.0 (55)	43.3 (26)
008011	2.3 (6)	2.0 (3)	2.0 (4)	3.3 (2)
02201	1.9 (5)	1.4 (2)	1.5 (3)	3.3 (2)
01301	0.8 (2)	1.4 (2)	1.0 (2)	0 (0)

TgAA, thyroglobulin autoantibodies; TSH, thyroid-stimulating hormone.
^aTwo chromosomes per individual.
^bTgAA ≥ 200 and/or TSH ≥ 40.
^cTgAA ≥ 150 and/or TSH ≥ 30.
 Bold numbers indicate differences between cases and controls where statistical tests were performed.

Taulukko 1. DLA-DRB1, DQA1 ja DQB1 haplotyyppi suursnautserilla (koko populaatio sekä case=saira, controls=terve, borderlines=rajatapaukset). Lähde Wilbe et al. (2010).

Taulukko 2. DLA-DRB1, DQA1 ja DQB1 alleelifrekvenssit suursnautserilla (koko populaatio sekä case=saira, controls=terve, borderlines=rajatapaukset). Lähde Wilbe et al. (2010).

Lähde: M. Wilbe, K. Sundberg, I. R. Hansen, E. Strandberg, R. F. Nachreiner, A. Hedhammar, L. J. Kennedy, G. Andersson & S. Björnerfeldt. 2010. Increased genetic risk or protection for canine autoimmune lymphocytic thyroiditis in Giant Schnauzers depends on DLA class II genotype. Tissue Antigens 75, 712-719

Taulukko 3. Tutkimuksessa käytetyt raja-arvot sairalle ja kontrollikoirille.

Koodi	Kriteeri	Suursnautsereiden lukumäärä	Status
1	TgAA ≥ 200 ja TSH ≥ 40	12	Sairas
2	TgAA ≥ 200	20	Sairas
3	TSH ≥ 40	24	Sairas
4	CLT todettu aiemmin	18	Sairas
5	TgAA ≥ 150 ja TSH ≥ 30	28	Rajatapaus
6	TSH ≤ 25, TgAA ≤ 130, fT4 ≥ 5 (yli 7 vuotias analyysihetkellä)	30	Kontrolli (terve)

CLT = koiran lymfosyyttinen tyreoidiitti; fT4 pmol/l; TgAA thyroglobuliini vasta-aine, TSH mU/ml