

CDDY-retrogeenin esiintyminen ja yhteys röntgenkuvin näkyvien välilevykalkkeumien lukumäärään Coton de Tuléarilla

Helsingin Yliopiston Eläinlääketieteellisessä tiedekunnassa tehtiin tutkimus, jossa selvitettiin CDDY-retrogeenin yleisyyttä ja sen yhteyttä 2–4-vuotiaiden Coton de Tuléarien röntgenkuvin näkyviin kalkkeutuneisiin välilevyihin. Lisäksi tutkittiin röntgenkuvin näkyvien välilevykalkkeumien lukumäärän yhteyttä CDDY-retrogeeniin. Tutkimuksessa rodusta löydettiin aiempaa enemmän geneettistä vaihtelua välilevyjen rappeutumisasteessa. CDDY-retrogeeni vaikutti röntgenkuvin näkyvien välilevykalkkeumien lukumäärään.

Välilevytyrä ja siihen altistava nuorella iällä tapahtuva selän välilevyjen rappeutuminen ovat yleisiä monilla matalaraajaisilla koiraroduilla, joilta löytyy siihen altistava retrogeeni eli ylimääräinen kopio *FGF4*- kasvutekijägeenistä kromosomissa 12 (CDDY-retrogeeni eli kondrodystrofiageeni). Coton de Tuléarin varsinaisen rotutyypillisen mataluuden aiheuttaa vastaava, kromosomissa 18 oleva retrogeeni (CDPA-retrogeeni eli kondrodysplasiageeni), joka ei altista välilevyjen ennenaikaiselle rappeutumiselle. Aiemmassa tutkimuksessa Coton de Tuléareilla CDDY-retrogeenin osuus populaatiossa eli alleelifrekvenssi oli 58 % eli yksilöiden välillä on todettu vaihtelua välilevysairauteen liittyvän CDDY-retrogeenin suhteen. Toisin sanoen osalla on löydetty yksi kopio ja osalla kaksi kopiota välilevyrappeumalle altistavasta retrogeenistä, ja pienellä osalla tätä retrogeeniä ei ole löydetty ollenkaan. Lähes kaikilla rodun koirilla on kaksi kopiota lyhytjalkaisuuden aiheuttavasta CDPA-retrogeenistä.

Välilevyjen tehtävänä on tasata painetta selkänikamien välillä ja samalla osaltaan varmistaa selän riittävä liikkuvuus. Välilevyjen rappeutumisessa välilevyn nestemäärä vähenee ja välilevy kuivuu sekä lopulta usein myös kalkkeutuu. Välilevyrappeuma ja kalkkeutuneiden välilevyjen esiintyminen lisäävät selvästi koiran alttiutta välilevytyrälle. Alttius välilevytyrälle on sitä suurempaa, mitä enemmän koiralla on kalkkeutuneita välilevyjä. Välilevytyrän oireet ovat seurausta selkäydin- ja hermovaurioista, ja oireet voivat vaihdella hyvin lievästä selkäkivusta täydelliseen halvaantumiseen.

Riittävästi kalkkeutunut välilevy voidaan nähdä röntgenkuvassa. Tiedetään myös, että röntgenkuvin todetut välilevykalkkeumat periytyvät voimakkaasti. Välilevyrappeumaa voidaan vähentää välilevykalkkeumien röntgenseulonnan ja CDDY-geenitestauksen avulla. Aiemmassa

tutkimuksessamme totesimme, että nuorilla mäyräkoirilla röntgenkuvissa todettujen välilevykalkkeumien lukumäärä kuvasti hyvin magneettikuvista varmennettua välilevyjen kokonaisrappeuma-astetta.

Nyt tehdyssä tutkimuksessa selvitimme tilastollisten analyysien avulla CDDY-retrogeenin yleisyyttä ja välilevyjen rappeuma-astetta sekä röntgenkuvauksella todettujen välilevykalkkeumien ja CDDY-retrogeenin yhteyttä Coton de Tuléareilla.

Tutkimusprojekti suunniteltiin yhdessä Coton de Tuléar ry:n kanssa, ja yhdistys keräsi Coton de Tuléarien selkäkuvaus- ja CDDY-tulokset vuosien 2017–2022 välillä. Tutkimukseen otettiin kaikkiaan 465 koiran geenitestitulokset sekä 222:n nuorena (2–4-vuotiaana) seläkuvatun koiran välilevykalkkeumien lukumäärät. Selkäkuvat oli lausuttu Suomen Kennelliitossa ja CDDY-retrogeeni oli tutkittu kaupallisessa laboratoriossa.

CDDY-retrogeenin osuus populaatiossa eli alleelifrekvenssi tutkimukseemme osallistuneilla Coton de Tuléareilla oli 35 %: Tutkimukseen osallistuneista koirista 13 % oli perinyt välilevyrappeumalle altistavan CDDY-retrogeenin molemmilta vanhemmiltaan (CDDY/CDDY), 43 %:lla retrogeeni oli peritty vain toiselta vanhemmalta (CDDY/N) ja 44 % oli tämän geenin suhteen niin sanottuja villityypisiä (N/N), eli niillä ei ollut lainkaan CDDY-retrogeeniä. Taulukossa 1 on esitelty tutkimukseen osallistuneiden Coton de Tuléarien genotyyppijakauma kokonaisuudessaan ja sukupuolittain eroteltuna.

Taulukko 1. CDDY Genotyyppijakauma sukupuolittain 465 Coton de Tuléarilla

CDDY Genotyyppi	Kaikki koirat (suluissa %- osuus tutkituista)	Nartut (suluissa %- osuus ko. genotyypistä)	Urokset (suluissa %- osuus ko. genotyypistä)
CDDY/CDDY	61 (13 %)	32 (52 %)	29 (48 %)
CDDY/N	199 (43 %)	112 (56 %)	87 (44 %)
N/N	205 (44 %)	112 (55 %)	93 (45 %)
Kaikki	465 (100 %)	256 (55 %)	209 (45 %)

CDDY = 12-FGF4RG, FGF4-retrogeeni kromosomissa 12 eli kondrodystrofiageeni.

Tutkimukseen osallistuneista 222 geenitestatusta ja selkäkuvatusta koirasta 18 % oli perinyt välilevyrappeumalla altistavan CDDY-retrogeenin retrogeenin molemmilta vanhemmiltaan (CDDY/CDDY), ja näistä 63 %:lla oli röntgenkuvin vähintään viisi kalkkeutunutta välilevyä. Retrogeenin suhteen eriperintäisiä (CDDY/N) koiria oli 45 %, ja näistä yli puolella (56 %) ei näkynyt röntgenkuvin yhtään kalkkeutunutta välilevyä (IDD 0). Vain 9 %:lla oli vähintään viisi kalkkeutunutta välilevyä (IDD3 3). Yli kolmasosa (36 %) koirista oli tämän geenin suhteen villityypisiä (N/N) eli niillä ei ollut lainkaan CDDY-retrogeeniä. Näillä yksilöillä välilevyjen kalkkeutuminen oli selvästi harvinaisempaa, 88 % oli IDD 0, eikä joukossa ollut yhtään IDD 3 - koiraa. Taulukossa 2 on esitelty geenitestattujen ja röntgenkuvattujen Coton de Tuléarien kuvausikä, kalkkeutuneiden välilevyjen lukumäärä röntgenkuvin (K-luku) ja välilevyrappeuman vakavuutta kuvaava IDD-aste genotyypeittäin ja sukupuolittain.

Taulukko 2. Koirien kuvausikä, kalkkeutuneiden välilevyjen lukumäärä (K-luku) ja IDD-aste genotyypeittäin ja sukupuolittain eroteltuna 24–48-kuukautta vanhoilla Coton de Tuléareilla.

	Koirien luku- määrä	Kuvausikä kuukautta keskiarvo (vaihteluväli)	K-luku keskiluku (vaihteluväli)	IDD 0	IDD 1	IDD 2	IDD 3
CDDY Genotyyppi							
CDDY/ CDDY	41 (18 %)	30.7 24–44	7 (0–18)	5 (12 %)	4 (10 %)	6 (15 %)	26 (63 %)
CDDY/N	100 (45 %)	30.6 24–47	0 (0–5)	56 (56 %)	22 (22 %)	13 (13 %)	9 (9 %)
N/N	81 (36 %)	29.5 24–48	0 (0–3)	71 (88 %)	9 (11 %)	1 (1 %)	0 (0 %)
Kaikki	222 (100 %)	30.4 24–48	0 (0–18)	132 (59 %)	35 (16 %)	20 (9 %)	35 (16 %)
Sukupuoli							
Narttu	117 (53 %)	27.4 24–47	0 (0–16)	77 (66 %)	15 (13 %)	14 (12 %)	11 (9 %)
Uros	105 (47 %)	31.3 24–48	0 (0–18)	55 (52 %)	20 (19 %)	6 (6 %)	24 (23 %)

CDDY = 12-*FGF4*RG, *FGF4*-retrogeeni kromosomissa 12 eli kondrodystrofiageeni; IDD, välilevyrappeuman vakavuusaste kalkkeutuneiden välilevyjen lukumäärän perusteella; IDD 0 = ei kalkkeutuneita välilevyjä eli normaali, IDD 1 = lievä rappeuma eli 1-2 kalkkeutunutta välilevyä, IDD 2 = kohtalainen rappeuma eli 3-4 kalkkeutunutta välilevyä, IDD 3 = vakava rappeuma eli ≥

5 kalkkeutunutta välilevyä; K-luku, kalkkeutuneiden välilevyjen lukumäärä röntgenkuvien perusteella.

Tulostemme perusteella CDDY/CDDY-koirien riski röntgenkuissa näkyviin kalkkeutuneisiin välilevyihin ja vakavampaan IDD-asteeseen oli selkeästi kohonnut verrattuna CDDY/N tai N/N-koiriin. Myös CDDY/N-koirilla oli kohonnut riski saada enemmän kalkkeutuneita välilevyjä ja vakavampi IDD-aste verrattuna N/N-koiriin. Löysimme välilevyjen rappeutumisessa koirakohtaista vaihtelua, josta CDDY-retrogeeni siis selitti suurimman osan, mutta ei kuitenkaan kaikkea.

Välilevyrappeuman taustaa voidaan siis edelleen pitää monitekijäisenä, eli siihen vaikuttavat CDDY-retrogeenin lisäksi myös jotkin muut, vielä tuntemattomat, geneettiset tekijät sekä ympäristötekijät. Tutkimuksessamme todettiin myös, että rodun uroksilla on narttuihin verrattuna lievästi kohonnut riski suurempaan määrään kalkkeutuneita välilevyjä (kerroin 1,71) ja vakavampaan IDD-asteeseen (kerroin 2,11). Samoin ikä vaikutti tässä rodussa hyvin lievästi kalkkeutuneiden välilevyjen lukumäärään siten, että vanhemmilla koirilla oli vähemmän kalkkeutuneita välilevyjä. Tuloksemme olivat tilastollisesti merkitseviä.

Yhteenvedona voimme todeta, että välilevykalkkeutumien määrällä ja geenitestituloksella on selvä yhteys niin, että villityypin (N/N) ja eriperinteisillä (CDD/N) Coton de Tuléareilla on selvästi pienempi riski kalkkeutuneisiin välilevyihin kuin samaperinteisillä (CDDY/CDDY) koirilla. Alleelin esiintyvyys on kohtalaisen matala (35 %) ja vain 13 % on homotsygootteja eli CDDY/CDDY-koiria. Tutkimuksemme perusteella tälle rodulle voidaan antaa seuraavia jalostussuosituksia ja kiitämme rotuyhdistystä arvokkaasta taustatyöstä, joka on mahdollistanut tutkimuksemme. Coton de Tuléareilla kannattaa käyttää ensisijaisena jalostuksen työkaluna geenitestausta ja vähentää CDDY-retrogeenin osuutta pikkuhiljaa muutaman sukupolven aikana. Näin voidaan päästä eroon tästä terveydelle haitallisesta mutaatiosta geneettistä monimuotoisuutta vaarantamatta. Jalostuksessa voi suosia N/N + N/N-yhdistelmiä, kunhan varotaan, että yksittäisten N/N-koirien jälkeläismäärä pysyy maltillisena. N/CDDY ja CDDY/CDDY koirat yhdistetään vain N/N-koiriin. Tämä estää CDDY/CDDY-koirien syntymisen, mutta ei kavenna jalostuspohjaa. Samalla kuitenkin jalostukseen käytettävistä koirista CDDY/CDDY- ja CDDY/N-koirat kannattaa selkäkuvata. Röntgenkuvatuista koirista kannattaa suosia niitä, joilla ei ole ollenkaan kalkkeutuneita välilevyjä, ja käyttää jalostukseen vain koiria, joilla on korkeintaan 2 kalkkeutunutta välilevyä (IDD 0 ja IDD 1). Kun N/N-koirien osuus on riittävän suuri, voidaan CDDY-retrogeeniä kantavat koirat jättää kokonaan pois jalostuksesta.

Suomen Coton de Tuléar ry sai Suomen Kennelliitolta apurahan tutkimusprojektia varten.

Artikkeli: <https://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12917-025-04573-7>

Yhteystiedot:

Vilma Reunanen

vilma.reunanen@helsinki.fi