

Yhdysvaltalainen tutkimus: MHC-geenialueen ja joidenkin autoimmuunisairauksien välinen yhteys harhaa?

Katariina Mäki ja Päivi Jokinen

Tutkijat ovat viime vuosina raportoineet MHC (major histocompatibility complex) -geenialueen yhteyksistä lukuisiin immuunivälitteisiin sairauksiin. Uudessa kolmen koirarodun yhdysvaltalaisstudiossa kuitenkin esitetään joidenkin näistä yhteyksistä olevan vain näennäisiä.

MHC-geeniperhe säätelee immuunipuolustusta

MHC-alue sisältää useita immuunijärjestelmän toimintaan vaikuttavia geenejä. Se on immuunipuolustuksen tärkein geenialue, joka jaetaan kolmeen luokkaan geenituotteiden toiminnan perusteella. Tässä artikkelissa käsitellään MHC II -luokkaa, jonka geenit tekevät antigeenejä esittelevien solujen pintaproteiineja. Pintaproteiinien tärkein tehtävä liittyy kykyyn tunnistaa ja sitoa antigeenejä eli elimistölle vieraita rakenteita sekä kuljettaa niitä antigeenejä esittelevien solujen pinnalle. Nämä solut esittelevät antigeeneja T-soluille, jotka aloittavat immuunivasteen.

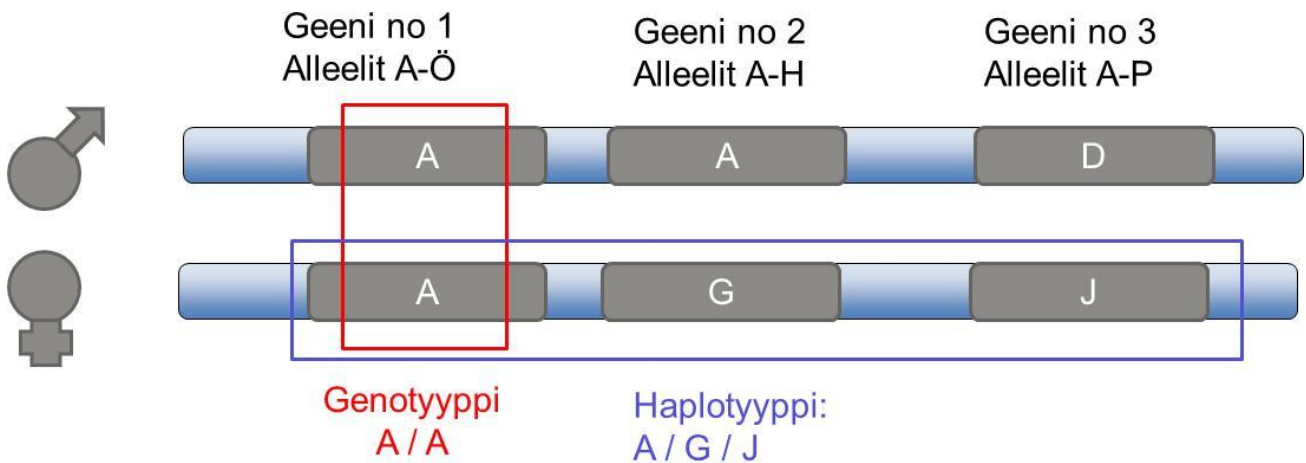
Elintärkeä kyky on myös erottaa oma rakenne vieraasta, jotta immuunipuolustusreaktio ei kohdistu omaan kudokseen. Jos näin käy, on tuloksena autoimmuunisairaus. MHC-alueen geenien tietyt versiot (alleelit) ja näiden yhdistelmät (haplotyyppit) liittyvät useisiin immunologisiin ongelmiin, erityisesti autoimmuunisairauksiin. Autoimmuunisairauksien taustalla on esitetty olevan eri MHC-alleelien erilainen kyky sitoa antigeenejä sekä oman kudoksen rakenteita eli autoantigeenejä.

Koirien MHC-geeneistä käytetään lyhennettä DLA (dog leukocyte antigen eli koirien leukosyyttiantigeeni). Koirilla yhteys DLA II -alueen geeneihin on löydetty esimerkiksi hemolyttisessä anemiassa (AIHA), reumaattisessa moniniveltulehduksessa, Addisonin taudissa, uveodermatologisessa syndroomassa, diabeteksessa, anaalifurunkuloosissa, pannuksessa, meningoenkefaliitissa, hepatiitissa sekä kilpirauhasen vajaatoiminnassa.

DLA-alueen yhteyttä näihin sairauksiin käsittelevissä tutkimuksissa on keskitytty DLA II -alueen kolmeen geeniin DLA-DRB1, DLA-DQA1 ja DLA-DQB1, joiden alleelit muodostavat haplotyyppijä eli yhdessä periytyviä alleeliryppäitä. Tällä tavoin toimien löydettiin myös uudessa yhdysvaltalaisstudiossa yhteys weimarinseisojan hypertrofisen osteodystrofian (HOD) ja alleelin DLA-DRB1*01501 väliltä (Safta ym. 2011). Koirat, joilla oli kyseinen alleeli, sairastuivat HODiin yli neljä kertaa suuremmalla todennäköisyydellä kuin ne, joilla kyseistä alleelia ei ollut. Aineistona oli 19 sairasta ja 11 tervettä koira.

DLA-tutkimuksissa määritellään yleensä kunkin yksilön edellä mainittujen geenien emäsjärjestys. Emäsjärjestys poikkeaa eri alleelien välillä. MHC-alue on genomissa monimuotoisimpia alueita; esimerkiksi koirien DLA-DRB1 -geenistä on löydetty noin 150 eri alleelia. Tosin rotukohtaisia alleeleja on kullakin rodulla yleensä vain muutamia, ja rotujen sisäinen monimuotoisuus on siten hyvin vähäistä.

Yhdellä yksilöllä on kustakin geenistä emältä ja isältä peritty alleeli, kaikkiaan siis kaksi kappaletta. Nämä kaksi alleelia muodostavat keskenään genotyypin. Haplotyyppi taas muodostuu samassa kromosomissa vierekkäin sijaitsevien geenien alleelien yhdistelmästä (Kuva 1).



Kuva 1. Isältä ja emältä perityt kolmen geenin muodostamat haplotyyppit. Yksilö on geenin 1 suhteen homotsygootti ja geenien 2 ja 3 (ja siten myös haplotyyppin) suhteen heterotsygootti.

SNP-menetelmä ei löytänyt yhteyttä DLA-alueeseen

Nyt julkaistussa Safran tutkimuksessa etsittiin myös sairaudelle altistavaa mutaatiota, käymällä DLA-aluetta läpi laajemmin ja suuremmalla aineistolla. Tätä tarkoitusta varten tutkijat käyttivät SNP-menetelmää. SNP-paikat eli snipit ovat pistemutaation aiheuttamia, sittemmin yleistyneitä genomien muutoskohtia (SNP; single nucleotide polymorphism). Tutkijat selvittivät 126 snipin genotyypit koko laajalta DLA-alueelta (2,5 Megaemästä) oletuksena, että paikoista jokin olisi joko etsitty mutaatio itse tai sijaitsisi mutaation lähellä ja periytyisi siten yhdessä tämän kanssa. Samalla tutkittiin laajemmin myös kahta aiemmin raportoitua DLA II -yhteyttä: Addisonin tautia novascotiannoutajilla (tollereilla) sekä meningoencefaliittia mopseilla.

SNP-menetelmällä ei yhteyttä DLA-alueen ja tollereiden Addisonin taudin väliltä eikä myöskään DLA-alueen ja weimarinseisojan HODin väliltä löytynyt. Mopsien meningoencefaliittiin yhteys sen sijaan löytyi, mutta se näytti osoittavan muualle DLA-alueeseen kuin aiemmin raportoituihin DLA II -geeneihin. Tutkijat päättelivät, että näillä roduilla Addisonin taudin ja HODin geenit sijaitsevatkin muualla kuin DLA-alueella. Tämän vuoksi he suosittelivat, että DLA-alueen tautiassosiaatio- ja monimuotoisuustutkimuksissa käytettäisiin koko alueen kattavia geenimerkkejä.

Safran tutkimuksessa käytetyillä snipeilla ei kuitenkaan ole mahdollista tunnistaa DLA-DRB1, DLA-DQA1 ja DLA-DQB1 -geenien eri alleleja ja niiden muodostamia haplotyyppijä, joten yhteyttä esimerkiksi tiettyyn alleleihin ei välttämättä ole tällä menetelmällä mahdollistakaan todeta.

Ihmisillä käytännössä kaikki autoimmuunisairaudet ovat yhteydessä juuri MHC II -alueen geeneihin. Suurin osa näistä sairauksista on kuitenkin monimutkaisia, ja niiden syntyä säätelee useampi geenialue, joista osa on MHC-alueen ulkopuolella.

Vähäinen haplotyyppien lukumäärä ja vierekkäin sijaitsevien alleelien kytkeytyminen toisiinsa voi johtaa harhaan

Aiemmin löydetty, nyt tunnistamatta jääneet DLA-assosiaatiot saattavat Safran mukaan johtua rotujen vähäisestä perinnöllisestä vaihtelusta ja siten pienestä haplotyyppivalikoimasta. Koska suurella osalla rodun koirista joka tapauksessa on tietty haplotyyppi, näyttää harhaisesti samalla myös siltä, että kyseinen haplotyyppi on yhteydessä rodussa esiintyvään autoimmuunisairauteen.

Tätä varmentaa tutkimus, että kokeilivat löytyykö yhteys johonkin haplotyyppiin myös sukupuolen perusteella. Tuloksena olikin, että HOD-riskihaplotyyppi ”altistaisi” koiran olemaan sukupuoleltaan uros. Toisaalta tätäkin tulosta voi vääristää käytetty hyvin pieni aineisto.

Vaikka koiran DLA-geenit ovat hyvin monimuotoisia, eli erilaisten alleelien lukumäärä on hyvin suuri, rotukohtaisia alleeleja löytyy lokusta kohden tyypillisesti vain 4-7. Hughesin tutkimus, jossa oli mukana myös suomalaisia tutkijoita, raportoi tollereilta löytyneen seitsemän DLA II -haplotyyppiä, jotka koostuivat viidestä DRB1-alleelistä, neljästä DQA1-alleelistä ja kuudesta DQB1-alleelistä. Weimarinseisojalta löydettiin Safran tutkimuksessa yhdeksän haplotyyppiä, jotka koostuivat kolmesta DRB1-alleelistä, neljästä DQA1-alleelistä ja viidestä DQB1-alleelistä.

Varsinaisen sairautta aiheuttavan mutaation löytymistä vaikeuttavat myös rotukohtaiset, pitkät, homotsygoottiset DLA-alueet, joiden geenit ovat kytkentäepätasapainossa. Kytkentäepätasapaino tarkoittaa, että geenit sijaitsevat samassa kromosomissa niin lähellä toisiaan, että niiden tietyt alleelit periytyvät yhdessä odotettua useammin. Tällöin on vaikea päätellä, mikä lokuksista on varsinainen riskilokus ja mikä vain sattuu sijaitsemaan riskilokuksen lähellä ja siksi periytymään yhdessä sen kanssa.

Homotsygotiaa kannattaa välttää

Useimmat tietyyn DLA-haplotyyppiin yhteydessä olevat sairaudet ovat monimutkaisia, ja niihin vaikuttaa myös muita geenejä ja ympäristötekijöitä, eli haplotyyppi on vain yksi useasta perinnöllisestä riskitekijästä. Koirien karsiminen jalostuksesta vain yhden riskitekijän perusteella voi jopa lisätä jonkin vielä voimakkaamman riskitekijän esiintyvyyttä kannassa. Toisaalta yksilö voi sairastua, vaikkei kantaisi yhtäkään DLA- riskihaplotyyppiä. Siksi DLA-haplotyyppiä ei kannata käyttää geenitestinä sairauden diagnosoinnissa tai edes jalostusyksilöitä valittaessa, ellei yhteys tietyyn sairauteen ole hyvin vahva. Pahimmassa tapauksessa koiria tulee karsittua jalostuksesta väärin perustein, jolloin populaation geneettinen monimuotoisuus vähenee, mutta karsittavaksi haluttu sairaus on ja pysyy.

Useassa tutkimuksessa on kuitenkin todettu DLA-alueen homotsygotian olevan yhteydessä sairastumisalttiuteen tai varhaisempaan sairastumisikään, joten pyrkiminen rotutasolla mahdollisimman suureen ja tasaisesti jakautuneeseen haplotyyppimäärään voi auttaa sairausriskien pienentämisessä, koska se lisää todennäköisyyttä heterotsygotiaan. Toisaalta yksilötasolla pelkkä heterotsygotia ei aina takaa terveyttä.

Alttius immuunivälitteisiin ongelmiin näyttäisi periytyvän vahvasti, mutta peritty alttius ei saman pentueen tai rodun jäsenillä välttämättä näy samana sairautena, vaan yleisesti lisääntyneenä immuunivälitteisten ongelmien esiintyvyytenä. Monissa roduissa esiintyy tiheästi paitsi selkeitä autoimmuunisairauksia, myös puutteelliseen immuunivasteeseen liittyvää atopiaa, joka näkyy toistuvina ihon bakteeri- ja hiivatulehduksina. Kun nämä kaikki niputetaan yhteen, saattaa immuunivälitteisten sairauksien esiintyvyys rodussa tai sen tietyissä linjoissa olla hyvinkin suuri.

Lähteet

Hughes, Jokinen, Bannasch ym. 2010. Association of a dog leukocyte antigen class II haplotype with hypoadrenocorticism in Nova Scotia duck tolling retrievers. *Tissue Antigens* 75: 684–690.

Safra, Pedersen, Wolf ym. 2011. Expanded dog leukocyte antigen (DLA) single nucleotide polymorphism (SNP) genotyping reveals spurious class II associations. *The Vet. Journal*,

doi:10.1016/j.tvjl.2011.06.023.