

Roturisteytystyöryhmä avaa: risteytyksestä apua cavalierin terveyteen?

Teksti: Hanna Juppi

Julkaistu Cavalier-lehdessä 01/2022

Jalostuksen tavoiteohjelman 2020–2024 mukaan cavalierin keskeisimmät ongelmat ovat sydämen läppävika (Mitral Valve Disease, MVD), syringomyelia (SM) ja Chiarin malformaatio (CM), jotka voivat ilmetessään aiheuttaa koiralle vaivoja ja kipua, ja pahimmillaan johtaa ennenaikaiseen kuolemaan. Näiden sairauksien ilmenemiseen on Suomessa jo jonkin aikaa pyritty vaikuttamaan jalostuskoirille pakollisilla sydäntutkimusvaatimuksilla sekä jalostustoimikunnan suosittelemalla magneettikuvauslausunnolla, sillä ongelmien periytyvyys on tunnistettu jo pitkään. Mutta mitä näiden sairauksien perinnöllisyydestä ja esiintyvyydestä nykypäivänä oikeastaan tiedetäänkään tutkitun tiedon perusteella ja onko jotain mitä voisimme vielä tehdä cavaliereiden terveyden parantamiseksi?

Rodun perinnöllisen vaihtelun tutkimukset vielä alussa

Jo pitkään on tiedetty, että perinnöllinen monimuotoisuus eli useiden erilaisten geenimuotojen esiintyminen eläinpopulaatiossa tai laumassa, on hyödyksi lajin tai rodun selviytymiselle ja elinvoimaisuudelle. Monipuolinen geenivalikoima on eduksi esimerkiksi immuunijärjestelmälle, mutta se suojaa myös monelta perinnölliseltä vialta ja sairaudelta. Koska cavalier rotuna on lähtöisin pienestä määrästä perustajayksilöitä ja kaikkien cavaliereiden sukutaulun alkuvaiheessa esiintyvät samat yksilöt¹, on rodun perinnöllisen vaihtelun arveltu olevan pientä.

Cavaliereiden perinnöllistä samankaltaisuutta ei kuitenkaan ole toistaiseksi tutkittu järjestelmällisesti, mutta useita rotuja käsittävien monimuotoisuustutkimusten tulokset cavaliereista antavat vahvoja viitteitä vain pienestä geenimuotovaihtelusta yksilöiden välillä²⁻⁵. Tämä tarkoittaa, että rodun kyky puolustautua esimerkiksi perinnöllisiltä sairauksilta voi olla heikentynyt. Tämän vuoksi koiriemme välisen perinnöllisen vaihtelun tutkiminen olisikin todella tarpeen, sillä perinteinen puhdasrotujalostus ja perinnöllinen edistymisen voi olla mahdollista ainoastaan, kun koirien välillä on todellista geneettistä vaihtelua.

Sydänsairauden taustalla

Cavaliereiden suurimman kuolinsyyntä, MVD:n, taustalla ovat nykytiedon mukaan ennenkaikkea perityt ominaisuudet, jotka vaikuttavat sydänläppien rakenteeseen ja läppien rakenteen heikkenemiseen. Suomessa cavalier on keskimäärin 6,4 v ikäinen, kun sivuääni kuullaan ensimmäisen kerran eikä tilanne ole juurikaan muuttunut viimeisen kymmenen vuoden aikana (Jalostustietojärjestelmä, tilastot 2009–2021).

Tautiin on yhdistetty useita mahdollisia altistajageenejä ja juuri näiden eri geenien ja niiden erilaisten yhdistelmien on arvioitu aiheuttavan läppäsairauden suuresti vaihtelevan ilmenemisiän ja etenemisnopeuden⁶⁻⁸. Koska sairauden tarkka geneettinen pohja on vielä osittain tuntematon, ei jalostuskäytössä avuksi olevan geenitestin kehittäminen ole vielä mahdollista eikä yksilöiden sairastumisriskiä voida täten vielä tarkemmin arvioida.

Muun muassa Tanskassa⁹ ja Isonsa-Britanniassa¹⁰ tehtyjen pitkäaikaistutkimusten perusteella on kuitenkin selvää, että suosimalla jalostuksessa yksilöitä, joilla tauti on mahdollisimman myöhään alkava, voi sairauden ilmenemiseen vaikuttaa. Taudin maailmanlaajuisesta yleisyydestä voidaan päätellä, että valtaosalla cavaliereista esiintyy ainakin joitain varhaiselle sydänsairaudelle altistavia geenimuotoja. Näin ollen cavaliereiden sydänterveyttä ei ehkä ole mahdollista parantaa merkittävästi pelkällä cavalierin ja

cavalierin risteytyksellä. MVD:n periytymisasteeksi, eli perimän osuudeksi taudin kulussa on tutkimuksissa arvioitu olevan 33–67%¹⁰. Minkään erityisten ympäristötekijöiden merkitystä sydänsairaudelle ei kuitenkaan vielä tunneta.

Syringomyelia ja Chiari-tyyppinen epämuodostuma cavalierilla

Syringomyeliata, eli selkäytimen rakkulatautia aiheuttava merkittävin rakennemuutos cavaliereilla on Chiari-tyyppinen epämuodostuma, jonka katsotaan johtuvan koiran kasvun ja kehityksen aikana tapahtuvasta kallon kehityshäiriöstä ja jonka seurauksena pikkuaivojen nähdään magneettikuvauksessa tyräytyvän niskaukkoon tai selkäydinkanavaan. Chiarin lisäksi syringomyeliata voivat aiheuttaa myös muut aivo-selkäydinnesteen normaalia kiertoa häiritsevät tekijät, kuten kallo-kaularankaliitoksen ahtaumat.

Cavalierin brakykefaaliset, eli lyhyt-, leveä- ja korkeakalloiset piirteet ovat yhteydessä hermostollisiin oireisiin ja syringomyeliata sekä altistavat yksilöitä hengitysvaikeuksille (BOAS, brachycephalic obstructive airway syndrome), aivokammioiden laajentumalle sekä erityisesti cavaliereille tyypilliselle erittävälle välikorvien tulehdukselle (PSOM, primary secretory otitis media)^{11–14}. Kaikki edellämainitut sairaudet voivat olla oireettomia, mutta oireellisina ne vaikuttavat koiran elämänlaatuun pahimmillaan merkittävästi. Tällä hetkellä syringomyelian, Chiarin, erittävän välikorvien tulehduksen ja aivokammioiden laajentuman esiintymistä tutkitaan ensisijaisesti magneettikuvauksilla.

Suomessa 2014–2021 magneettikuvatuista cavaliereista 98%:lla todettiin Chiari-tyyppisen epämuodostuman aste 2 (CM2), joka kuvaa siis epämuodostuman vaikeinta muotoa ja keskuskanavan laajentumaa tai syringomyeliata (SM1–2) esiintyi 58%:lla kuvatuista koirista. Vuosittain kuvattiin keskimäärin kuusi koiraa oireellisena (Jalostustietojärjestelmä, tilastot 2014–2021).

Kuolinsyytilastoissa erilaiset hermostolliset sairaudet, joihin myös SM ja CM lasketaan, kattavat viimeisen 11 vuoden ajalta noin 4%, keskimääräisen kuoliniän ollessa 6,6v (Jalostustietojärjestelmä, tilastot 2011–2021). Viimeisen kahdeksan vuoden aikana Suomen syringomyeliatuloksissa on havaittu pientä SM0-tulosten osuuden nousua, mutta chiarituloksissa muutosta parempaan ei ole tapahtunut (Jalostustietojärjestelmä, tilastot 2014–2021).

Useissa tutkimuksissa syringomyeliata ja Chiari-tyyppisellä epämuodostumalla on havaittu olevan selvää perinnöllistä taustaa^{15–17}, mutta sairauksien tarkka periytymismalli tai siihen liittyvien geenien ja geenimuotojen selvittely on vielä kesken^{18,19}. Kuten sydämen läppäsairaus, myös syringomyeliata ja Chiari-tyyppistä epämuodostumaa vaikuttaa aiheuttavan useampi geeni, mikä monimutkaistaa ominaisuuksien siirtymiskaavaa sukupolvelta toiselle. Näin ollen kahden magneettikuvatun ja oireettoman yksilön jälkeläisille osalle voikin tulla sairauden oireellinen versio, jos vanhempien periyttämät geenimuodot sattuvat yhteen epäonnekkaasti. Todennäköisyys terveiden yksilöiden saamiseksi vaikuttaa kuitenkin kasvavan varsinkin useamman tutkitun sukupolven myötä^{17,19}.

Osan perinnöllisestä epävarmuudesta erityisesti syringomyeliataan liittyen tuo jalostuskoirien varhainen kuvaus- ja käyttöikä, sillä syringomyelian on todettu yleistyvän iän myötä suomalaisilla koirilla^{15,20}, mutta myös kansainvälisissä tutkimuksissa, joissa samat yksilöt on kuvattu useampaan kertaan^{19,21}. Tämän tiedon soisikin toimivan vahvana suosituksena käyttää jalostuksessa ennenkaikkea vanhemmalla iällä magneettikuvattuja yksilöitä vakavimpien tautimuotojen vähentämiseksi.

Syringomyelian periytymisasteeksi, on tutkimuksesta riippuen saatu vaihtelevia arvoja 30–81% välillä²⁰. Minkään tiettyjen ympäristön ja nk. epigeneettisten tekijöiden merkitystä syringomyelian ja Chiari-tyyppisen epämuodostuman syntyyn ei kuitenkaan vielä ole tunneta.

Roturisteytys ratkaisuna terveyden lisäämiseksi?

Cavaliereilla esiintyvien sairauksien yhdeksi ratkaisuksi on ehdotettu rotujärjestön osaltakin roturisteytystä. Roturisteytyksessä rodun epätoivottuihin geenimuotoihin tuodaan lisää vaihtelua toisesta rodusta, jolla samoja ei-toivottuja sairauksia ei esiinny. Tämä lisää siis rodun monimuotoisuutta ja parhaimmassa tapauksessa myös terveyttä.

Hyviä kokemuksia roturisteytyksistä on saatu jo esimerkiksi dalmatialaisilla, joilla alun perin hyvin yleisen perinnöllisen virtsakivisairauden esiintyvyyttä saatiin pienennettyä merkittävästi pointteriristeytysten avulla. Samanlaisia tuloksia on saatu myös esimerkiksi pinsereillä, joilla snautseriristeytyksillä on saatu apua kaihin vähentämiseen (Kennelliitto, Roturisteytykset).

Myös syringomyelian esiintymiseen on jo vaikutettu roturisteytyksen keinoin. Knowler ym. 2016 tutkimuksessa risteytettiin griffoneita, joilla SM/CM on myös yleinen, australianterrierin kanssa ja huomattiin, että risteytyksen jälkeläisillä SM/CM:n riski oli alentunut puhdasrotuisiin verrattaessa ¹⁶. Tässä ja muissakin tutkimuksissa ^{22,23}, cavaliereille tyypillisen kallonmuodon on havaittu olevan yhteydessä hermostollisiin oireisiin, Chiari-tyyppiseen epämuodostumaan ja syringomyeliaan, joten tutkimustulosten kertyessä kallonmuodon ulkoinen arviointi voi olla potentiaalinen työkalu cavaliereiden terveyden parantamiseen. Tämän vuoksi kallonmuoto myös asia, joka tulee ehdottomasti ottaa huomioon roturisteytystä suunnitellessa.

Vaikka cavalierin sydämeen ja kallonmuotoon liittyvien vakavien sairauksien taustalta ei vielä olekaan löydetty yksiselitteistä, helposti ymmärrettävää periytymiskaavaa, puhuvat useat jo olemassa olevat, geenitutkimukseen ja sukutauluihin pohjautuvat tutkimukset sairauksien selkeän perinnöllisyyden puolesta. Perinnöllisille ominaisuuksille tyypillistä on se, että jälkeläiset muistuttavat usein paljon vanhempiaan sekä hyviltä että ei-niin-hyviltä-ominaisuuksiltaan. Tämän vuoksi tarkkaan harkittu ja suunniteltu roturisteytys vaikuttaa olevan ainoa tapa saada cavalierien perimään sen kipeästi tarvitsemia terveyttä ja hyvinvointia lisääviä geenimuotoja. Roturisteytyksen avulla cavalierilla on aito mahdollisuus kehittyä terveemmäksi roduksi ja jatkaa sohvien ja sydämiemme valloittamista jatkossakin.

Teksti: Hanna Juppi, roturisteytystyöryhmän sihteeri, biokemisti, gerontologian tohtorikoulutettava

Tekstin ovat tarkastaneet:

ELL Taru Kangasniemi (kardiologia)

ELL Anna-Mariam Kiviranta (erikoiseläinlääkäri, neurologia)

Lähteet:

1. Englannin Cavalieriyhdistys. A Potted History/Rodun historia. <http://www.thecavalierclub.co.uk/club/history.html>.
2. Mellanby, R. J. *et al.* Population structure and genetic heterogeneity in popular dog breeds in the UK. *The Veterinary Journal* **196**, 92–97 (2013).
3. Kriangwanich, W. *et al.* Genetic variations and dog breed identification using inter-simple sequence repeat markers coupled with high resolution melting analysis. *PeerJ* **8**, e10215 (2020).
4. Axelsson, E. *et al.* The genetic consequences of dog breed formation—Accumulation of deleterious genetic variation and fixation of mutations associated with myxomatous mitral valve disease in cavalier King Charles spaniels. *PLOS Genetics* **17**, e1009726 (2021).

5. Bannasch, D. *et al.* The effect of inbreeding, body size and morphology on health in dog breeds. *Canine Genet Epidemiol* **8**, 12 (2021).
6. Williams, B. *et al.* Use of whole genome analysis to identify shared genomic variants across breeds in canine mitral valve disease. *Hum Genet* **140**, 1563–1568 (2021).
7. Bionda, A. *et al.* A Genomic Study of Myxomatous Mitral Valve Disease in Cavalier King Charles Spaniels. *Animals* **10**, 1895 (2020).
8. O'Brien, M. J., Beijerink, N. J. & Wade, C. M. Genetics of canine myxomatous mitral valve disease. *Anim Genet* **52**, 409–421 (2021).
9. Birkegård, A. C. *et al.* Breeding Restrictions Decrease the Prevalence of Myxomatous Mitral Valve Disease in Cavalier King Charles Spaniels over an 8- to 10-Year Period. *J Vet Intern Med* **30**, 63–68 (2016).
10. Lewis, T., Swift, S., Woolliams, J. A. & Blott, S. Heritability of premature mitral valve disease in Cavalier King Charles spaniels. *The Veterinary Journal* **188**, 73–76 (2011).
11. Schmidt, M. J., Neumann, A. C., Amort, K. H., Failing, K. & Kramer, M. Cephalometric measurements and determination of general skull type of Cavalier King Charles Spaniels: Skull Typology of the CKCS. *Vet Radiol Ultrasound* **52**, 436–440 (2011).
12. Schmidt, M. J. *et al.* Comparison of the Relationship between Cerebral White Matter and Grey Matter in Normal Dogs and Dogs with Lateral Ventricular Enlargement. *PLoS ONE* **10**, e0124174 (2015).
13. Mielke, B., Lam, R. & Ter Haar, G. Computed tomographic morphometry of tympanic bulla shape and position in brachycephalic and mesaticephalic dog breeds. *Vet Radiol Ultrasound* **58**, 552–558 (2017).
14. Possiel, F., De Decker, S., Volk, H. A. & Volk, A. V. Eustachian Tube Formation and Angulation in Dogs Affected by Primary Secretory Otitis Media. 33rd ESVN-ECVN Symposium (2021).
15. Leiramo, S.-L. Syringomyelien perinnöllinen vaihtelu suomalaisilla cavalier kingcharlesinspanieleilla. Helsingin yliopisto (2018).
16. Knowler, S. P., v/d Berg, H., McFadyen, A., La Ragione, R. M. & Rusbridge, C. Inheritance of Chiari-Like Malformation: Can a Mixed Breeding Reduce the Risk of Syringomyelia? *PLoS ONE* **11**, e0151280 (2016).
17. Knowler, S. P., McFadyen, A. K. & Rusbridge, C. Effectiveness of breeding guidelines for reducing the prevalence of syringomyelia. *Veterinary Record* **169**, 681–681 (2011).
18. Ancot, F. *et al.* A genome-wide association study identifies candidate loci associated to syringomyelia secondary to Chiari-like malformation in Cavalier King Charles Spaniels. *BMC Genet* **19**, 16 (2018).
19. Wijnrocx, K. *et al.* Twelve years of chiari-like malformation and syringomyelia scanning in Cavalier King Charles Spaniels in the Netherlands: Towards a more precise phenotype. *PLoS ONE* **12**, e0184893 (2017).
20. Martikainen, J. Cavalier kingcharlesinspanieleiden Chiari -tyyppinen epämuodostuma ja syringomyelia: yleisyys Suomessa seulontakuvatuilla koirilla ja syringomyeliaoireiluun liittyvät riskitekijät. Helsingin yliopisto (2019).
21. Cerda-Gonzalez, S., Olby, N. J. & Griffith, E. H. Longitudinal Study of the Relationship among Craniocervical Morphology, Clinical Progression, and Syringomyelia in a Cohort of Cavalier King Charles Spaniels. *J Vet Intern Med* **30**, 1090–1098 (2016).
22. Knowler, S. P. *et al.* Pilot study of head conformation changes over time in the Cavalier King Charles spaniel breed. *Veterinary Record* **184**, 122–122 (2019).

23. Knowler, S. P. *et al.* Facial changes related to brachycephaly in Cavalier King Charles Spaniels with Chiari-like malformation associated pain and secondary syringomyelia. *J Vet Intern Med* **34**, 237–246 (2020).

Lisäksi:

Jalostuksen tavoiteohjelma 2020–2024. <http://jalostus.cavalieryhdistys.com/wp-content/uploads/sites/7/Cavalier-JTO-2020-2024.pdf>

Jalostustietojärjestelmä: työryhmän haut

Kennelliitto, Roturisteytykset. <https://www.kennelliitto.fi/tietoa-meista/uutiset/roturisteytys-voi-edistaa-koiran-terveytta-ja-monimuotoisuutta>. Vierailtu 12.1.2022