

## RP1-geenin ilmentyminen länsisuomenkarjalla

Kaisa Peura ja Teija Rönkä

Seinäjoen ammattikorkeakoulu, PL 412, 60101 Seinäjoki

e-mail: [peurakaisa8@gmail.com](mailto:peurakaisa8@gmail.com)

RP1-geeni on resessiivisesti eli peittyvästi periytyvä yhden geenin aiheuttama sairaus. RP1-geeniä on löydetty useista roduista, ja sen määrittäminen nykyisin kaikille nautaroduille genomitestauksen yhteydessä SNP-sirulla. RP1 eli retinitis pigmentosa-sairaus aiheuttaa silmän verkkokalvon etenevää rappeutumista. Rappeutuminen alkaa silmänpohjan tappisolujen tuhoutumisella. Tämän seurauksena hämäränäkö heikentyy ja sairaus etenee lopulta sokeutumiseen asti. RP1 etenee vähitellen, eikä se välttämättä ehdi näkyä yksilön ilmiössä koko elinaikana, vaikka yksilö olisi tautigeenin homotsygoottikantaja. Tautigeenin heterotsygoottikantajilla ei ole havaittu vikaa näössä. Sukusiitoson lisääntyessä myös resessiivisesti periytyvien geenien sairaudet yleistyvät. Sukusiitos on silmälläpidettävä asia useissa lypsykarjaroduissa. Länsisuomenkarjan genotyypityshankkeen yhteydessä testatuista eläimistä noin 2 % havaittiin RP1-geenin homotsygoottikantajiksi. 27 % testatuissa oli heterotsygoottikantajia ja 71 % vapaita RP1-geenistä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli kerätä havaintoja mahdollisista oireista länsisuomenkarjan homotsygoottikantajilla ja näin kartoittaa RP1-geenin vaikutusta ja ilmentymistapaa. Karjanomistajille, joiden karjasta oli länsisuomenkarjan genotyypityshankkeessa tehdyissä genomitesteissä löydetty RP1-geenin homotsygoottikantajia, lähetettiin kysely. Kysymyksiin vastasi 15 tilaa, ja havainnot saatiin 17 naudasta, joiden keski-ikä oli 3.8 vuotta. 15 yksilön kohdalla ei havaittu sokeuteen viittaavia oireita tai muutosta käytöksessä. Tämä tulos vahvisti aiempaa tutkimustietoa siitä, että näkökyvyn heikkeneminen tapahtuu etenevästi eikä esiinny normaalisti alle 4-vuotiailla homotsygoottikantajilla. Kahdella lehmällä oli näkökyvyn heikentymiseen viittaavia oireita. Nämä lehmät olivat 4- ja 10-vuotiaita. 4-vuotiaan lehmän havaittiin olevan arka ja osittain aggressiivinen uusissa tilanteissa. 10-vuotiaan lehmän hämäränäkö oli heikentynyt selvästi, ja sillä oli vaikeuksia liikkua hämärässä ja havaita edessään olevat esteet. RP1-geenin vaikutusta näköhäiriöiden esiintymiseen ei tiedetä kyselyn perusteella varmasti. Tämä vaatisi asiaan perehtyneen eläinlääkärin tutkimuksen. Näiden lehmien oireissa oli kuitenkin yhtäläisyyksiä ranskalaisella normande-rodulla havaittuihin oireisiin, kuten arkuuteen ja hämäränäön heikentymiseen. Tarkemmissa tutkimuksissa näiden normande-nautojen silmänpohjissa havaittiin viitteitä alkavasta rappeutumisesta. Geenitason tutkimus ja sen tulosten hyödyntäminen jalostuksessa on tärkeää, jotta yhden geenin aiheuttamien sairauksien lisääntyminen populaatiossa saadaan hidastumaan tai pysähtymään. Länsisuomenkarjan kohdalla on tärkeää genomitesta jokainen yksilö, jotta RP1-geenin suhteen pystytään tekemään linjauksia ja hallitsemaan geeniä karja- ja populaatiotasolla.

*Avainsanat:* suomenkarja, geeniekspressio, perinnöllisyys

### Johdanto

RP1-geeni on resessiivisesti eli peittyvästi periytyvä yhden geenin aiheuttama sairaus. RP1 eli retinitis pigmentosa-sairaus aiheuttaa silmän verkkokalvon etenevää rappeutumista (DNA-määritykset – Lypsyrodut) Rappeutuminen alkaa silmänpohjan tappisolujen tuhoutumisella. Tämän seurauksena hämäränäkö heikentyy ja sairaus etenee lopulta sokeutumiseen asti. RP1 etenee vähitellen, eikä se välttämättä ehdi näkyä yksilön ilmiössä koko elinaikana, vaikka yksilö olisi tautigeenin homotsygoottikantaja. Tautigeenin heterotsygoottikantajilla ei ole havaittu vikaa näössä.

RP1-geeniä on löydetty useista roduista, ja sen määrittäminen nykyisin kaikille nautaroduille genomitestauksen yhteydessä SNP-sirulla (Lypsykarjan DNA-määritykset, ei päivystä). Länsisuomenkarjasta saatiin ensimmäiset genominäytteet LSK-genomihankkeen aikana vuosina 2019–2021 hankkeen kustantamana. Länsisuomenkarjan genotyypityshankkeen yhteydessä testatuista eläimistä noin 2 % havaittiin RP1-geenin homotsygoottikantajiksi. 27 % testatuissa oli heterotsygoottikantajia ja 71 % vapaita RP1-geenistä. Tammikuun 2022 jälkeen länsisuomenkarjan eläimiä voi testata omakustanteisesti. (LSK-genomihanke). RP1-määrityksen tuloksena voi olla RP1F = vapaa, RP1C = heterotsygootti kantaja tai RP1S = homotsygootti kantaja eli sairas (Nautojen perinnölliset sairaudet). Genotyyppinä määrityksen tuloksen voi kuvata esimerkiksi Taulukossa 1 esitetyllä tavalla (Peura 2021).

Taulukko 1. RP1-määrityksen tulos genotyyppinä, kun terveen, dominoivan alleelin kuvaajana on iso A-kirjain ja RP1-geenivirheen aiheuttavan, resessiivisen alleelin kuvaajana pieni a-kirjain.

RP1-määrityksen tulos	Genotyyppi
RP1F, vapaa	AA
RP1C, kantaja	aA
RP1S, sairas	aa

Resessiivinen alleeli on peittyvä ja jotta sen vaikutus näkyy fenotyypissä, resessiivinen alleeli on tultava jälkeläiselle kummaltakin vanhemmalta (Juga ym. 1999). Taulukkoon 2 on koottu erilaisten paritusmahdollisuuksien tulokset. Niitä tarkastelemalla huomaa, että RP1-geenien kantajien syntymisen pystyy välttämään täysin vain käyttämällä vanhempina täysin terveitä eläimiä.

Taulukko 2. Genotyypiltään erilaisten vanhempien paritusmahdollisuudet ja jälkeläisten genotyyppien %-osuudet

Vanhemmat	Jälkeläisten genotyypit, %		
	aa (RP1S)	aA (RP1C)	AA (RP1F)
AA*AA			100
aa*aa	100		
AA*aa		100	
aA*aA	25	50	25
aa*aA	50	50	
AA*aA		50	50

RP1-geeniä esiintyy muita rotuja runsaammin ranskalaisella Normande-rodulla (Michot ym. 2016). Kun geenin ilmenemistä on tutkittu rodulla tarkemmin, on havaittu ettei heterotsygoottikantajilla ole näön heikkenemiseen liittyviä oireita. Homotsygoottikantajilla oireita tai silmänpohjan verkkokalvon rappeutumista ei ole vielä havaittu. Joillakin 4-5 vuotiailla eläimillä on sen sijaan jo havaittu heikkoon näköön viittaavaa pelokasta käytöstä ja verkkokalvon rappeutumisen piirteitä. Teurastettujen vanhempien, 8-vuotiaiden homotsygoottikantajien silmänpohjat ovat olleet huomattavasti ohentuneita. Syynä RP1- geenin yleistymiseen Normande-rodulla pidetään voimakasta valintaa utarerakennetta jalostettaessa. Eläinten keskinäisen sukulaisuuden ja homotsygoottisuuden lisääntyessä myös resessiivisesti perityvien geenien sairaudet yleistyvät. Länsisuomenkarjan lehmien määrä on vähentynyt, ja populaatio on sukulaistunut. Sjöblomin (2017) mukaan populaation tilanne on kuitenkin vielä suhteellisen hyvä ja keinoja sukusiitosasteen nousun estämiseksi on pohdittu.

## Materiaalit ja menetelmät

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli kerätä havaintoja mahdollisista oireista länsisuomenkarjan homotsygoottikantajilla ja näin kartoittaa RP1-geenin vaikutusta ja ilmentymistapaa.

Osana opinnäytetyötä tehty tutkimus toteutettiin yhteistyössä Faba Osk:n kanssa. Tutkimuksessa hyödynnetty materiaali kerättiin tiloilta, joiden länsisuomenkarja naudat oli genomitestauksen yhteydessä määritetty olevan RP1-geenin homotsygoottikantaja. Kysely lähetettiin sähköpostina 19 tilalle ja se kosketti 23 nautaa, joiden oli elokuuhun 2020 mennessä määritetty olevan RP1-geenin homotsygoottikantajia. Kysymysten tavoitteena oli kerätä tietoa geenin ilmentymisestä. Kyselyyn oli mahdollista vastata joko sähköpostitse tai puhelinyhteyden kautta.

Kyselylomake sisälsi kolme osa-aluetta. Ensimmäisen osion tarkoituksena oli kertoa hankkeesta sekä luoda nautojen omistajille kokonaiskuva RP1-geenistä ja sen ilmentymisestä naudalla. Toisessa osiossa ilmoitettiin eläin/eläimet joiden on määritetty olevan RP1-geenin homotsygoottikantajia. Kolmannessa osiossa olivat avoimet kysymykset, johon omistaja sai vastata vapaamuotoisesti. Tällöin omistajalla oli mahdollisuus kuvailla silmän ulkoisia muutoksia tai käytökseen viittaavia huomioita laajasti.

Lopuksi kerättyä vastausmateriaalia verrattiin jo olemassa olevaan ulkomaiseen tutkimusaineistoon.

## Tulokset

15 tilaa vastasi kysymyksiin joko sähköpostilla tai puhelinyhteyden kautta. Vastaukset annettiin 17 naudat osalta. Näiden nautojen keski-ikä oli 3.8 vuotta. Vastausten perusteella 88.2 %:lla homotsygoottikantajista ei ollut havaittu minkäänlaisia merkkejä, jotka viittaisivat eläimen näkökyvyn heikentymiseen tai sokeutumiseen. Tutkimuksessa mukana olleilla naudoilla ei ollut silmissä ulkoisia muutoksia merkkejä kuten verkkokalvon sameutta havaittavissa tai muita oireita silmissä, jonka vuoksi niitä olisi tutkittu eläinlääkärillä.

15 yksilön kohdalla ei havaittu sokeuteen viittaavia oireita tai muutosta käytöksessä. Tämä tulos vahvisti aiempaa tutkimustietoa siitä, että näkökyvyn heikkeneminen tapahtuu etenevästi eikä esiinny normaalisti alle 4-vuotiailla homotsygoottikantajilla. Kahdella lehmällä oli näkökyvyn heikentymiseen viittaavia oireita. Nämä lehmät olivat 4- ja 10-vuotiaita. 4-vuotiaan lehmän havaittiin olevan arka ja osittain aggressiivinen uusissa tilanteissa. 10-vuotiaan lehmän hämäränäkö oli heikentynyt selvästi, ja sillä oli vaikeuksia liikkua hämärässä ja havaita edessään olevat esteet. RP1-geeninvaikutusta näköhäiriöiden esiintymiseen ei tiedetä kyselyn perusteella varmasti. Tämä vaatisi asiaan perehtyneen eläinlääkärin tutkimuksen. Näiden lehmien oireissa oli kuitenkin yhtäläisyyksiä ranskalaisella normande-rodulla havaittuihin oireisiin, kuten arkuuteen ja hämäränäön heikentymiseen. Tarkemmissa tutkimuksissa näiden normande-nautojen silmänpohjissa havaittiin viitteitä alkavasta rappeutumisesta.

Kahden naudan osalta eläimen käytökseen liittyvät vastaukset poikkeavat muista. Näiden nautojen vastauksien tarkempi tulkinta antaa viitteitä siitä, että eläimen poikkeava käytös voi olla näkökyvyn heikentymisestä tai sokeudesta johtuvaa. 4-vuotiaan naudan oli havaittu olevan selvästi muita laumansa jäseniä arempi ja uusissa tilanteissa jopa aggressiivinen. Pelkästään havainnot pelosta erilaisissa tilanteissa eivät riitä vahvistamaan johtuuko yksilön käyttäytyminen juuri RP1-geenistä, vaan tämän naudan kohdalla pitäisi tehdä tarkempaa kliinistä tutkimusta löytääkseen silmänpohjasta tai verkkokalvolta rappeutumiseen viittaavia oireita.

10-vuotiaan naudan kohdalla tehdyt huomiot olivat samankaltaisia kuin Michot ym:n (2016) julkaisemassa tutkimusaineistossa, jossa RP1-geenin ilmentymistä oli tutkittu ranskalaisella normande-rodulla. Vastausten perusteella naudalla huomattiin ensimmäisiä viitteitä hämäränäön heikentymisestä yksilön ollessa 8–9-vuotias. Ensimmäinen huomio poikkeavasta käytöksestä tehtiin, kun nauta ei enää löytänyt hämärässä laitumelta takaisin navettaan. Muuten eläimen käyttäytymisessä ei havaittu pelkoa tai aggressiivisuutta.

## Tulosten tarkastelu

Tutkimuksesta saatujen tulosten perusteella voidaan todeta, että RP1-geenin ilmentyminen länsisuomenkarjalla on verrattavissa normande-rodusta saatuihin tutkimustuloksiin. Neutraaleilla vastauksilla voidaan vahvistaa oletusta siitä, että sokeutuminen on etenevää ja hämäränäön heikentyminen alkaa vasta vanhemmilla naudoilla. Tämä tarkoittaa, että sairaus ei välttämättä ilmene naudan käytöksessä koko sen elinaikana, vaikka nauta olisi RP1-geenin homotsygoottikantaja. Sokeuden eteneminen on yksilöllistä ja tutkimustulosten vahvistamiseksi tarvitaan lisää havaintoja RP1-geenin homotsygoottikantajista. Lisäksi havaintojen tueksi tulisi tehdä kliinisiä tutkimuksia, joiden avulla selvitetään verkkokalvon rappeutumisen etenemistä.

## Johtopäätökset

Tutkimuksen tavoitteena oli kerätä omistajien havaintoja naudoista, jotka ovat LSK-genomihankkeen yhteydessä tehtyjen DNA-määritysten perusteella RP1-geenin homotsygoottikantajia. Tutkimukseen saatu otanta oli hyvin suppea, mutta sisälsi kaikki tammikuuhun 2021 määritetyt homotsygoottikantajat. Vastaukset saatiin 17 naudan osalta ja vain kahdella naudalla oli merkkejä poikkeavasta käytöksestä. Tutkimuksen toinen tavoite oli löytää yhtäläisyyksiä sairauden ilmentymisestä länsisuomenkarjalla ja ranskalaisella normande-rodulla.

Opinnäytetyön vastausten perusteella alle 3-vuotiailla ei havaittu käytöksessä viitteitä näköön liittyvistä ongelmista. Yhdellä 4-vuotiaalla oli käytöksessä poikkeamaa, mutta käytöksen yhteys RP1-geeniin tulisi varmistaa silmän kliinisellä tutkimuksella oletusten vahvistamiseksi. 10-vuotiaalla naudalla oli selkeästi havaittu hämäränäön heikentymistä, joka viittaa RP1-geenin oireisiin. Olettamusten pohjalta voidaan todeta, että RP1-geenin oireissa länsisuomenkarjalla on yhteneviä tekijöitä ranskalaisen normande-rodun kanssa RP1-geenin ilmentymisessä.

Tämä tutkimus keskittyi ensisijaisesti poikkeavien oireiden tarkasteluun. RP1-geenin fenotyyppin laatumisen kannalta on olennaista kerätä myös havaintoja, joissa eläimen käytöksessä ei ollut mitään poikkeavaa. Neutraaleilla vastauksilla voidaan vahvistaa oletusta, että sokeutuminen on etenevää. Tällöin se ei välttämättä vaikuta tai ilmene ollenkaan eläimen eliniän aikana tai vaikuta sen käyttöön tuotantoeläimenä. Jotta tutkimuksessa tehdyt oletukset vahvistuvat tarvitaan lisää DNA-määryksiä, silmien kliinisiä tutkimuksia sekä uusia havaintoja tukemaan tämän opinnäytetyön oletuksia.

Fenotyyppin ja ilmiön tarkkan rakentamisen kannalta olisi hyvä jatkaa tutkimusta, jolloin kysymykset lähetettäisiin uusille DNA-määrittelyille homotsygoottikantajille sekä jo mukana olleille. Tällöin saadaan kartoitettua, onko eläimen käytöksessä tai näkökyvyssä tapahtunut muutoksia ja saadaan lisää tietoa sairauden etenemisestä. Hyödyntämällä jo aiemmin kerättyjä tutkimustuloksia ja yhdistämällä niitä uusien vastauksien kanssa saadaan kattava kokonaiskuva sairauden etenemisestä ja vaikutuksesta karja- ja populaatiotasolla.

Geenitason tutkimus ja sen tulosten hyödyntäminen jalostuksessa on tärkeää, jotta yhden geenin aiheuttamien sairauksien lisääntyminen populaatiossa saadaan hidastumaan tai pysähtymään. Länsisuomenkarjan kohdalla on tärkeää genomitesta jokainen yksilö, jotta RP1-geenin suhteen pystytään tekemään linjauksia ja hallitsemaan geeniä karja- ja populaatiotasolla.

## Kiitokset

Tämä tutkimus on osana Faba Osk:n, Luonnonvarakeskuksen, VikingGeneticsin sekä Suomen maa-, metsä- ja kalatalouden kansallisen geenivaraohjelman yhdessä toteuttamaa länsisuomenkarjan genomihanketta. Kiitos opin- näytetyön ja tutkimuksen aiheesta erityisesti Terhi Vahlstenille, joka toimii kehitysagronomina Faba Osk:lla ja on toiminut sekä opinnäytetyön että tutkimuksen ohjaajana. Kiitos myös kyselyyn vastanneille tiloille.

## Kirjallisuusviitteet

- DNA-määritykset - Lypsyrodut, ei päiväystä. Nordic cattle genetic evaluation. Viitattu 31.3.2022. <https://www.nor-dicebv.info/wp-content/uploads/2020/06/Description-of-genetic-traits-in-dairy-cattle-FIN.pdf>
- Juga, J., Majjala, K., Mäki-Tanila, A., Mäntysaari, E., Ojala, M. & Syväjärvi, J. 1999. Kotieläinjalostus. Vantaa: Suomen Kotieläinjalostusosuuskunta.
- LSK-genomihanke. Viitattu 31.3.2022. <https://faba.fi/karjan-kehittaminen/genomitestaus/lisk-genomihanke/>
- Lypsykarjan DNA-määritykset. Viitattu 31.3.2022. <https://faba.fi/karjan-hyvinvointi/dna-maaritykset/lypsykarjan-dna-maaritykset/>
- Michot, P., Chahory, S., Marete, A., Grohs, C., Dagios, D., Donzel, E., Aboukadiri, A., Deloche, M.-C., Allais-Bonnet, A., Chambrial, M., Barbey, S., Genestout, L., Boussaha, M., Danchin-Burge, C., Fritz, S., Boichard, D. & Capitan, A. 2016. A reverse genetic approach identifies an ancestral frameshift mutation in RP1 causing recessive progressive retinal degeneration in European cattle breeds. *Genetics Selection Evolution* 48:56. <https://doi.org/10.1186/s12711-016-0232-y>
- Nautojen perinnölliset sairaudet. Viitattu 31.3.2022. <https://faba.fi/karjan-hyvinvointi/dna-maaritykset/nautojen-perinnolliset-sairaudet/>
- Peura, K. 2021. RP1-geenin ilmentyminen länsisuomenkarjalla. Opinnäytetyö, Seinäjoen ammattikorkeakoulu. <https://urn.fi/URN:NBN:fi:amk-202104014153>
- Sjöblom, K. 2017. Länsisuomenkarjan populaation nykytilanne ja vanhojen sonnien käyttö sukusiitosasteen nousun hillitsijänä. Maisterin tutkielma, Helsingin yliopisto. <http://urn.fi/URN:NBN:fi:hulib-201704263959>