

Hevosen (*Equus caballus*)
perinnöllisten sairauksien genetiikka



Hevosen (*Equus caballus*) perinnöllisten sairauksien genetiikka

SISÄLLYS

Tiivistelmä	1
Johdanto	2
Mutaatiotyypit.....	4
Autosomaalisesti periytyvät sairaudet.....	5
Allosomaalisesti periytyvät sairaudet.....	11
Polygeeniset sairaudet.....	12
Sairaudet, joiden periytyminen ja/tai genetiikka osittain tuntematon	14
Tavoitteena terve hevonen	17
Johtopäätökset.....	19
Kirjallisuusluettelo.....	20

TIIVISTELMÄ

Hevonen (*Equus caballus*) on elänyt pitkään ihmisen rinnalla toimien käyttöeläimenä kuljetuksessa ja ravintona. Nykyisin käyttö on painottunut pitkälti monipuoliseen harraste-eläimeen, mutta alkuperäiset käyttötarkoitukset ovat edelleen suuressa käytössä eri puolilla maailmaa. Hevosen genomien sekvensointi vuonna 2007 avasi uusia mahdollisuuksia hevosen erilaisten ominaisuuksien ja sairauksien ymmärtämiseen. Hevosella havaittiin runsaasti yhtäläisyyksiä ihmisen genomien kanssa, jopa runsaammin kuin koirilla. Genomista löydettiin myös evolutiivisesti uusi sentromeeri, josta puuttui sentromeereille tyypillinen satelliitti-DNA tehden siitä mielenkiintoisen tutkimuskohteen.

Perinnölliset sairaudet ovat DNA-mutaatioiden aiheuttamia sairauksia, jotka siirtyvät yksilön jälkeläisille gameeteissa. Ne voivat olla periytymistavaltaan resessiivisiä tai dominoivia. Resessiiviset tarvitsevat ilmentyäkseen mutaation sisältävän alleelin molemmilta yksilön vanhemmilta, kun taas dominoivilla jo yksi kopio riittää. Hevosten perinnöllisistä sairauksista monet esiintyvät myös ihmisillä. Useiden tässäkin tutkielmassa käsiteltyjen sairauksien taustalla olevat geneettiset mekanismit ovat tutkittuja. Tämä herättääkin kysymyksen, voidaanko hevosen sairauksien geneettistä tietämystä hyödyntää ihmisen sairauksien ja hoitojen tutkimuksessa?

Hevosen domestikaatiosta tiedetään sen sisältäneen suuren lauman tammoja ja vain vähän oreja, mikä näkyy X-kromosomin haplotyyppien moninaisuutena verrattuna Y-kromosomiin. Nykypäivän jalostus noudattaa edelleen samaa kaavaa, jossa hyväksi koettuja oreja käytetään runsaasti suurelle määrälle tammoja. Lisääntymistieteen kehittymisen myötä sukusoluja voidaan lähettää ympäri maailmaa sekä pakastaen käyttää vielä vuosia orin kuoleman jälkeen. Tämä voi toimia rodun monipuolisuutta vastaan taikka sen eduksi riippuen siitä, miten sitä hyödynnetään. Samojen orilinjojen käyttö vuodesta toiseen vähentää geneettistä monimuotoisuutta, nostaa sukusiitosastetta ja edistää perinnöllisten sairauksien yleistymistä.

Sairauksien yleistymisen ehkäisemiseksi tehtävä geenitestaus ennen jalostamista on sekä rahallisesti että eläinten hyvinvoinnin kannalta kannattavaa. NykYTEknologia on tuomassa mahdollisuutta muokata alkion perimää siten, että sairauksia aiheuttavia alleleja voitaisiin korjata takaisin normaaleiksi. Tämä on kuitenkin vielä kehitysasteella, eikä sitä ole onnistuttu toteuttamaan hevosella eläviksi yksilöiksi saakka.

Kaiken kaikkiaan hevosen genomista löytyy useita tutkimisen arvoisia kohteita. Erityisesti genomien tuntemus sairauksien osalta ja samankaltaisuus ihmisen genomien kanssa ovat asioita, joiden laajempi ja syvällisempi tuntemus on potentiaalisesti erittäin merkityksellinen ihmiselle.

JOHDANTO

Hevosen geneettisiä sairauksia on tutkittu suhteellisen vähän verrattuna muihin lajeihin muun muassa pitkän tiineysajan, sairauksien keskimääräisen pitkän puhkeamisajan sekä yksilöiden nopean ja laaja-alueisen levittäytymisen vuoksi nykyisessä jalostuskulttuurissa. Jalostuskulttuurissa korostuu hyvien orien runsas käyttäminen, mikä luonnonolosuhteissa ei olisi mahdollista vastaavassa mittakaavassa. Tämän tyyppinen jalostus luo riskin perinnöllisten sairauksien runsastumiseen, mikäli orin ja tamman valinnassa ei huomioida mahdollista sairauden kantajuutta (Hamilton, 2021, ss. 78–79).

Hevosen genomi sekvensoitiin ensimmäisen kerran vuonna 2006 The Horse Genome Projectin myötä, jonka seurauksena geneettisten sairauksien tutkiminen lähti käyntiin räjähdysmäisesti (Wade ym., 2009). Hevosella on 32 kromosomiparia, joissa on arvioitu olevan noin 20 322 proteiineja koodaavia geenejä (Wade ym., 2009). Näistä 16 617 on arvioitu olevan ortologeja ihmisen geenien kanssa (Wade ym., 2009). Ortologinen geeni tarkoittaa samasta alkuperästä lähtöisin olevia saman funktion omaavia geenejä eri lajeissa. Hevosen kromosomeista 53% on sisällöllisesti lähes identtisiä ihmisen kromosomien kanssa, mikä on prosentuaalisesti huomattavasti suurempi kuin esimerkiksi koiralla verrattuna ihmiseen, joka on 29% (Wade ym., 2009). Tämä viittaa vahvaan konservoituun synteniaan, eli samankaltaisuuteen hevosen ja ihmisen genomien välillä. Konservoituun synteniaan viittaavat myös genomien ankkureiden pituus sekä niiden laaja, noin kolmasosan ihmisen genomista kattava peittävyys (Wade ym., 2009). Ankkureiden tehtävänä on muun muassa säädellä transkriptiota muodostamalla kromatiinista kolmiulotteisia silmukkarakenteita. Kyseisessä tutkimuksessa havaittiin myös evolutiivisesti uusi sentromeeri hevosen kromosomissa 11. Sentromeeri on toimiva, mutta siitä puuttuu tyyppillinen sentromeerinen satelliitti-DNA tehden siitä mielenkiintoisen tutkimuskohteen.

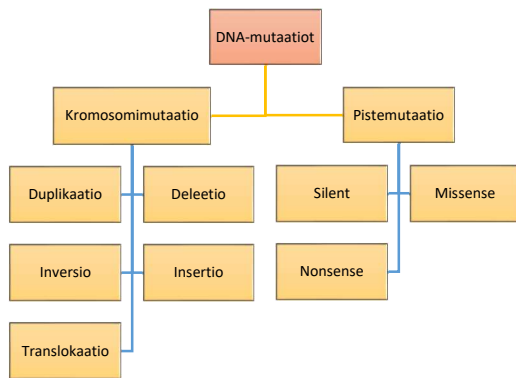
Hevosen domestikaatiosta tiedetään sen sisältäneen suuret laumat tammoja, ja vain vähän oreja (Wade ym., 2009). Eri rotujen välillä on havaittu suurta haplotyyppien samankaltaisuutta, joka vahvistaa käsitystä koko lajin sisäisestä geneettisestä monimuotoisuudesta. (Wade ym., 2009). Rodun sisäiset LD-arvot eli kytkentäepätasapainoarvot ovat vain 50-70kb rotujen välisiä arvoja suurempia, mikä viittaisi siihen, että suuria pullonkaulaefektejä hevosen domestikaatiossa ei ole tapahtunut (Wade ym., 2009). Poikkeuksen tähän tekee täysiverisen LD-arvo, joka oli lähempänä koirarotujen keskimääräistä mitattua arvoa (Wade ym., 2009). Tämän selittävät todella pieni perustajakanta ja jo vuosisadan suljettuna ollut kantakirja (Wade ym., 2009). Pienemmässä

populaatiossa sattuman vaikutus on suuri, ja haitalliset alleelit voivat rikastua todennäköisemmin kuin suuressa populaatiossa (Hamilton, 2021, ss. 83–85).

Hevosrodut voidaan karkeasti jakaa kylmäverisiin, täysiverisiin ja näiden risteytyksiin eli lämminverisiin. Kylmäveriset ovat vanterampia, raskaampitekoisia ja niiden alkuperäinen käyttötarkoitus on ollut työhevosena muun muassa peltotöissä. Täysiveriset ovat kevytrakenteisempia ja nopeampia. Niiden alkuperäinen käyttötarkoitus on ollut nopea kulkuväline pitkien välimatkojen taittamiseen. Lämminveriset ovat eurooppalaista alkuperää. Ne ovat täysiveristen ja kylmäveristen risteytyksiä ja niistä löytyy molempien ominaisuuksia. Lämminverisiä käytetään nykyisellään kilpailuissa sekä harrastehevosina. Kansallisrotumme suomenhevonen kuuluu kylmäverisiin rotuihin, vaikkakin sen jalostuksessa on neljä toisistaan poikkeavaa linjaa. Nämä linjat ovat laadukkaaseen raviin painottava juoksijalinja, lähemmäs eurooppalaista, lämminveristä kilpahevosta jalostava ratsulinja, perinteitä kunnioittava työhevoslinja sekä pienhevoslinja.

Tässä tutkielmassa käsittelem erilaisia hevosten perinnöllisiä sairauksia, joilla on suuri vaikutus joko rodun sisällä tai koko lajin kannalta (Kuva 1). Lisäksi käsittelem jalostuskulttuuria, geneettistä testaamista ja hevosen toimivuutta malliorganismina tiettyjen sairauksien sekä sentromeerien kehittymisen tutkimisessa. Hevosella ja ihmisillä on lukuisia samantyyppisiä sairauksia, joten hevosen periytyvien sairauksien genetiikan tutkiminen voi avata uusia näkökulmia ihmisten vastaavien sairauksien periytyvän ymmärtämiseen (Wade ym., 2009).

MUTAATIOTYYPIT



Kuva 2 Mutaatiotyypit

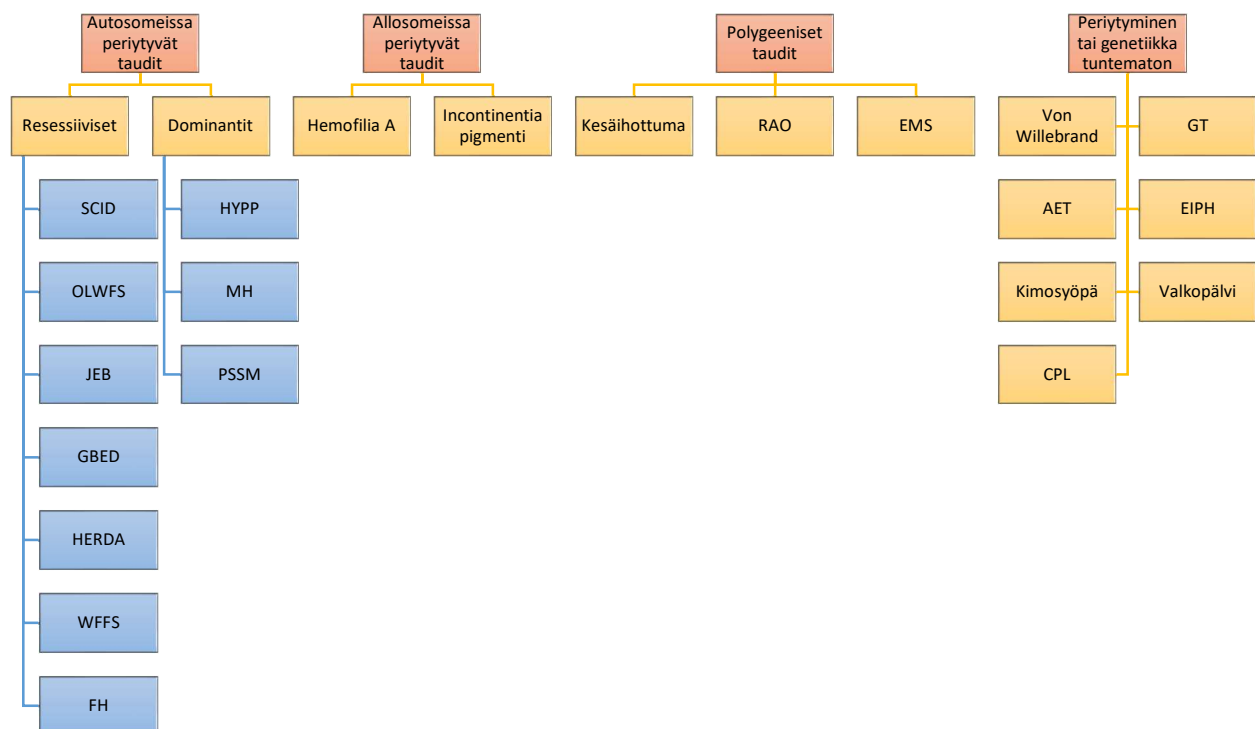
Perinnöllisten sairauksien genetiikan ymmärtäminen edellyttää mutaatiotyypien sekä periytymistavan tuntemista. Perinnölliset sairaudet voidaan jakaa monogeenisiin ja polygeenisiin sairauksiin. Monogeeniset sairaudet ovat yhdessä geenissä sijaitsevan mutaation aiheuttamia, kun taas polygeenisissä sairauksissa sairaus on useamman eri geenimutaation sekä ympäristötekijöiden summa. Erilaiset mutaatiot DNA:ssa voidaan jakaa karkeasti kromosomi- ja pistemutaatioihin sekä näiden eri alatyyppeihin, jotka on esitetty kuvassa 2. Kromosomimutaatioissa on viisi alatyyppeä: duplikaatio, deleetio, inversio, insertio ja translokaatio (Hamilton, 2021, s. 184). Duplikaatio tarkoittaa tietyn mittaisen DNA-pätkän kopion ilmestymistä kromosomiin tai koko kromosomin duplikaatiota, deleetio taas tietyn pätkän poistumista kromosomista tai koko kromosomin poistumista (Hamilton, 2021, s. 184). Inversiossa pätkä kromosomia ”kääntyy nurinpäin” ja translokaatiossa vaihtaa paikkaa kromosomissa (Hamilton, 2021, s. 184). Insertioissa pätkä kromosomia tai koko kromosomi liittyy toiseen kromosomiin. Nämä kaikki johtuvat virheistä solunjakautumisessa.

Pistemutaatiot ovat yksittäisten emästen muutoksia, jotka voivat vaikuttaa yksilön kelpoisuuteen neutraalisti, positiivisesti tai negatiivisesti (Hamilton, 2021, s. 186). Pistemutaatioiden eri tyyppejä ovat missense, nonsense ja silent eli hiljaiset mutaatiot (Hamilton, 2021, s. 183). Hiljaiset mutaatiot tarkoittavat emäksen vaihtumista toiseen, mutta sen aiheuttamatta muutosta aminohappoon ja edelleen valmiin rakenteen toimivuuteen (Hamilton, 2021, s. 183). Nonsense-mutaatiot aiheuttavat stop-kodonin syntymisen geeniin väärään kohtaan. Missense-mutaatiot aiheuttavat kodonin vaihtumisen sellaiseksi, joka koodaa eri aminohappoa (Hamilton, 2021, s. 183). Tämä voi aiheuttaa muun muassa proteiinin laskostumisongelmia, kolmiulotteisen rakenteen muuttumista ja edelleen toimimattomia tuotteita.

Mutaatiot voivat syntyä niin sanottuihin autosomeihin eli ei-sukupuolta määrääviin kromosomeihin tai allosomeihin eli sukupuolen määrääviin kromosomeihin. Riippuen kromosomityypistä, mutaation sijainnista ja eliön sukupuolen määrääntymistavasta tietty sairaus voi olla yleisempi tai ainoastaan esiintyä toisella sukupuolella.

AUTOSOMAALISESTI PERIITYVÄT SAIRAUDET

Autosomaalisesti periytyvät taudit sijaitsevat kromosomeissa, jotka eivät ole yksilön sukupuolta määrääviä sukupuolikromosomeja. Hevosen kromosomeista 31 paria luokitellaan autosomeiksi.



Kuva 1 Sairaudet lajiteltuna periytymistavan mukaisesti

Resessiivisesti periytyvät sairaudet

Resessiivisesti periytyvät sairaudet tarvitsevat yksilössä ilmentyäkseen alleelin molemmilta vanhemmilta (Hamilton, 2021, s. 10). Sairauden alleelia kantavat yksilöt ovat heterotsygootteja, eikä niitä voida erottaa ei-kantajista ilman geneettistä testaamista. Suurin osa seuraavista sairauksista on homotsygoottina letaaleja ennemmin tai myöhemmin.

Severe combined immunodeficiency (SCID)

SCID eli severe combined immunodeficiency on nimensä mukaisesti vakavan immuunipuutostilan aiheuttava sairaus, jota tavataan arabianhevosilla (Finno ym., 2009). Sairauden aiheuttavan alleelin yleisyydeksi yhdysvaltalaisilla arabianhevosilla on arvioitu 8,4% (Finno ym., 2009). Sairaus altistaa bakteeri- virus sekä sieni-infektioille, jotka johtavat lopulta kuolemaan. Pisimmillään sairaat varsat elävät noin puoli vuotta (Finno ym., 2009).

Viiden emäksen deleetiomutaatio DNA-PK-entsyymiä koodaavan geenin alueella kromosomissa 9 aiheuttaa lukukehyksen muutoksen, joka johtaa 967 aminohapon deleetioon proteiinin C-terminuksessa (Finno ym., 2009). DNA-PK on entsyymi, joka vastaa humoraalisessa ja soluvälitteisessä puolustuksessa immunoglobuliinin ja T- solujen antigeenireseptoreja koodaavien V, D ja J-geenipätkien liitoksista toisiinsa ja kaksoisjuosteisen DNA:n rikkeymien korjauksista (Finno ym., 2009). DNA-PK:n katalysoiva alayksikkö puuttuu mutaation takia, ja tämän seurauksena immuunipuolustuksen T- ja B-soluja ei muodostu lainkaan (Finno ym., 2009).

Ileocolonic aganglionosis (overo lethal white foal-syndrooma)

Overo lethal white foal eli OLW-syndrooma on pääasiassa paint-hevosilla esiintyvä sairaus, jonka oireita ovat lähes tai täysin puuttuva pigmentti ja toimimaton suolisto (Finno ym., 2009). Sairaus on vastaava kuin ihmisillä Hirschsprungin tauti (Finno ym., 2009). Sairaot varsat ovat elinkelvottomia suoliston hermoston kehittymättömyyden vuoksi ja elävät yleensä maksimissaan kaksi vuorokautta (Finno ym., 2009). Kehittymätön suolisto aiheuttaa koliikin, joka ei vastaa siihen käytettäviin lääkkeisiin (Finno ym., 2009). Kivuliaan kuoleman vuoksi eutanasia on suositeltavaa heti sairauden toteamisen jälkeen.

OLW aiheutuu mutaatiosta *EDNRB*-geenin keskellä, joka koodaa endoteelireseptori tyyppi B:tä. *EDNRB*-geeni sijaitsee kromosomissa 17 (Finno ym., 2009). Endoteelireseptori tyyppi B:llä on suuri merkitys alkionkehityksessä hermostopienan migraatiossa ja erikoistumisessa muun muassa suoliston hermotuksessa sekä melanosyyttien muodostumisessa. Melanosyytit ovat erikoistuneita soluja, jotka tuottavat melaniinia. Melaniini on pigmentti, jota tavataan ihossa, karvoissa ja silmissä sekä se on edellytys korvan normaalille toiminnalle.

Paint-hevosista 94% heterotsygooteista OLW-kantajista ovat väritykseltään frame tai frame overo, joka tarkoittaa täplikästä väritystä pigmentin puuttuessa osittain kehosta (Finno ym., 2009). Värien

genetiikka on kuitenkin monimutkaista, eikä jokainen fenotyybiltään tällainen hevonen ole OLW-kantaja ja vastaavasti heterotsygooteista löytyy myös yksivärisiä hevosia (Finno ym., 2009).

Junctional epidermolysis bullosa (JEB)

Junctional epidermolysis bullosa on myös ihmisillä tavattu sairausryhmä, jossa ihon kerrokset toisiinsa sitovien kollageenin tai keratiinin muodostumisessa on puutteita. Ihmisillä JEB jaetaan kolmeen tyyppiin: non-Herlitziin, Herlitziin ja JEB:iin mahanportin atresialla eli puuttumisella. Näistä Herlitz-tyyppi on vakavin, ja sitä sairastavat lapset harvoin elävät pitkään. Sairaus on erittäin kivulias, sillä pienikin hankaus tai paine aiheuttaa ihoon rakkuloita. Hevosilla rakkuloivan ihon lisäksi on tyyppillistä kavioaineksen puuttuminen. Sairautta tavataan belgialaisilla työhevosilla sekä american saddlebred-rodulla (Finno ym., 2009). Sairaus on parantumaton, eikä siihen ole toimivaa hoitoa. Eutanasia suoritetaan heti sairauden varmistuttua turhan kärsimyksen välttämiseksi. Hevosien JEB on verrannollinen ihmisten Herlitz-tyyppiin (Spirito ym., 2002).

Hevosilla JEB jaetaan kahteen alatyyppiin riippuen sitä aiheuttavasta geenimutaatiosta. Belgialaisilla työhevosilla JEB aiheutuu insertiosta *LAMC2*-geenissä ja tätä kutsutaan JEB 1-tyypiksi (Finno ym., 2009). Sytosiini-insertio laminiinin $\gamma 2$ -alaysikköä koodaavassa geenissä saa aikaan lukukehyksen muutoksen ja ennenaikaisen stop-kodonin (Finno ym., 2009; Spirito ym., 2002). American saddlebred-rodulla syy on deleetiossa *LAMA3*-geenissä ja sitä nimitetään JEB 2-tyypiksi (Lindgren ym., 2020). *LAMA3* koodaa laminiinin $\alpha 3$ -alaysikköä, ja sairauden aiheuttava deleetio on 6589 emäsparia pitkä yltäen eksonista 24 eksoniin 27 (Lindgren ym., 2020). Molemmat näistä geeneistä ovat mukana aiheuttamassa ihmisen JEB:iä. Belgialaisessa työhevosessa alleelin yleisyys on Pohjois-Amerikassa 14% (Finno ym., 2009). Euroopassa breton, comtois, belgische koudbloed flander ja vlaams paard työhevosroduissa alleelin yleisyys vaihteli 8-27% välillä (Finno ym., 2009). American saddlebred-rodussa alleelin yleisyys on noin 4% (Lieto 2001).

Glykogeneenien haaroittavan entsyymin puutos (GBED)

GBED (*glycogen branching enzyme deficiency*) on american quarter ja paint-roduilla esiintyvä, homotsygoottina letaali sairaus (Pinzon-Arteaga ym., 2020). Sairaus johtuu sytosiini>adeniini nonsense-mutaatiosta *GBE1*-geenin ensimmäisessä eksonissa, joka johtaa toimimattomaan entsyymiin (Finno ym., 2009). *GBE1*-geeni koodaa 1,4-alpha-glucan branching-entsyymiä, joka katalysoi glykogeneenin muodostumisessa haarojen muodostusta (Finno ym., 2009). Haaroittunut

rakenne on tärkeä glykogeenin liukoisuuden kasvattaja ja edelleen solujen osmoottisen paineen alentaja. Ilman entsyymiä lihassolut eivät kykene varastoimaan ja käyttämään glykogeeniä (Finno ym., 2009). Suurin osa homotsygooteista varsoista kuolee jo kohdussa, ja täysiaikaisena syntyvät varsat kärsivät hypoglykeemisistä kohtauksista, jotka johtavat edelleen hengityslamaan ja sydänkohtauksen myötä kuolemaan (Finno ym., 2009). Noin 9% quarter- ja paint-hevosista on arvioitu olevan heterotsygoottisia kantajia, jonka GBE1-aktiivisuus on puolet normaalista (Finno ym., 2009; Pinzon-Arteaga ym., 2020). Ihmisillä GBED:iä vastaava sairaus on Andersenin oireyhtymä.

Hyperelastosis cutis (HERDA)

Hyperelastosis cutis eli HERDA (*hereditary equine regional dermal asthenia*) on pääasiassa quarter-hevosilla esiintyvä sairaus, jonka tyypillisiä oireita ovat ylivenyvä iho sekä ihorikkojen herkkyys (Finno ym., 2009; Lindgren ym., 2020). Sairaus huomataan yleensä kahden ikävuoden tienoilla, kun varsoja aletaan totuttamaan satulaan (Finno ym., 2009). Toistuvat, huonosti paranevat ihorikot ja hematoomat estävät hevosten käyttöä ja heikentävät elämänlaatua (Finno ym., 2009). HERDA:n ajatellaan aiheutuvan ensimmäisessä kromosomissa sijaitsevan cyclophilin B-entsyymiä koodaavan geenin (*PPIB*) guaniini>adeniini missense mutaatiosta (Finno ym., 2009). Mutaatio aiheuttaa virheellisen entsyymien, joka ei kykene laskostamaan tyypin I kollageenia oikein (Finno ym., 2009). Kollageeni on rakenneproteiini, jota esiintyy koko elimistössä nivelissä, luissa, jänteissä ja ihossa. Vastoin odotuksia HERDA-hevosilla ei ole havaittu ruumiinavauksessa poikkeuksia sisäelinten kollageenirakenteissa (Finno ym., 2009).

Warmblood fragile foal-syndrooma (WFFS)

WFFS on suhteellisen vasta havaittu lämminverisillä esiintyvä sairaus, joka on oireiltaan samantyyppinen kuin HERDA, mutta huomattavasti vakavampi. Molemmat näistä vastaavat oirekuvaltaan ihmisten Ehlers-Danlosin syndroomaa. Homotsygotit WFFS-varsat joko abortoituvat tiineyden loppuvaiheessa tai ne menehtyvät ensimmäisten elinpäivien aikana joko luonnollisesti tai eutanasiolla. Sairauden tyypilliset oireet ovat ylivenyvä iho ja distaaliset nivelet sekä ohuesta ihosta johtuvat avoimet haavat (Reiter ym., 2020). Reiterin ja kollegoiden tutkimuksessa kantajien määräksi arvioitiin tutkimusaineiston perusteella hannover-rodussa (n=283) huimat 17% ja kaikissa lämminveriroduissa (n=1610) 11% (Reiter ym., 2020).

WFFS:n aiheuttava mutaatio on paikallistettu *PLODI*-geeniin ja tarkemmin G>A missense-mutaatioon, joka aiheuttaa glysiinin korvautumisen arginiinilla (Reiter ym., 2020). *PLODI*-geeni sijaitsee kromosomissa 2 ja se koodaa erästä lysiinihydroksylaasientsyymiä. Nämä entsyymit katalysoivat kollageenin kaltaisissa polypeptideissä lysiinin hydroksylaatiota. Hydroksyloitu lysiini toimii kiinnitysalustana hiilihydraateille, jotka ovat tärkeässä osassa kollageenin stabiiliisuuden säilyttäjinä.

Perinnöllinen hypoparatyroidismi

Hypoparatyroidismi eli lisäkilpirauhasen vajaatoiminta oireilee kivuliaina lihaskramppeina, liikkahikoiluna ja jäykkyytenä (Rivas ym., 2020). Laboratoriotesteissä voidaan havaita veren kalsiumpitoisuuden olevan alhainen ja fosfaattipitoisuuden päinvastoin koholla. Sairaudesta on olemassa ei-perinnöllinen sekä perinnöllinen (*familial hypoparathyroidism*) muoto.

Ihmisillä sairauden perinnöllinen muoto periytyy usealla eri tavalla riippuen aiheuttavasta mutaatiosta, joita on tunnistettu neljä (Rivas ym., 2020). Näistä kaksi, *GCM2* ja *PTH* on liitetty resessiivisesti periytyvään tyyppiin. *PTH* koodaa parathormonia, joka nostaa veren kalsiumpitoisuutta. *GCM2* koodaa transkriptiotekijää, jonka arvellaan olevan osallinen veren kalsiumpitoisuuden säätelyyn (Rivas ym., 2020). Dominantisti periytyviä tyyppisiä on kaksi, joista ensimmäinen on *CASR*-geenissä olevan mutaation aiheuttama ja toinen *GNAII*:n (Rivas ym., 2020). *CASR*-geenin tuote on kalsiumin pitoisuuden tunnistava reseptori, joka säätelee *PTH*:n tuotantoa. Tämän reseptorin signaloinnissa tärkeää molekyyliä koodaa *GNAII* (Rivas ym. 2020).

Tutkimuksessaan Rivas ja muut eivät kuitenkaan löytäneet yhtäläisyyttä näiden ihmisillä tunnettujen lisäkilpirauhasen vajaatoimintaa aiheuttavien geenimutaatioiden ja tutkittavien varsojen geenien kanssa. Sen sijaan he tunnistivat uuden nonsense-mutaation *RAPGEF5*-geenin eksonissa 26, joka lyhentää proteiinin C-terminusta. *RAPGEF5* sijaitsee hevosen kromosomissa neljä ja koodaa GDP/GTP aktivoituvaa signalointiproteiinia.

RAPGEF5 vaikuttaa Wnt-signalointiin, jolla on tärkeä rooli alkionkehityksessä (Rivas ym. 2020). Rivas tutkimusryhmineen injektoi afrikankynsisammakon (*Xenopus*) alkioihin villityypin *RAPGEF5*-mRNA:ta ja mutatoitunutta mRNA:ta ja vertasi näiden vaikutusta alkionkehitykseen. Mutatoitunut mRNA vaikutti selkeästi vähemmän alkioiden kehitykseen kuin villityypin mRNA, joka tukee hypoteesia toimimattomasta lopputuotteesta.

Dominantisti periytyvät sairaudet

Dominantisti periytyvät taudit tarvitsevat ilmentyäkseen ainoastaan yhden kopion tautia aiheuttavasta alleelistä. Yleisesti ottaen tällaisten tautien välttäminen jalostuksessa on helpompaa, sillä kantajat voidaan erottaa resessiivisiä tauteja helpommin yleensä ilman geneettistä testausta.

Hyperkalemic periodic paralysis (HYPP)

HYPP eli hyperkalemic periodic paralysis on paint-, quarter- ja appaloosaroduissa havaittu sairaus, jossa voimattomuus sekä osittainen paralyysi esiintyvät kohtauksittain. Homotsygooteilla kohtaukset ilmentyvät tiheämmin ja ovat yleensä voimakkaampia. Kohtaukset alkavat yleensä lihasten nykimisellä ja joillakin hevosilla voidaan havaita vilkkuluomen prolapsi (Finno ym., 2009). Kohtauksen edetessä hevoset hikoilevat ja lihasten nykiminen voi edetä krampeiksi (Finno ym., 2009). Lievissä kohtauksissa hevoset kykenevät seisomaan, mutta vakavimmissa ne huojuvat, ”istuvat” tai makoilevat (Finno ym., 2009). Homotsygooteilla varsoilla havaitaan jo muutaman päivän ikäisenä HYPP:in oireita, ja niihin liittyy yleensä respiratorinen stressi sekä ylempien ilmasteiden tukkeutuminen (Finno ym., 2009). Kohtauksen aikana hevoset ovat usein takykardisia ja niiden hengitystaajuus on korkea (Finno ym., 2009). Kuolemaan johtava kohtaus ei ole harvinainen (Cox 1985).

HYPP johtuu sytosiini>guaniini missense-mutaatiosta jänniteherkän natriumionikanavan alpha-alayksikössä, jota koodaa SCN4A-geeni. SCN4A-geeni sijaitsee kromosomissa 11 (University of California Santa Cruz 2008). Mutaatio aiheuttaa fenyyylialaniini>leusiinisubstituution. HYPP-alleelin kantajilla luustolihasolujen kalvopotentialiaali on lähempänä aktivaatorajaa kuin normaalisti, mikä johtaa jatkuvaan lihassolujen depolarisaatioon.

Fenotyybiltään HYPP-alleelin omaavat hevoset ovat yleensä lihaksikkaampia, jonka vuoksi sairauden arvellaan yleistyneen kyseisten rotujen populaatioissa. Quarter-hevosilla alleelin kantajien yleisyydeksi on arvioitu 4% ja Bowling työryhmänsä kanssa kartoitti vuonna 1996 tutkimuksessaan Impressive-oriin alleelin lähteeksi (Finno ym., 2009).

Pahanlaatuinen lämpöhalvaus

Pahanlaatuinen lämpöhalvaus (*malignant hyperthermia*, MH) on sairaus, jossa voimakkaat rauhoittavat, stressi taikka lihasrelaksantit laukaisevat kohtauksen, jota karakterisoivat hallitsematon ruumiinlämmön nousu ja metabolinen asidoosi (Aleman ym., 2004; Finno ym., 2009).

Aleman identifioi työryhmänsä kanssa kahdessa quarter-hevosessa mutaation luustolihas-ryanodiini-reseptoria koodaavan geenin (*RYR1*) eksonissa 46 (Aleman ym., 2004). Ryanodiini-reseptorit ovat lihasten ja hermosolujen kalsiumkanavia. Toistaiseksi on kuitenkin epävarmaa, esiintyykö mutaatio kaikissa kohtauksia saavissa hevosissa. Kohtauksen alettua sitä on vaikea pysäyttää, jonka vuoksi sairaalle hevoselle on suositeltavaa antaa esilääkitys ennen inhalaatioanestesiaa (Finno ym., 2009). Hoitamattomana kohtaus johtaa yleensä sydänkohtaukseen ja kuolemaan (Finno ym., 2009).

Polysakkaridin varastoimisen myopatia (PSSM)

PSSM (*polysaccharide storage myopathy*) on quarter-, paint-, appaloosa-, työhevos- ja lämminveriroduissa esiintyvä sairaus, jossa glykogeenin synteesissä tai käytössä on ongelmia (Finno ym., 2009). Quarter-hevosilla sairaus alkaa oireilemaan tyypillisimmin 5 vuoden iässä, työhevosroduilla noin 8 vuoden iässä ja lämminveriroduissa 8-11 vuoden iässä (Finno ym., 2009; Firshman ym., 2005). Oireet ovat tyypillisesti rabdomyolyysiä eli vakavaa lihassolujen hajoamista vastaavia (Finno ym., 2009; Firshman ym., 2005). Näitä ovat haluttomuus liikkua, lihaskipu, hikoilu, jäykkyys ja heikkous (Finno ym., 2009). Tyypillisesti oireet kohdistuvat voimakkaimmin takajalkoihin (Finno ym., 2009).

Lihاسبiopsioissa PSSM-hevosilla on havaittavissa PAS-värjäyksessä epänormaalia polysakkaridia lihassolujen sisällä (Firshman ym., 2005). PAS-värjäys eli perjodihappo-Schiff-värjäys korostaa histologisessa näytteessä polysakkarideja ja limaa, jolloin näytteestä voidaan arvioida kyseisten aineiden sijaintia sekä määrää. Quarter- ja työhevosilla sairauden on tutkittu johtuvan glykogeenisyntaasia koodaavassa geenissä (*GYS1*) olevasta missense-mutaatiosta, jossa guaniini>adeniinisubstituutio muuttaa arginiinin histidiiniksi kodonissa 309 aiheuttaen joko glykogeenisyntaasin säätelyongelmia tai yliaktiivisuutta (Finno ym., 2009; McCue ym., 2008).

ALLOSOMAALISESTI PERIYTYVÄT SAIRAUDET

Allosomaalisesti periytyvät taudit periytyvät nimensä mukaisesti sukupuolta määrävissä kromosomeissa. Tämän vuoksi niiden esiintyvyys vaihtelee sukupuolten välillä (Hamilton, 2021, ss. 14–15). Hevosen sukupuolikromosomit ovat X ja Y kuten ihmisillä.

Hemofilia A

Hemofilia eli verenvuototauti on klassinen sukupuolikromosomissa periytyvä tauti. Tauti periytyy X-kromosomissa. Orin sukupuolikromosomit ovat XY, joten yksi mutaatioalleeli riittää ilmentämään sairautta. Tamman sukupuolikromosomit ovat XX, jolloin yksi kopio on joko oireeton tai aiheuttaa lievää hemofiliaa ja kaksi kopiota vakavampaa muotoa. Hemofilia A johtuu koagulaatiotekijä VIII:n virheellisyydestä, joka johtaa hyytymisprosessin heikkouteen (Finno ym., 2009). Ihmisillä ja koirilla hemofiliaa on kolmea eri tyyppiä, mutta hevosilla ainoastaan A-tyyppi on kyetty raportoimaan vakuuttavasti (Dahlgren ym., 2021). Hemofilia A:ssa mutaatio on *F8*-geenissä, ja Tennessee walker-rodun yksilöllä tehty tutkimus havaitsi geenin ensimmäisessä intronissa neljän emäksen deleetion ja kaksi SNP:tä (Dahlgren ym., 2021). Jonkin näistä arvellaan estävän mRNA:n silmukoinnin, jonka seurauksena koagulaatiotekijä VIII:tä ei synny (Dahlgren ym., 2021).

Incontinentia pigmenti

Incontinentia pigmenti on pääasiassa ihon mutta myös muiden ektodermiperäisten rakenteiden, kuten silmien ja hampaiden sairaus (Lindgren ym., 2020). IP vaikuttaisi periytyvän X-kromosomissa dominoivasti siten, että koiraspuoleiset mutaation kantajat abortoituvat ja heterotsygootit tammatt selviytyvät (Lindgren ym., 2020). Sukutaulu mistä päätelmä tehtiin, sisälsi 23 hevosta ja se näytti ihmisen IP:n kaltaisen periytymisen lisäksi samantyyppistä sairauden oireilua (Lindgren ym., 2020).

Ihmisillä incontinentia pigmenti on jäljitetty mutaatioon *IKBKB*-geeniin X-kromosomissa. Geeni koodaa NFκB-proteiinin tärkeintä säätelytekijää. Tämän säätelytekijän tehtävä on aktivoida NFκB, joka edelleen aktivoi tumassa muun muassa alkionkehityksen ja immuunipuolustuksen kannalta tärkeitä geenejä (Lindgren ym., 2020). Hevoselta on löydetty nonsense-mutaatio *IKBKB*-geenissä, joka aiheuttaa enneaikaisen stop-kodonin lyhentäen proteiinia noin 85 % (Lindgren ym., 2020). Samainen nonsense-mutaatio on löydetty myös IP:tä sairastavalta ihmiseltä (Lindgren ym., 2020).

POLYGEENISET SAIRAUDET

Polygeeniset sairaudet ovat nimensä mukaisesti useamman geenin ja ympäristötekijöiden säätelemiä tauteja. Niiden tutkiminen on haastavampaa monogeenisiin sairauksiin verrattuna, koska pelkkä yhden mutaation havaitseminen ei riitä vahvistamaan sen osuutta taudin ilmenemiseen. Eri

ympäristötekijöitä, jotka vaikuttavat näiden tautien ilmenemiseen ovat ravinto, fyysinen aktiivisuus ja yksilön kokema stressi. Ne aiheuttavat yksilön genomissa epigeneettisiä muutoksia, jotka voivat hiljentää tai voimistaa tiettyjen geenien luentaa. Näiden ympäristötekijöiden vaikutus monimutkaistaa tutkimista lisää, sillä niiden osuutta taudin puhkeamiseen voi olla vaikeaa määritellä.

Kesäihottuma (IBH)

Kesäihottuma eli IBH (*insect bite hypersensitivity*) on erään polttiaisheimon (*Culicoides spp*) puremista seuraava allerginen reaktio (Lindgren ym., 2020). Akuutti reaktio on immunoglobuliini E-välitteinen (Lindgren ym., 2020). Oireita ovat harjan- ja hännäntyven voimakas kutina, ihon haavaumat ja paksuuntuminen sekä karvojen tippuminen.

Kesäihottuman yleisyydestä ei ole varmuutta, sillä vakiintunutta testausmekanismia ei ole. Mainittakoon, että islanninhevosrodussa on havaittu suurempi määrä kesäihottumaisia, sillä *Culicoides*-suvun polttiaisia ei esiinny Islannissa lainkaan, jonka vuoksi kesäihottumaherkkyteen ei ole kiinnitetty huomiota jalostuksessa. Sairauden potentiaalisia aiheuttajia on löydetty useista geeneistä (Lindgren ym., 2020).



Kuva 3 Kesäihottumainen hevonen, jonka haavat huuhdeltu keittosuolalla. Kuva omasta kansista.

Toistuva ilmatietukos (RAO)

RAO (*recurrent airway obstruction*) on alempien ilmasteiden sairaus, jonka oireita ovat liman kertyminen keuhkoihin ja keuhkoputkiin, yskiminen, lisääntynyt hengitystyö ja ilmasteiden

yliherkkyys ilman partikkeleille (Gerber ym. 2009, Schnider ym. 2017). Sairaus on ympäristötekijöiden, kuten homeisen heinän ja pölyn, sekä perimän lopputulos, jonka vakavuus vaihtelee. Perimän merkitystä sairauden taustalla on tutkittu, ja yksi kandidaattigeeneistä on kromosomi 13:ssa sijaitseva *TXNDC11*-geeni. Sen tarkka merkitys on tuntematon, mutta sen arvellaan osallistuvan hengityksen kannalta tärkeiden multiproteiinikompleksien DUOX1:n ja DUOX2:n laskostumisprosessiin (Schnider ym., 2017).

Hevosien metabolinen oireyhtymä (EMS)

Ihmisen metaboliseen oireyhtymään rinnastettava hevosen metaboliaoireyhtymä (*equine metabolic syndrome*, EMS) on sairaus, jossa veren sokeripitoisuus ei pysy riittävän tasaisena.

Sokeripitoisuuden heilahtelu johtaa erilaisiin komplikaatioihin, kuten kaviokuumeeseen. Sairautta tavataan lähinnä tietyillä poneilla ja kylmäverisillä. Tyypillinen EMS:ään sairastuva hevonen on ylipainoinen rasvan jakautuessa erityisesti niskaan ja hännäntyveen, tehokas rehunkäyttäjä sekä usein vähällä liikunnalla. Sokerirasituskokeessa voidaan havaita kohonnut paastosokeri tai insuliinin vähäinen määrä. Verenpaine voi olla koholla ja veren triglyseridien määrä poiketa optimista. Tarkkoja mekanismeja sairauden taustalla ei tiedetä, mutta sairauteen yhdistettyjen ominaisuuksien heritabiliteettia on tutkittu eri poniroduilla ja havaittu niiden olevan jokseenkin perinnöllisiä (Norton ym., 2019). Nortonin työryhmän tekemässä tutkimuksessa welsh- ja morganponeista lasketut SNP-heritabiliteetti-arvot olivat merkittäviä kahdeksalla yhdeksästä biokemiallisesta ominaisuudesta.

SAIRAUDET, JOIDEN PERIYTYMINEN JA/TAI GENETIIKKA OSITTAIN TUNTEMATON

Von Willebrandin tauti

Ihmisilläkin tavattu von Willebrandin tauti on verihiiutaleisiin ja edelleen hyytymiseen vaikuttava sairaus. Pienikin trauma voi oireilla nenäverenvuotona ja epätyypillisenä verenvuotona (Dahlgren ym., 2021). Von Willebrand-tekijänä tunnettu proteiini vWF on veriplasman glykoproteiini, joka sitoutuu inaktiiviseen FVIII-hyytymistekijään, jotta sitä ei hajoteta aktivoituneen C-proteiinin toimesta (Dahlgren ym., 2021). Hyytymisprosessissa vWF sitoutuu rikkoutuneesta verisuonesta paljastuneeseen kollageeniin, jonka jälkeen se kykenee sitoutumaan verihiiutaleisiin ohjaten niitä

vuotopaikalle (Dahlgren ym., 2021). Tämä glykoproteiinien välinen sidos ei kuitenkaan ole riittävä ankkuroimaan verihiutaleita paikalleen, jonka vuoksi vWF sitoutuu lujemmin integriini $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ (Dahlgren ym., 2021).

Von Willebrandin tauti on jaettu kolmeen eri tyyppiin. VWD1:ssä von Willebrand-tekijää ei ole lainkaan. VWD2:ssa, joka jaetaan neljään eri alaryhmään, von Willebrand-tekijää on riittävästi mutta se ei toimi oikein. VWD3:ssa proteiinia on jonkin verran, mutta ei riittävästi. Von Willebrandin taudin perinnöllisyyttä tai sitä aiheuttavaa geenimutaatiota ei ole tunnistettu hevosella (Dahlgren ym., 2021). Ihmisellä sairauden aiheuttavia mutaatioita on löydetty 750 ja koirilla neljä. Von Willebrandin perinnöllisyys ihmisellä vaihtelee tyyppin mukaan.

Glanzmannin thrombasthenia (GT)

Glanzmannin thrombasthenia eli GT on harvinainen verihiutaleisiin vaikuttava sairaus, jonka oireita ovat nenäverenvuoto ja pidentynyt vuotoaika. Sairaus johtuu mutaatioista integriini $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$:n kahta alayksikköä koodaavissa geneeissä, jotka johtavat joko integriinin määrän vähyyteen tai toimimattomaan integriiniin. Integriini $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ on verihiutaleiden kalvojen pintaproteiini, joka osallistuu hyytymisprosessiin sitomalla fibrinogeeniä. Hevosilla on löydetty kaksi eri mutaatiota ITGA2B-geenissä, jotka aiheuttavat GT:tä. Ensimmäinen näistä on missense-mutaatio geenin toisessa eksonissa, joka muuttaa arginiinin proliiniksi. Tämä on löydetty oldenburg- sekä täysveriyksilöiltä. Toinen mutaatio on kymmenen emäksen deleetio eksonin 11 ja intronin 11 rajamailla. Tämän epäillään johtavan puutteelliseen silmukointiin, jonka seurauksena mRNA tuhoutuu solulimassa (Sanz ym. 2011). Sairauden periytymistavaksi on epäilty resessiivistä, joka on sama kuin ihmisillä.

Epätyypillinen hevosen thrombasthenia (AET)

Hevosen epätyypillisessä thrombastheniassa eli AET:ssa (*atypical equine thrombasthenia*) thrombiinin normaalisti aktivoimat verihiutaleet eivät aktivoitu tai sido fibrinogeeniä tehokkaasti. Ne reagoivat kuitenkin Glanzmannin thrombastheniasta poiketen muihin signaaleihin, kuten ADP:hen (Dahlgren ym., 2021).

AET:n perinnöllisyys ja genetiikka on toistaiseksi tuntematonta, mutta ensimmäisen AET-diagnosoidun tamman jälkeläisillä havaittiin epäselvyyksiä veren hyytymistesteissä, joka viittaisi sairauden olevan ainakin osittain perinnöllinen (Dahlgren ym., 2021).

Exercise-induced pulmonary haemorrhage (EIPH)

EIPH on yleisnimitys rankan rasituksen aikana alkavalle verenvuodolle keuhkoissa (Dahlgren ym., 2021). Tutkimuksissa on havaittu verihiutaleiden heikentynyttä reagointia ADP-stimulointiin täysiverisillä ja amerikkalaisilla lämminverisillä, joka johtaa hyytymisen heikkouteen (Dahlgren ym., 2021). Sairauden esiintyvyys on kartoitettu tutkimuksissa 44 % ja 87 % väliin riippuen rodusta. EIPH:n ajatellaan olevan perinnöllinen sairaus, joskin sen tarkka mekanismi ja perinnöllisyys ovat edelleen tutkimatta (Dahlgren ym., 2021).

Kimosyöpä

Ihokasvaimet hevosilla ovat yleensä mustia paukamia karvattomilla alueilla, kuten hännän alla. Vaikkakin ne ovat yleensä harmittomia, ajan myötä niistä kehittyy useasti pahanlaatuisia tuumoreita eli kasvaimia. Ne ovat yleisempiä kimoilla hevosilla, joista jopa 80 %:lla kehittyy melanoomia 15 ikävuoteen mennessä (Lindgren ym., 2020). Mainittakoon kimoväriytyksestä, että varsat ovat syntyessään mustia ja kimoutuvat ajan kuluessa noin viidessä vuodessa.

Kimo värytyks on yhdistetty 4.6 emäsparin duplikaatioon *STXI7*-geenissä. Syntaksi-proteiinit osallistuvat eksosytoosiin. Looginen päätelmä on, että duplikaatio *STXI7*-geenin alueella sisältää syyn melanoomien yleisyydelle kimoissa värissä. Duplikaation ajateltiin osallistuvan melanosyyttien proliferaatioon lisäämällä *STXI7*- ja/tai *NR4A3*-geenien transkriptiota (Lindgren ym., 2020). Aggressiivisissa melanoomissa on havaittu suurempi määrä *STXI7*-geenin duplikaatiota. Tarkempi mekaniikka *STXI7*-geenin ja melanoomien taustalla on vielä epäselvä. Lipizzanhevosilla tehty tutkimus löysi näistä hevosista ECA14:sta homotsygoottisen alueen, jonka sisältämät geenit on yhdistetty ihmisillä tuumorin metastaasiherkkyyteen sekä melanoomasta selviämisprosenttiin (Lindgren ym., 2020).

Valkopälvi

Vitiligo eli valkopälvi on sairaus, jossa melanosyyttien tuhoutumisen vuoksi ihoon syntyy depigmentoituja laikkuja, joissa karva on valkoista. Hevosilla valkopälviä esiintyy enemmän kimoilla kuin muilla väreillä, ja arabialaisilla hevosilla tavataan ”arabian fading syndrome”-sairautta. Valkopälvissä ei ole depigmentaation lisäksi muita oireita, mutta se on yhdistetty melanoomaherkkyteen kimon väriytyksen tavoin.

Krooninen etenevä lymfedeema (CPL)

CPL (*chronic progressive lymphedema*) on nimensä mukaisesti progressiivisesti etenevä imusolmukkeiden sairaus (Lindgren ym., 2020). Oireita ovat nuorella iällä alkava jalkojen paheneva turvotus ja ihon paksuuntuminen sekä rakkuloiden ja ihopoimujen kehittyminen (Lindgren ym., 2020). Ihomuutokset ovat vakavia ja aiheuttavat sekundäärisiä, toistuvia tulehduksia (Lindgren ym., 2020). Lopputuloksena on usein turhan kärsimyksen välttämiseksi eutanasia (Lindgren ym., 2020).

CPL on työhevossa esiintyvä sairaus ja sen yleisyydeksi on arvioitu hurjat 96 % tietyissä Belgialaisissa ja Saksalaisissa roduissa (Lindgren ym., 2020). CPL:n geneettinen tausta ja perinnöllisyys on toistaiseksi vielä tuntematon. Ihmisten vastaavia oireita aiheuttavien sairauksien geenimutaatiota ei ole löydetty CPL-hevosilta (Lindgren ym., 2020). Näitä mutaatioita ovat muun muassa *FOXC2* ja *ATP2A2* (Lindgren ym., 2020). Myöhemmin tehdyt tutkimukset belgialaisilla työhevosilla sekä friisiläisillä osoittivat sairauden olevan mahdollisesti inflammatorinen autoimmuunisairaus (Lindgren ym., 2020).

TAVOITTEENA TERVE HEVONEN

Hevosen jalostus on painottunut kautta aikain maksimaalisen suorituskyvyn tavoitteluun eri ominaisuuksissa. Tämä on johtanut erityyppisten rotujen syntymiseen, kuten nopeaan, kestävään ja kevytrakenteiseen täysiveriseen sekä vahvaan kylmäveriseen. Nykyisillään jalostuksessa tavoitellaan yhä useammin hyvän käyttöhevosen lisäksi erilaisissa kilpailuissa menestymiseen tarvittavia ominaisuuksia. Joissakin roduissa jalostusta harrastetaan myös värien perusteella. Helpohkon kuljetuksen ja edistyneen eläinlääketieteen avulla suorituskykyisimpiä oreja voidaan käyttää entistä laajemmalla alueella ja yhä useammalle tammalle. Samojen orien käyttö aiheuttaa geneettistä pullonkaulaefektiä johtaen geneettiseen ajautumiseen (Hamilton, 2021, ss. 78–79). Tämä tuo mukanaan myös ongelmia, kuten perinnöllisten sairauksien yleistymistä ja geneettisen monimuotoisuuden vähenemistä, mikäli orin valinnassa ei käytetä geenitestausta ja ajatella yleisemmällä tasolla lajin ja rodun monimuotoisuuden säilymistä. Pariutuminen geneettisesti samankaltaisten yksilöiden kesken aiheuttaa haitallisia seurauksia niin itse jälkeläiseen, kuin edelleen lajin geenipooliin vähentäen heterotsygotiaa (Hamilton, 2021, ss. 38–39). Tämän tiedostaminen asettaa vastuuta hevoskasvattajille. Sen sijaan, että jokaisen astutuksen orina

käytetään kullakin hetkellä kilpailuissa parhaiten menestyvää oria, tulisi kasvattajien kiinnittää enemmän huomiota oriin valintaan geneettistä monipuolisuutta ajatellen. Nykypäivänä tämä on helppoa, sillä eri organisaatiot tarjoavat sukusiitosastetta laskevia palveluita sekä geenitestausta on mahdollista. Hevosien geenitestausta voidaan suorittaa veri- tai jouhinäytteestä. Geenitestit ovat lähtökohtaisesti suhteellisen edullisia niiden tuomaan hyötyyn verraten. Euroopassa geenitestejä suorittavat muun muassa Laboklin Saksassa, Van Haeringen Laboratory Hollannissa ja Genomia Tšekissä.

Eläinsuojelullisesta näkökulmasta geenitestien tulisi olla pakollisia laissa tietyiltä sairauksilta, jotka vaikuttavat merkittävästi yksilön elinkelpoisuuteen ja elämän laatuun. 2010-luvulla paljon otsikoissa olleet lyhytkuonoiset koirat ja niiden jalostamisen kieltäminen herättää kysymyksen, milloin tiettyjen hevosrotujen jalostuksessa voidaan ajatella olevan samassa pisteessä. Esimerkiksi arabialaisen hevosen koveraa päätä pidetään rodussa arvostettavana ominaisuutena, mutta liiallisuuteen vietyinä se aiheuttaa hengitysongelmia. Quarter-hevosissa arvostettu ominaisuus on lihaksikkuus, jota tavataan erityisesti HYPP:iä sairastavilla hevosilla. American Quarter Horse Association AQHA ilmoitti vuodesta 2007 eteenpäin hylkäävänsä homotsygootit HYPP-alleelin kantajat rekisteristään (Finno ym., 2009). Vuodesta 2020 eteenpäin AQHA on hylännyt myös homotsygootit GBED, HERDA ja MH-yksilöt (Campbell & McNamee, 2021). Euroopassa Hollantilainen KWPN-rodun kantakirja sekä hannover-rodun kantakirja edellyttävät kantakirjaoreilta WFFS-testausta (Campbell & McNamee, 2021). Heterotsygoottien WFFS-orientin käyttö jalostukseen ei kuitenkaan ole kiellettyä.

Geenitestausten puolesta puhuu myös raha, sillä monet näistä sairauksista aiheuttavat joko ennen aikaisen kuoleman tai heikon suorituskyvyn kilpailuissa tai käyttöä ajatellen. Esimerkiksi täysiverikasvatuksen vaikutus on pelkästään Yhdysvalloissa 6 miljardia Yhdysvaltojen dollaria (Rivas ym., 2020). Kasvattajan näkökulmasta nämä yksilöt ovat sijoitettua rahaa ilman minkäänlaista tuottoa. Lisäksi hevosen tiineysajan ollessa lähes vuoden mittainen ja tiinehtymiskertojen määrän ollessa rajallinen, on jokainen täysiaikainen sairas varsa kallis ja turha investointi.

Nykyisellään geneettisen testauksen lisäksi geenien muokkaaminen ja sen mukanaan tuomat eettiset kysymykset nostavat päätään hevosjalostuksessa. Näitä kysymyksiä ovat muun muassa terapeuttisen geenien muokkaamisen salliminen, geenien muokkaus paremman performanssin tai tietyn ominaisuuden, kuten vaikkapa sukupuolen vuoksi. Federation Equestre Internationale (FEI), joka vastaa muun muassa kansainvälisistä hevoskilpailuista sekä ratsastuksen olympialaisista on kieltänyt säännöissään geenimuunneltujen yksilöiden käyttämisen, mutta sallii geneettisen

testaamisen. Tämä on toisaalta hyvä päätös, mutta kolikon kääntöpuolena huippuoriiden käyttöä jalostukseen jatketaan edelleen, eikä niiden mahdollisia sairauksia tuottavia alleeleja voida korjata. Mikäli terapeuttinen geenien muokkaaminen sallittaisiin, olisi siihen kuitenkin asetettava tarkat rajat, joiden vetäminen on kuitenkin erittäin haastavaa.

JOHTOPÄÄTÖKSET

Johtopäätöksenä voidaan todeta hevosella olevan edelleen lukuisia sairauksia, joiden genetiikka ja periytyminen on toistaiseksi tuntematonta ja kaipaa tutkimusta. Vastapainoksi joistakin sairauksista ja niiden suhteesta ihmiseen tiedetään paljon. Esimerkiksi incontinentia pigmenti-sairauden aiheuttava geenimutaatio on ihmisellä ja hevosella sama, jonka vuoksi hevosta voitaisiin käyttää malliorganismina sairautta tutkiessa (Lindgren ym., 2020). Lisäksi perinnöllisen lisäkilpirauhasen vajaatoiminnan syyksi hevosella on löydetty mutaatio, jota ei toistaiseksi ole ihmisellä tunnistettu (Rivas ym., 2020). Hevosen genomista on tunnistettu yli 90 tekijää, joita voidaan käyttää mallina ihmisen tutkimiseen (Wade ym., 2009). Aihe kaipaa siis selkeästi lisää tutkimusta.

Malliorganismina sairauksien tutkimisen lisäksi hevosta voitaisiin käyttää sentromeerien tutkimiseen. Hevosen genomien sekvensoinnissa havaittiin kromosomissa 11 evoluutiivisesti uusi sentromeeri, josta puuttui sentromeerinen satelliitti-DNA (Wade ym., 2009). Tämä tarkoittaisi sentromeerin funktion ilmaantumista ennen satelliitti-DNA-jaksojen muodostumista (Wade ym., 2009). Hevosen genomi on tämän perusteella oiva kandidaatti sentromeerien muodostumisen tutkimiseen.

Sentromeerien muodostumisen lisäksi hevosta voitaisiin käyttää mallina terapeuttiseen geenien muokkaukseen. (Pinzon-Arteaga ym., 2020) työryhmänsä kanssa korjasi vuonna 2020 käyttäen CRISPR-Cas9-tekniikkaa GBED-heterotsygootin orin primaarisia fibroblasteja. Kokeen onnistumisprosentti oli heikohko, noin 20 %, mutta kyseessä oli ensimmäinen raportoitu terapeuttinen geneettinen modifiointi hevosella (Pinzon-Arteaga ym., 2020). Voidaankin todeta, että hevosen genomissa on runsaasti potentiaalia tutkimuksiin, jotka mahdollisesti hyödyttävät myös ihmisen genetiikan tutkimusta.

KIRJALLISUUSLUETTELO

- Aleman, M., Riehl, J., Aldridge, B. M., Lecouteur, R. A., Stott, J. L., & Pessah, I. N. (2004). Association of a mutation in the ryanodine receptor 1 gene with equine malignant hyperthermia. *Muscle and Nerve*, 30(3), 356–365. <https://doi.org/10.1002/mus.20084>
- Campbell, M. L. H., & McNamee, M. J. (2021). Ethics, Genetic Technologies and Equine Sports: The Prospect of Regulation of a Modified Therapeutic Use Exemption Policy. *Sport, Ethics and Philosophy*, 15(2), 227–250. <https://doi.org/10.1080/17511321.2020.1737204>
- Dahlgren, A. R., Tablin, F., & Finno, C. J. (2021). Genetics of equine bleeding disorders. Teoksessa *Equine Veterinary Journal* (Vsk. 53, Numero 1, ss. 30–37). Equine Veterinary Journal Ltd. <https://doi.org/10.1111/evj.13290>
- Finno, C. J., Spier, S. J., & Valberg, S. J. (2009). Equine diseases caused by known genetic mutations. Teoksessa *Veterinary Journal* (Vsk. 179, Numero 3, ss. 336–347). <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2008.03.016>
- Firshman, A. M., Baird, J. D., & Valberg, S. J. (2005). Prevalences and clinical signs of polysaccharide storage myopathy and shivers in Belgian Draft Horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 227(12), 1958–1964. <https://doi.org/10.2460/javma.2005.227.1958>
- Hamilton, M. B. (2021). *Population genetics* (Second edition). Wiley-Blackwell.
- Lindgren, G., Naboulsi, R., Frey, R., & Solé, M. (2020). Genetics of Skin Disease in Horses. *Veterinary Clinics of North America - Equine Practice*, 36(2), 323–339. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2020.03.010>
- McCue, M. E., Valberg, S. J., Miller, M. B., Wade, C., DiMauro, S., Akman, H. O., & Mickelson, J. R. (2008). Glycogen synthase (GYS1) mutation causes a novel skeletal muscle glycogenosis. *Genomics*, 91(5), 458–466. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2008.01.011>
- Norton, E. M., Schultz, N. E., Rendahl, A. K., McFarlane, D., Geor, R. J., Mickelson, J. R., & McCue, M. E. (2019). Heritability of metabolic traits associated with equine metabolic syndrome in Welsh ponies and Morgan horses. *Equine Veterinary Journal*, 51(4), 475–480. <https://doi.org/10.1111/evj.13053>
- Pinzon-Arteaga, C., Snyder, M. D., Lazzarotto, C. R., Moreno, N. F., Juras, R., Raudsepp, T., Golding, M. C., Varner, D. D., & Long, C. R. (2020). Efficient correction of a deleterious point mutation in primary horse fibroblasts with CRISPR-Cas9. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62723-3>
- Reiter, S., Wallner, B., Brem, G., Haring, E., Hoelzle, L., Stefaniuk-Szmukier, M., Długosz, B., Piórkowska, K., Ropka-Molik, K., Malvick, J., Penedo, M. C. T., & Bellone, R. R. (2020). Distribution of the warmblood fragile foal syndrome type 1 mutation (Plod1 c.2032g>a) in different horse breeds from europe and the United States. *Genes*, 11(12), 1–11. <https://doi.org/10.3390/genes11121518>
- Rivas, V. N., Gary Magdesian, K., Fagan, S., Slovis, N. M., Luethy, D., Javsicas, L. H., Caserto, B. G., Miller, A. D., Dahlgren, A. R., Peterson, J., Hales, E. N., Peng, S., Watson, K. D., Khokha, M. K., & Finno, C. J. (2020). A nonsense variant in rap guanine nucleotide exchange factor 5 (RAPGEF5) is associated with equine familial isolated hypoparathyroidism in thoroughbred foals. *PLoS Genetics*, 16(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009028>

- Schnider, D., Rieder, S., Leeb, T., Gerber, V., & Neuditschko, M. (2017). A genome-wide association study for equine recurrent airway obstruction in European Warmblood horses reveals a suggestive new quantitative trait locus on chromosome 13. *Animal Genetics*, *48*(6), 691–693.
<https://doi.org/10.1111/age.12583>
- Spirito, F., Charlesworth, A., Linder, K., Ortonne, J.-P., Baird, J., & Meneguzzi, G. (2002). Animal models for skin blistering conditions: Absence of laminin 5 causes hereditary junctional mechanobullous disease in the Belgian horse. *Journal of Investigative Dermatology*, *119*(3), 684–691.
<https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2002.01852.x>
- Wade, C. M., Giulotto, E., Sigurdsson, S., Zoli, M., Gnerre, S., Imsland, F., Lear, T. L., Adelson, D. L., Bailey, E., Bellone, R. R., Lander, E. S., & Lindblad-Toh, K. (2009). Genome sequence, comparative analysis, and population genetics of the domestic horse. *Science*, *326*(5954), 865–867.
<https://doi.org/10.1126/science.1178158>