



HELSINGIN YLIOPISTO

Koirien perinnölliset lihasdystrofiat – esimerkkinä schapendoes

Helsingin yliopisto
Eläinlääketieteellinen tiedekunta
Eläinlääketieteelliset biotieteet
Genetiikka
Eläinlääketieteen lisensiaatintutkielma

Laatija:
Ida-Lotta Jakonen

Ohjaaja:
Dosentti, ELT Maria Kaukonen

4.3.2025
Helsinki

Tiedekunta: Eläinlääketieteellinen tiedekunta

Koulutusohjelma: Eläinlääketieteen lisensiaatin koulutusohjelma

Opintosuunta: Eläinlääketieteelliset biotieteet, Genetiikka

Tekijä: Ida-Lotta Jakonen

Työn nimi: Koirien perinnölliset lihasdystrofiat – esimerkkinä schapendoes

Työn laji: Lisensiaatintutkielma

Kuukausi ja vuosi: maaliskuu 2025

Sivumäärä: 35

Avainsanat: schapendoes, lihasdystrofia, muscular dystrophy

Ohjaaja tai ohjaajat: Dosentti, ELT Maria Kaukonen

Säilytyspaikka: Helda – Helsingin yliopiston digitaalinen arkisto

Tiivistelmä:

Tämä kirjallisuuskatsaus käsittelee tunnettuja lihasdystrofioita ihmisillä ja koirilla painottuen niiden geneettiseen taustaan. Lisäksi kirjallisuuskatsauksessa perehdytään geneettisen tutkimuksen tekoon ja käsitellään schapendoes-rodun lihasdystrofiatutkimusta.

Schapendoeseilla on tavattu vuosien ajan kohonneita lihas- ja maksa-arvoja verinäytteissä. Samanaikaisesti kohonneet kreatiini-kinasiini- (CK), aspartaatti-aminotransferaasi- (ASAT) ja alaniini-aminotransferaasi- (ALAT) pitoisuudet viittaavat lihasvaurioon. Isolla osalla näistä koirista tavataan iän myötä pahenevia oireita, joita ovat lihasheikkous, -kato ja -jäykkyys, alentunut lämmön- ja rasituksensietokyky, laihtuminen, krooniset suolisto-oireet, ruokahaluttomuus, väsymys ja takaraajojen särinä. Helsingin yliopiston koiragenetiikantutkimusryhmä on tutkinut schapendoesien lihassairautta vuodesta 2018 alkaen. Tutkimus on yhä kesken.

Useimpia neuromuskulaarisairauksia ei ole mahdollista erottaa toisistaan eläimen ulkoisen arvon perusteella, vaan pitää huomioida potilaan historia sekä esitiedot ja yhdistää ne tarkempiin kliinisiin tutkimuksiin sekä niistä saatuihin tuloksiin. Kliinisiä tutkimuksia voivat olla esimerkiksi laboratoriokokeet, kuten seerumin CK-, ASAT- ja ALAT-arvojen määrittäminen, lihasten kuvantaminen muun muassa magneettitutkimuksella tai ultraäänilaitteella, elektrodiagnostiset tutkimukset, lihasbiopsian histologinen tutkimus sekä geneettiset analyysit. Usein lihasdystrofian diagnosointi vaatii lihasbiopsian tutkimisen histopatologisesti, ja tarkemman lihasdystrofiatyypin määrittäminen edelleen vaatii esimerkiksi tietyn lihasproteiinin vasta-ainevärväyksiä tai muita sairaustyypille spesifisten muutosten osoittamisia.

Seerumin CK-, ASAT- ja ALAT-pitoisuudet nousevat lihasdystrofioissa, koska niitä on merkittäviä pitoisuuksia lihassoluissa ja lihassolujen hajotessa entsyymit vapautuvat verenkiertoon.

Koirilla ja ihmisillä tunnetaan useita perinnöllisiä lihasdystrofioita, jotka ovat oireiltaan ja periytyvyydeltään samankaltaisia lajista riippumatta. Yleisimpiä lihasdystrofioita molemmilla lajeilla ovat Duchennen ja Beckerin lihasdystrofiat sekä limb-girdle lihasdystrofia. Lisäksi ihmisten yksi yleisimpiä lihasdystrofioita on facioscapulohumeraalinen lihasdystrofia. Lihasdystrofioiden lisäksi molemmilla lajeilla tunnetaan myotonioita.

Tunnetut lihasdystrofiat periytyvät sairaudesta riippuen autosomissa tai X-kromosomissa. Tunnetaan sekä resessiivisesti että dominantisti periytyviä lihasdystrofioita. Lihasdystrofioiden taustalla olevat geenimuutokset vaikuttavat yleensä johonkin lihassoluissa ilmennettävään proteiiniin. Mutaation seurauksena proteiinin rakenne tai määrä muuttuu. Schapendoesien lihasdystrofian periytymismalli on autosomaalinen resessiivinen ja sairautta aiheuttava geenivirhe on paikannettu tietylle kromosomialueelle. Toivottavasti lähiaikoina tutkimukset etenevät hyvällä menestyksellä ja sairautta

aiheuttava geenivirhe löytyy. Tämä mahdollistaisi geenitestin kehittämisen jalostuksen ja diagnostiikan avuksi.

Sisällysluettelo

1	JOHDANTO	1
2	KIRJALLISUUSKATSAUS	2
2.1	Perinnölliset sairaudet koirilla	2
2.2	Perinnölliset lihasdystrofiat ihmisillä	3
2.2.1	Facioskapulohumeraalinen lihasdystrofia	4
2.2.2	Duchennen lihasdystrofia	5
2.2.3	Beckerin lihasdystrofia	6
2.2.4	Limb-girdle lihasdystrofia	7
2.2.5	Tibiaalinen lihasdystrofia	10
2.2.6	Kongenitaaliset lihasdystrofiat	11
2.2.7	Dystrofia myotonica	12
2.2.8	Muita lihasdystrofoita	12
2.3	Perinnölliset lihasdystrofiat koirilla	13
2.3.1	Duchennen ja Beckerin lihasdystrofiat	13
2.3.2	Limb-girdle lihasdystrofia koirilla	15
2.3.3	Kongenitaaliset lihasdystrofiat	16
2.3.4	Myotonia congenita	19
2.4	Lihasdystrofioiden diagnosointi	19
2.4.1	Kreatiinikinaasi, CK	21
2.4.2	Aspartaattiaminotransferaasi, ASAT	22
2.4.3	Alaniiniaminotransferaasi, ALAT	23
2.4.4	Laktaattidehydrogenaasi, LD	24
2.4.5	Lihassähkökäyrä (EMG)	25
2.4.6	Geenitestit	26
2.5	Perinnöllisten sairauksien geneettisen tutkimuksen selostus pääpiirteittäin	28
2.6	Perinnöllinen lihasdystrofia schapendoesella	32
3	POHDINTA	34
	Lähteet	36

1 JOHDANTO

Schapendoeseilla, hollantilaisilla keskikokoisilla paimenkoirilla, ympäri maailman on tavattu jo vuosien ajan kohonneita lihasarvoja: koiranomistajat ovat raportoineet löydöksistä Facebook-ryhmissä (www.facebook.com) ja eläinlääkärit muun muassa omalla kansainvälisellä foorumillaan VIN:ssä (*Veterinary Information Network*, www.VIN.com). Tyypillisimmin havaitaan veren kreatiinikinaasin (CK), aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) ja alaniiniaminotransferaasin (ALAT) aktiivisuuksien olevan koholla. CK:n, ASAT:n ja ALAT:n pitoisuuksien samanaikainen nousu verinäytteessä viittaa lihasvaurioon, sillä entsyymejä tuotetaan ja käytetään lihassoluissa, ja hajoavat lihassolut vapauttavat niitä kohonneina pitoisuuksina vereen.

Osa koirista, joiden seerumissa CK, ASAT ja ALAT ovat kohonneet, on omistajien mukaan kliinisesti oireettomia, mutta suurimmalla osalla on yksi tai useampia seuraavista oireista: lihasheikkous, -kato ja -jäykkyys, alentunut lämmön- ja rasituksensietokyky, laihtuminen, krooniset suolisto-oireet, ruokahaluttomuus, väsymys ja takaraajojen tärinä. Oireet pahenevat usein iän myötä ja johtavat heikon yleisvoinnin vuoksi pahimmillaan jo nuoren koiran eutanasiaan (Sipilä 2024). Sairauteen ei ole saatavilla parantavaa hoitoa ja vaste oireenmukaisellekin lääkkeelliselle hoidolle (esimerkiksi tulehduskipulääkkeet lihaskipuihin) on usealla koiralla riittämätön.

Sairauden kliinistä kuvaa, histopatologisia löydöksiä ja geneettistä taustaa on tutkittu vuodesta 2018 Helsingin yliopistossa. Schapendoesien lihasdystrofiasta on toistaiseksi saatavilla hyvin vähän tutkittua tietoa, sillä tutkimusprojekti on vielä keskeneräinen ja valtaosa tuloksista julkaisemattomia. Koska tietoa nimenomaan schapendoeseilla tavattavasta lihasdystrofiasta on vielä vähän, perehdyn tässä liseniaatintutkielmassani yleisesti niin ihmisillä kuin koirillakin tunnettuihin lihasdystrofioihin ja niiden geneettiseen taustaan. Lisäksi käsittelen lihasdystrofioiden diagnosointia ja lyhyesti geneettisen tutkimuksen tekoa sekä schapendoes-projektin nykytilannetta ja alustavia tuloksia. Tutkielman tavoitteena on selvittää, minkälaisia lihasdystrofioita koirilla ja ihmisillä on kirjallisuudessa kuvattu ja minkälainen niiden geneettinen tausta on. Tutkielman muoto on kirjallisuuskatsaus.

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Perinnölliset sairaudet koirilla

Koirilla, kuten ihmisilläkin, tunnetaan lukuisia perinnöllisiä sairauksia. Perinnöllisellä sairaudella tarkoitetaan sellaista sairautta, joka aiheutuu yksinomaan tai suurelta osin kyseiselle sairaudelle altistavasta yhdestä tai useammasta geenivirheestä. Perinnölliset sairaudet esiintyvät suvuittain ja sairauden periytymistapa ja ilmenemismuoto vaihtelevat sairauden geneettisen syyn mukaan.

Mikäli tietyn perinnöllisen sairauden puhkeamiseen vaikuttaa vain yksi geeni ja sen muutos, puhutaan mendelistisesti periytyvästä eli monogeenisestä sairaudesta. Monogeenisiä sairauksia ovat esimerkiksi monet koirilla esiintyvät perinnölliset silmätaudit (Miyadera ym. 2011). Mikäli sairauden ilmenemiseen vaikuttavat useiden geenien lukuisat variantit, ja mahdollisesti myös erilaiset ympäristötekijät, kyseessä on monitekijäinen eli polygeeninen sairaus. Esimerkiksi usealla koirarodulla ilmenevä lonkkaniveldysplasia on monitekijäinen sairaus, jonka puhkeamiseen vaikuttavat lukuisat geenivariantit sekä koiran ruokinta ja liikunta kasvuikäisenä (Mikkola ym. 2019).

Mendelistiset perinnölliset sairaudet voivat periytyä usealla eri tavalla riippuen sairauden taustalla olevasta geenistä ja variantista. Suurin osa koirien mendelistisistä sairauksista periytyy autosomaalisesti resessiivisesti. Autosomaalinen viittaa ei-sukupuolta määrittäviin kromosomeihin. Sukupuolen määrääviäromosomeja ovat X- ja Y-kromosomit. Koiralla on 38 paria autosomaalisia kromosomeja, minkä lisäksi nartuilla on kaksi X-kromosomia ja uroksilla yksi X- ja yksi Y-kromosomi. Monogeenisten sairauksien periytymistapa voi olla joko vallitseva eli dominantti tai peittyvä eli resessiivinen. Dominantisti periytyvää geenimuotoa eli alleelia ilmenetään, jos se on peritty vähintään toiselta vanhemmilta. Jos koira on perinyt vanhemmiltaan kaksi erilaista alleelia, on se eriperintäinen eli heterotsygootti kunkin alleelin suhteen. Resessiivisesti periytyvän alleelin ilmentäminen vaatii saman alleelin perimistä molemmilta vanhemmilta, jolloin koira on alleelin suhteen samaperintäinen eli homotsygootti. X-kromosomaalisesti periytyvä alleeli ilmenee aina mies-/urospuoleisissa yksilöissä, mutta ilmentyminen nais-/naaraspuoleisissa yksilöissä vaatii geenimuodon periytymistavan mukaan joko yhden (dominantti) tai kaksi (resessiivinen) kopiota geenistä (Kääriäinen ja Toivanen 2023).

Koirilla esiintyy ihmisten jälkeen eniten perinnöllisiä sairauksia. Tämä on pitkälti seurausta koirien evoluutiohistoriasta, joka käsittää useita geneettisiä pullonkauloja: ensin domestikoituminen sudesta kesykoiraksi noin 10 000–100 000 vuotta sitten, ja tuoreempaan ilmiönä modernien koirarotujen luominen usean rodun kohdalla vain muutamasta jalostukseen käytettävästä yksilöstä. Nämä voimakkaat pullonkaulat ovat johtaneet geneettisen monimuotoisuuden dramaattiseen vähenemiseen ja toisaalta resessiivisten tautivarianttien rikastumiseen koiran perimässä (Lindblad-Toh ym. 2005). Tautivarianttien runsaus koirilla nähdään esimerkiksi tarkastelemalla OMIA eli Online Mendelian Inheritance in Animals -tietokantaa (www.OMIA.org). OMIA on eläinten perinnöllisten sairauksien tietokanta, josta voi löytää yli 500 eri eläinlajin osalta tunnettuja geenivariantteja ja niiden vaikutuksia eri ominaisuuksiin tai sairauksiin. Lokakuussa 2024 tietokannasta löytyy 952 eri ominaisuutta koirille, joista 387 liittyy mendelistisiin sairauksiin. Näistä kahdeksan on liitetty koirien lihasdystrofioihin (OMIA 2024).

Tässä tutkielmassa keskitytään lihasdystrofioihin ja niiden perinnöllisyyteen. Useimmat tunnetut lihasdystrofiat ovat mendelistisesti periytyviä, mutta periytymistavat vaihtelevat. Kirjallisuudesta löytyy kuvauksia niin resessiivisesti, dominantisti kuin X-kromosomaalisestikin periytyvistä tautimuodoista. Seuraavassa alaluvussa 2.2 käydään läpi ihmisten yleisimpiä tunnettuja lihasdystrofioita, koska ne tunnetaan koirien lihasdystrofioita paremmin. Sen jälkeen luvussa 2.3 käsitellään koirilla tunnettuja lihasdystrofioita. Sitten esitetään miten lihasdystrofioita diagnosoidaan ja kuinka geneettisen tutkimuksen teko etenee. Lopuksi luvussa 2.6 kuvataan schapendoeseilla esiintyvän lihasdystrofian tutkimuslöydökset siltä osin, kuin ne ovat tällä hetkellä saatavilla.

2.2 Perinnölliset lihasdystrofiat ihmisillä

Perinnölliset lihasdystrofiat tunnetaan paremmin ihmisillä kuin koirilla. Erilaisia ihmisillä tunnettuja lihasdystrofioita on useita, ja ne eroavat toisistaan esimerkiksi kohdelihasryhmän, puhkeamisiän ja taustalla vaikuttavien geenien ja varianttien osalta. Perinnölliset lihasdystrofiat muodostavat lukumäärältään suurimpia lihasperäisiä tautiryhmiä mutta ovat silti melko harvinaisia. Lihasdystrofioita yhdistää lihasperäiset oireet, joista yleisin on lihasheikkous (Lihastautiliitto 2024).

Tässä luvussa käydään läpi yleisimpiä ihmisillä esiintyviä lihasdystrofoita ja niiden geneettistä taustaa.

2.2.1 Facioskapulohumeraalinen lihasdystrofia

Facioskapulohumeraalinen lihasdystrofia (FSHD) on yleisin ihmisten lihasdystrofoista (Huml ja Perez 2015). Esimerkiksi Alankomaissa sen esiintyvyyden on arvioitu olevan noin 12/100 000 (Giardina ym. 2024). FSHD:ssa ilmenee luustolihasen heikkoutta esimerkiksi kasvojen, olkien ja käsivarsien yläosien alueilla. Oireilu alkaa useimmiten teini-iässä ja sairaus etenee tyypillisesti suhteellisen hitaasti, useiden vuosien tai vuosikymmenien aikana. Sairastuneiden elinajanodote on normaali, ja sairaus ei tavallisesti vaikuta sydänlihas- eikä sileälihaskudoksiin. Potilaat tarvitsevat kuitenkin usein erilaisia apuvälineitä pärjätäkseen sairauden aiheuttaman lihasheikkouden vuoksi (Huml ja Perez 2015).

FSHD:ta on kahta eri alatyyppeä, FSHD1 ja FSHD2. Molempien tautimuotojen oireet ovat samankaltaiset, joskin FSHD2-muodossa on kuvattu suurempaa vaihtelua oireiden vakavuudessa. Kumpikin FSHD-muoto periytyy autosomaalisesti dominantisti (Huml ja Perez 2015). FSHD diagnosoidaan toisinaan myös potilailla, joiden suvussa sitä ei ole aiemmin esiintynyt, ja tällöin taustalta paljastuu *de novo* -mutaatio, somaattinen mosaikkisuus tai epätäydellinen geenin penetranssi, eli ilmentäminen (Giardina ym. 2024).

Molemmissa sairauden muodoissa oireet johtuvat double homeobox 4 -proteiinin, eli DUX4-proteiinin vääränlaisesta ilmentämisestä, joskin geneettinen taustasyö vääränlaiselle ilmentämiselle eri tautimuodoissa vaihtelee (Giardina ym. 2024). FSHD1 johtuu kromosomialueella 4q35 sijaitsevasta deleetiomutaatiosta. *DUX4*-geeni sijaitsee kyseisellä alueella olevassa D4Z4-toistojaksossa. Mutaation seurauksena D4Z4:n toistojaksojen määrä on vähentynyt, jolloin kromatiini on pakkautunut löyhemmin ja *DUX4*-geeniä aletaan virheellisesti ilmentää (Giardina ym. 2024). FSHD2:n taustalla puolestaan on mutaatio jossakin kromatiinia säätelevässä geenissä, mistä seuraa virhe D4Z4:n metylaatioissa ja yhä edelleen virhe *DUX4*-geenin ilmentämisessä. Useimmiten mutaatio on kromosomissa 18 sijaitsevassa geenissä *SMCHD1*. Mahdollisia muita mutatoituneita geenejä ovat ainakin *DNMT3B* kromosomissa 20 ja *LRIF1* kromosomissa 1. Jälkimmäisen vaikutus on muista FSHD-tapauksista poiketen resessiivinen (Giardina ym. 2024)

Normaalitilanteessa DUX4:ää ei tuoteta lainkaan aikuisen ihmisen lihaksistossa, vaan sitä ilmennetään ainoastaan sukulinjan (englanniksi *germ line*) kudoksissa (Huml ja Perez 2015). Molemmissa FSHD-muodoissa kliiniset oireet johtuvat ennenaikaisista solukuolemista, joita DUX4-proteiinin tuottaminen lihassoluissa aiheuttaa (Giardina 2024).

2.2.2 Duchennen lihasdystrofia

Duchennen lihasdystrofia eli DMD on lähes yhtä yleinen lihasdystrofia kuin FSHD, joskin sairauden esiintyvyydessä on eroja eri lähteiden välillä. DMD periytyy X-kromosomaalisesti resessiivisesti, minkä vuoksi sitä ilmenee lähinnä pojilla, joskin toisinaan myös taudinkantajanaïsilla voi olla oireita. Suomessa on arvioitu olevan noin 150 DMD:tä sairastavaa poikaa (Lihastautiliitto 2024). Maailmanlaajuisesti DMD:n esiintyvyys on noin 3,6–30/100 000 (Salari ym. 2022, Lihastautiliitto 2024).

DMD johtuu dystrofiiniproteiinin puutteesta lihassolun solukalvolla. Dystrofiinia tuotetaan eniten luurankolihasissa, mutta myös sydänlihaksessa ja aivoissa (Lihastautiliitto 2024). Dystrofiinin puute aiheuttaa lihassäikeiden kalvojen haurautta ja lihaskudoksen nekroosia, mikä johtaa lihasten atrofiaan ja kutistumiseen (Kornegay 2017).

DMD havaitaan yleensä ennen kouluikää. Lapsen motorinen kehitys on tavallista hitaampaa ja iän myötä havaitaan lisääntyvä lihasheikkous. Jo taudin varhaisvaiheessa havaitaan tyypillisesti myös pohkeiden paksuuntuminen eli pseudohypertrofia, joka johtuu lihaskudoksen korvautumisesta rasva- tai sidekudoksella. Tarkemmissa kliinisissä tutkimuksissa havaitaan kohonnut lihasentsyymi kreatiinikinaasin (CK) pitoisuus seerumissa. Lisäksi hermo- ja lihassähkö tutkimuksessa sekä lihasbiopsiassa todetaan poikkeavia, lihasdystrofoille tyypillisiä muutoksia. Taudin edetessä pystyasennon hallinta heikkenee ja potilas tarvitsee pyörätuolin liikkumisen apuvälineeksi usein jo ennen teini-ikää. Myöhemmin voi ilmetä isojen nivelten ja selkärangan virheasentoja, hengitystoiminnan heikkenemistä ja sydänoireita (Bushby ym. 2010, Lihastautiliitto 2024). Sairaajat pojat kuolevat tyypillisesti toisella tai kolmannella vuosikymmenellään hengityselimistön pettämisen tai kardiomyopatian takia (Kornegay 2017).

DMD:n ja Beckerin lihasdystrofioiden (BMD) geneettinen tausta on samankaltainen, joten se käydään tarkemmin läpi seuraavassa BMD:tä käsittelevässä alaluvussa.

2.2.3 Beckerin lihasdystrofia

Kuten DMD, myös BMD aiheutuu dystrofiiniproteiinia koodavan geenin virheestä, joka johtaa ilmentyvän proteiinin poikkeavuuteen tai puutteeseen. Sairauden alkamisikä vaihtelee, mutta se ilmenee vanhempana kuin varhaislapsuudessa puhkeava DMD. Oireet alkavat yleensä toisella vuosikymmenellä, mutta joillakin potilailla oireita nähdään jo alle kouluikässä ja toisilla vasta aikuisuudessa. Oireet, kuten alaraajojen lihasheikkous, muistuttavat DMD:n oireita, mutta ovat vakavuudeltaan huomattavasti lievemmat. BMD etenee hitaasti ja toisinaan tästä sairaudesta kärsivät voivat kävellä itse vielä keski-ikäisinä. Potilaiden elinikä ei yleensä lyhene sairauden vuoksi (Lihastautiliitto 2024).

BMD periytyy DMD:n tavoin X-kromosomaalisesti peittyvästi, joten sitä esiintyy lähinnä pojilla ja miehillä. Naisilla, jotka kantavat BMD:tä aiheuttavaa geenivirhettä, on oireita erittäin harvoin (Lihastautiliitto 2024).

Niin DMD:tä kuin BMD:täkin aiheuttavat mutaatiot X-kromosomissa sijaitsevassa dystrofiiniproteiinia koodaavassa geenissä *Duchenne muscular dystrophy (DMD)*. *DMD*-geeni on yksi suurimmista tiedetyistä ihmisen geneistä ja se koostuu 79 eksonista (Mah 2015). Molempien sairauksien tapauksissa aiheuttajamutaatio voi olla deleetio, duplikaatio tai pistemutaatio. Oleellinen ero tautien välillä on, aiheuttaako geenimutaatio dystrofiinin tuotannon täydellisen puutoksen, jolloin on kyse DMD:stä, vai vaurioittaako mutaatio dystrofiinin synteesiä vain osittain, jolloin potilas sairastaa BMD:tä. BMD:ssä lihassolut siis tuottavat dystrofiinia, mutta sen määrä on normaalia vähäisempää tai tuotettava dystrofiiniproteiini on vääränlaista (Sommer ja Auranen 1997).

Suuren kokonsa vuoksi *DMD*-geeni on altis spontaaneille mutaatioille. Noin joka kolmas geenin mutaatioista onkin *de novo* -mutaatio (Mah 2015). *De novo* -mutaatio tapahtuu siittiö- tai munasolussa tai sikiössä, eikä näin ollen ole vanhemmilta peritty. Kaksi kolmasosaa *DMD*-geenin mutaatioista on suuria deleetioita, jotka johtavat yleensä DMD:hen. Loput ovat muita mutaatiotyyppejä, joista duplikaatiot ovat tavallisimpia (Mah 2015).

2.2.4 Limb-girdle lihasdystrofia

Limb-girdle lihasdystrofiat (LGMD) eli hartia-lantiotyyppin lihasdystrofiat on moninainen tautiryhmä. Sairaudella on useita eri alatyyppejä ja taudinkuva vaihtelee suuresti niiden välillä (Lihastautiliitto 2024). LGMD-tautiryhmiin kuuluu sekä autosomaalisesti dominantisti että resessiivisesti periytyviä muotoja. Dominantisti periytyvät kuuluvat ryhmään LGMD1 ja resessiivisesti periytyvät ryhmään LGMD2 (Raheem ym. 2006). LGMD:tä sairastavista henkilöistä noin 10 prosentilla on LGMD1 ja lopuilla 90 prosentilla LGMD2 (Taghizadeh 2019).

Eri alatyypin esiintyvyys vaihtelee alueittain. Esimerkiksi Euroopassa ja Pohjois-Afrikassa autosomaalisesti resessiivisesti periytyvistä LGMD-tyypeistä lapsilla 68 prosenttia ja aikuisilla 10 prosenttia on sarkoglykanopatioita, eli aatyyppejä LGMD2C-2F. Romaniassa ja Tunisiassa sarkoglykanopatioista LGMD2C on muita sarkoglykanopatioita yleisempi. (Taghizadeh 2019). Italialaisessa väestössä LGMD2A ja LGMD2B ovat yleisimmät alatyypit niiden osuuksien ollessa 24,5 ja 22,6 prosenttia kaikista LGMD-potilaista (Magri ym. 2017) Sen sijaan amerikkalaisen neuromuskulaarisairauksiin keskittyvän klinikan tilastoissa LGMD2V on yleisin alatyyppeistä ja se on kyseessä 36 prosentilla tapauksista. Sitä seuraa LGMD2B 22 prosentin osuudella ja kolmantena on LGMD2A, joka on 11 prosentilla LGMD-potilaista (Taghizadeh 2019). Sairauden eri tyypit kuvataan tarkemmin jäljempänä.

Nimensä mukaisesti hartia-lantiotyyppin lihasdystrofiat heikentävät tyypillisesti ensin raajojen proksimaalisia, esimerkiksi reisien, lantion ja hartiaseudun, lihaksia. Distaaliset, kuten käsien, jalkojen ja säärien, lihakset heikkenevät yleensä myöhemmin ja lihasheikkous on niissä lievempää. Tavallisimpia oireita ovat hidastunut liikkuminen ja vaikeus nousta portaita tai suoristua kyykystä. Oireiden alkamisikä vaihtelee eri alatyypeittäin runsaasti: joissain tapauksissa oireet alkavat varhaislapsuudessa, toisissa myöhäisessä keski-ikässä. Sairastuneiden henkilöiden lihassyt korvautuvat vähitellen rasva- ja sidekudoksella, mistä puolestaan seuraa etenevä lihasheikkous. Potilaiden oma liikuntakyky säilyy tyypillisesti kymmenestä kolmeenkymmeneen vuoteen oireiden alkamisesta, tai jopa läpi elämän. Useimmissa LGMD:n alatyypeissä oireet rajoittuvat raajojen ja vartalon tahdonalaisiin lihaksiin, mutta joihinkin alatyyppeihin voi liittyä sydämen, hengityslihasten, kaulan ja pään lihasten muutoksia (Lihastautiliitto 2024). LGMD-potilailla havaitaan tyypillisesti

CK-, ASAT- ja ALAT-entsyymien seerumipitoisuuksien kohoamista. Arvot voivat laskea potilaan pysyessä levossa. Tautiryhmälle tyypillisiä muita löydöksiä ovat lihasrappeuman piirteet lihasbiopsiassa, eli runsas solukoon vaihtelu, johon liittyy tavanomaista runsaampi nekrotisoituvien sekä uusiutuvien lihassolujen määrä ja lihassähkökäyrässä, jossa havaitaan motoristen yksiköiden lyhytkestoiset matalat amplitudit (Taghizadeh 2019).

Eri alatyypin patologiset mekanismit vaihtelevat siinä missä niiden geneettinen taustakin. LGMD:tä aiheuttavat mutaatiot sijaitsevat sellaisia proteiineja koodaavissa geneeissä, jotka toimivat lihassolujen ylläpidossa, normaalissa toiminnassa ja korjaamisessa. Proteiinin ja siten geenimutaation merkitys lihaksistolle vaihtelee proteiineittain. Geenimutaatioiden seurauksena syntetisoidaan epänormaaleja proteiineja, joita voidaan ilmentää lihaskudoksen eri osissa, kuten esimerkiksi tumassa, sarkomeereissa tai soluväliaineessa. Nykyään tunnetaan yli 30 eri autosomaalisesti periytyvää geenivarianttia, jotka aiheuttavat LGMD:n eri muotoja. Näistä tunnetuista varianteista 10 periytyy vallitsevasti (Taulukko 1) ja 26 resessiivisesti (Taulukko 2) (Taghizadeh ym. 2019).

Taulukko 1. Vallitsevasti periytyvät ryhmän LGMD1 sairauksia aiheuttavat geenimutaatiot ja niiden kohdeproteiinit (Taghizadeh ym. 2019).

Sairaus	Geeni ja lokus	Proteiini
LGMD1A	<i>TTID</i> 5q31.2	Myotiliini
LGMD1B	<i>LMNA</i> 1q22	Lamiini A/C
LGMD1C	<i>CAV3</i> 3p25.3	Kaveoliini-3
LGMD1D	<i>DNAJB6</i> 7q36	DNAJ/Hsp40 homolog, subfamily B, member 6 (engl.)
LGMD1E	<i>DES</i> 2q35	Desmiini
LGMD1F	<i>TNPO3</i> 7q32	Transportin 3 (engl.)
LGMD1G	<i>HNRPDL</i> 4q21	Heterogenous nuclear ribonucleoprotein D-like protein (engl.)

LGMD1H

- 3p23-p25

-

Taulukko 2. Resessiivisesti periytyvät ryhmän LGMD2 sairauksia aiheuttavat geenimutaatiot ja niiden kohdeproteiinit (Taghizadeh ym. 2019).

Sairaus	Geeni ja lokus	Proteiini
LGMD2A	<i>CAPN3</i> 15q15	Kalpaiini 3
LGMD2B	<i>DYSF</i> 2p13.2	Dysferliini
LGMD2C	<i>SGCG</i> 13q12	γ -sarkoglykaani
LGMD2D	<i>SGCA</i> 17q21.33	α -sarkoglykaani
LGMD2E	<i>SGCB</i> 4q12	β -sarkoglykaani
LGMD2F	<i>SGCD</i> 5q33	δ -sarkoglykaani
LGMD2G	<i>TCAP</i> 17q12	Telethonin (engl.)
LGMD2H	<i>TRIM32</i> 9q33.1	Tripartite motif containing32 (engl.)
LGMD2I	<i>FKRP</i> 19q13.3	Fukutiiniin liittyvä proteiini
LGMD2J	<i>TTN</i> 2q24.3	Titiini
LGMD2K	<i>POMT1</i> 9q34.1	Protein-O mannosyl transferase 1 (engl.)
LGMD2L	<i>ANO4</i> 11p13-p12	Anocktamiini 5
LGMD2M	<i>FKTN</i> 9q31	Fukutiini
LGMD2N	<i>POMT2</i> 14q24	Protein-O mannosyl transferase 2 (engl.)
LGMD2O	<i>POMGnT1</i> 1p34.1	Protein-O-linked mannose β 1,2 Nacetylglucosaminyyl transferase (engl.)
LGMD2P	<i>DAG1</i> 3p21	Dystroglykaani

LGMD2Q	<i>PLEC1</i> 8q24	Plektiini
LGMD2R	<i>DES</i> 2q35	Desmiini
LGMD2S	<i>TRAPPC11</i> 4q35	Transport protein particle complex 11 (engl.)
LGMD2T	<i>GMPPB</i> 3p21	GDP-mannose pyrophosphorylase B (engl.)
LGMD2U	<i>ISPD</i> 7p21	Isoprenoid synthase (engl.)
LGMD2V	<i>GAA</i> 17q25.3	α -1,4-glukosidaasi

2.2.5 Tibiaalinen lihasdystrofia

Tibiaalinen lihasdystrofia on huomattavasti ylempänä kuvattuja sairauksia lievempi, ja sen miedoimmissa muodossa oireita ei välttämättä huomata ollenkaan. Oireet rajoittuvat usein jalkojen alaosiin, ja erityisen muutoksia havaitaan etummaisessa säärilihaksessa. Tyypillisesti sairaus ilmenee vasta aikuisuudessa. Sairauden edetessä mm. isovarpaan ojentaja heikkenee, jonka seurauksena jalkojen nosto kävellessä vaikeutuu. Harvinaisissa tapauksissa käsivarsien lihaksissa esiintyy heikkoutta, mutta kardiomyopatiaa tai kasvolihassten rappeumaa sairastuneilla ei ole diagnosoitu (Panwar ym. 2022).

Tibiaalinen lihasdystrofia periytyy autosomaalisesti dominantisti. Se johtuu mutaatiosta *Titin*-geenissä (*TTN*), joka vastaa titiinin tuotannosta. *TTN*-geeni sijaitsee kromosomissa 2 ja siinä on yhteensä valtavat 363 eksonia. Sairautta aiheuttava mutaatio sijaitsee geenin C-terminaalialueella M-linjan päässä (Panwar ym. 2022). M-linjalla tarkoitetaan sarkomeerin keskusta. Titiiniproteiinin karboksyylipää, eli niin sanottu C-terminus, kiinnittyy sarkomeerin M-linjaan. Titiini on osa lihasolun sarkomeerirakennetta ja sillä on tärkeä merkitys lihasten supistumisessa (Panwar ym. 2022). Huomionarvoista on, että mutaatio hieman eri kohdassa *TTN*-geeniä aiheuttaa lihasdystrofiaa LGMD2J, joka luokitellaan limb-girdle lihasdystrofioihin ja joka periytyy resessiivisesti toisin kuin tibiaalinen lihasdystrofia (Taghizadeh ym. 2019, Panwar ym. 2022).

2.2.6 Kongenitaaliset lihasdystrofiat

Kongenitaaliset eli synnynnäiset lihasdystrofiat kattaa alleen useita varhaislapsuudessa diagnosoitavia perinnöllisiä lihassairauksia. Kongenitaaliset lihasdystrofiat ovat harvinaisia (Lihastautiliitto 2024). Niiden esiintyvyys on arviolta 0,68–2,5 tapausta per 100 000 elävänä syntynyttä lasta. Sairausryhmän keskeisiä piirteitä ovat hypotonia, eli matala verenpaine, lihasheikkous ja alentuneet syväkoukistajan refleksit, joihin liittyy mahdollisesti nivelten virheasentoja. Myös syömis- ja hengitysvaikeudet ovat tavallisia oireita johtuen niihin liittyvien lihasten heikkoudesta (Mah 2015). Lisäksi motorisen kehityksen viivästyminen on yleistä. Älylliset toiminnot ovat kuitenkin yleensä, joskaan eivät aina, normaaleja. Kongenitaaliset lihasdystrofiat ovat aktiivisimmillaan sikiöaikana ja pari vuotta syntymän jälkeen, jonka jälkeen ne etenevät hitaasti välillä jopa melkein pysähtyen. Sairauden sikiöaikainen aktiivisuus johtaa erilaisiin puutteellisesta kehityksestä aiheutuviin ja syntymän yhteydessä havaittaviin oireisiin tai vikoihin, joita voivat olla muun muassa lonkkaluksaatio, löysät nivelet, niveljäykistymät ja kyfoskolioosi (Lihastautiliitto 2024).

Kongenitaalisten lihasdystrofioiden joukkoon kuuluvia sairauksia ovat muun muassa Ullrich-Bethlemin tauti, laminiini- α -2-puutos, merosiininpuutos, lihas-silmä-aivo-oireyhtymä eli MEB, Walker-Warburgin oireyhtymä ja artrogrypoosi (Lihastautiliitto 2024). Koska kongenitaalisia lihasdystrofioita on useita erilaisia, tunnetaan myös useita erilaisia niitä aiheuttavia geenivirheitä. Esimerkiksi Ullrich-Bethlemin tautia, joka erotellaan toisinaan Ullrichin kongenitaaliseksi lihasdystrofiaksi (UMCD) ja Bethlemin myopatiaksi, aiheuttaa mutaatio geenissä *COL6*. Geeni liittyy tyypin VI kollageenin muodostukseen. Geenillä on kolme eri alageeniä, jotka ovat *COL6A1*, *COL6A2* ja *COL6A3*. Kunkin alageenin mutaatio voi aiheuttaa sekä UCMD:tä että Bethlemin myopatiaa. Laminiini- α -2-puutosta aiheuttava mutaatio sijaitsee *LAMA2*-geenissä (Mah 2015, Shelton ym. 2022). Hypoglykosylaation ongelmia eli α -dystroglykanopatioita aiheuttavia geenivirheitä on löytynyt useista eri geneistä kuten *POMT1*, *POMT2*, *POMGnT1*, *Fukutin*, *LARGE*, *ISPD*, *GTDC2*, *B3GALNT2*, *B3GNT1*, *TMEM5*, *GMPPB*, *SGK196* (Mah 2015). Geenit ja niiden virheet ovat osin samoja kuin LGMD:n eri muotoja aiheuttavat geenimutaatiot.

2.2.7 Dystrofia myotonica

Dystrofia myotonicaan liittyy myotoniaa eli lihasjänteitä, joka ilmenee vaikeutena rentouttaa lihasta, etenevää lihasheikkoutta ja myös luurankolihasiin liittymättömiä ongelmia kuten sydämen arytmiaa, harmaakaihia, endokrinologisia häiriöitä ja vaihtelevia keskushermosto-oireita. Sairauden periytymistapa on autosomaalinen dominantti. Sairaus jaetaan kahteen eri alatyyppeihin sen mukaan, missä geenissä sairautta aiheuttava mutaatio sijaitsee (Mah 2015).

Tyypin 1 dystrofia myotonica (DM1) johtuu trinukleotidi CTG:n toistomäärän moninkertaistumisesta dystrofia myotonican proteiinikinaasigeenissä. DM1 on yksi yleisimmistä lihasdystrofiatyypeistä ja sen esiintyvyys on arviolta 12,5/100 000. DM1 jaetaan edelleen useisiin alatyyppeihin oireiden ja puhkeamisiensa mukaan. Sairaus voi puhjeta jo lapsuudessa, tai vasta kun potilas on jo selvästi aikuisuuden puolella (Mah 2015).

Tyypin 2 dystrofia myotonica (DM2) johtuu tetranukleotidi CCTG:n toistumisesta *ZNF9*-geenin ensimmäisessä intronissa. DM2:sta kuvataan kahta eri ilmentymää, joista käytetään nimityksiä proksimaalinen myotoninen myopatia (PROMM) ja proksimaalinen myotoninen dystrofia (PDM). DM2:ta esiintyy pääasiassa vain aikuisilla. Siihen liittyy myotoniaa, varhain puhkeavaa harmaakaihia ja proksimaalisten lihasten heikkoutta. Toisin kuin tyypissä 1, tyypin 2 taudissa kongitiiviset ja käytökselliset haasteet ovat harvinaisia. Sen sijaan lihaskipu on tyypillistä tyypissä 2, mutta ei tyypissä 1. Tyypin 2 tautiin liittyy myös sydämen rytmihäiriöitä ja pahimmillaan niistä aiheutuvia äkkikuolemia (Mah 2015).

Molemmissa tautityypeissä patologiset muutokset aiheutuvat ribonukleiinihapon kertymisestä tumaan, jonka lopputuloksena myoblastien erilaistumista inhiboidaan ja lihassolut eivät voi uusiutua, vaan alkavat heiketä (Mah 2015).

2.2.8 Muita lihasdystrofoita

Edellä esitettyjen lisäksi tunnetaan monia muitakin harvinaisempia lihasdystrofoita. Esimerkiksi Emery-Dreifussin lihasdystrofia on harvinainen X-kromosomaalisesti periytyvä lihastauti, jolle tyypillisiä oireita ovat hitaasti etenevä lihasheikkous ja -kato, varhain kehittyvät niveljäykistymät ja sydämen johtumishäiriöille altistava

kardiomyopatia. Geenivirhe aiheuttaa tumakalvolla sijaitsevan proteiinin, emeriinin, puutoksen (Somer ja Auranen 1997).

Muita lihasdystrofioita ovat vain joitain mainitakseni muun muassa epidermolysis bullosa -ihosairauden yhteydessä ilmenevä lihasdystrofia, welanderin tauti ja miyoshin myopatia (Somer ja Auranen 1997). Lisäksi on olemassa muita myotonioita kuin vain dystrofia myotonica, kuten myotonia congenita (Lihastautiliitto 2024).

2.3 Perinnölliset lihasdystrofiat koirilla

Koirien perinnöllisiä lihasdystrofioita ei ole tutkittu yhtä kattavasti kuin ihmisten. Lihasdystrofiaoireita, kuten lihasheikkoutta, lihaskatoa ja kohonneita lihasvaurioihin viittaavia entsyymipitoisuuksia seerumissa on kuitenkin tavattu useilla roduilla. On todennäköistä, että koirilla esiintyy samoja lihasdystrofioiden muotoja kuin ihmisilläkin. Erään julkaisun mukaan myös koirien yleisin lihasdystrofian syy on virhe dystrofiiniproteiinin tuotannossa, kuten ihmisilläkin (Shelton 2010).

Vaikka monien eri rotujen erityyppisiä lihasdystrofioita ja niiden taustalla olevia geenivirheitä tunnetaan, on varmasti vielä paljon selvittämättä. Yksi tällä hetkellä tutkimuksen kohteena oleva rotu on schapendoes, jolla esiintyvää lihasdystrofiaa tutkitaan Helsingin yliopistossa.

Alla on esitetty OMIA-tietokannassa raportoitujen tunnettujen koirien lihasdystrofioiden taustalla olevat geenit tautiryhmittäin. Jokaisesta geenistä on esitetty vähintään se mutaatio ja rotu, joka on selvitetty ensimmäisenä. Lisäksi esitellään muutamia muita esimerkkivariantteja, joissa on jotain selvästi erilaista tai mielenkiintoista ensimmäisenä löydettyyn mutaatioon verrattuna.

2.3.1 Duchennen ja Beckerin lihasdystrofiat

DMD:tä vastaavaa oirekuvaa on tavattu useilla eri koiraroduilla. Sairailla yksilöillä havaitaan kliinisten lihasdystrofiaoireiden lisäksi kohonnut seerumin CK-pitoisuus, CRD:t lihassähkökäyrässä sekä lihasbiopsiassa histopatologiset löydökset lihassyiden nekroosista ja korjautumisesta (Kornegay 2017).

Koirilla DMD:tä aiheuttava geenimutaatio sijaitsee X-kromosomin *DMD*-geenissä kuten ihmisilläkin, ja sairautta aiheuttavat variantit periytyvät resessiivisesti. Ainakin

26 eri koirarodulla on todettu DMD ja monelta roduista on tunnistettu sairautta aiheuttava mutaatio *DMD*-geenissä. Näihin rotuihin kuuluvat australian labradoodle, beagle, belgianpaimenkoira groenendael, bordercollie, bretoni, cavalierkingcharlesinspanieli, cockerspanieli, entlebuchinpaimenkoira, grand basset griffon vendeen, irlanninterrieri, jackrusselinterrieri, japaninpystykorva, kultainennoutaja, kääpiösnautseri, kääpiöwillakoira, labradorinnoutaja, lyhytkarvainen saksanseisoja, norfolkinterrieri, ranskanbulldoggi, rottaterrieri, rottweiler, samojedinkoira, tiibetinterrieri, vanhaenglanninlammaskoira, weimarinseisoja ja welsh corgi pembroke (Smith ym. 2011, OMIA 2024).

Ensimmäinen DMD:tä aiheuttava geenivirhe löytyi jo 90-luvun taitteessa kultaisiltanoutajilta (Sharp ym. 1992). Sharp ja muut kuvaavat tutkimustaan käsittelevässä artikkelissa *DMD*-geenin kuudennen intronin silmukointikohdassa tapahtuvan yhden emäksen muutoksen adeniinista guaniiniksi. Muutos rikkoo tärkeän silmukoinnin tunnistuskohdan, minkä seurauksena seitsemäs eksoni jää puuttumaan muodostuvasta lähetti-RNA:sta, joka puolestaan johtaa RNA:n tuhoutumiseen (englanniksi *nonsense-mediated decay*) tai vääränlaisen proteiinin tuottamiseen (Sharp ym. 1992).

Kornegay (2017) on selvittänyt, että kaikki vuoteen 2017 mennessä kultaisillanoutajilla kuvatut deleetiomutaatiot *DMD*-geenissä ovat olleet lukukehysten muutoksia (engl. out-of-frame). Lukukehystä muuttavat variantit muuttavat yleensä koko mutaatiota seuraavan aminohapposekvenssin koostumusta, jolloin syntyvä proteiini, mikäli sitä tuotetaan ollenkaan, on vastaavasti suurelta osin vääränlainen. Tällaiset merkittävät muutokset syntyvässä dystrofiiniproteiinissa johtavat usein vakavan lihasdystrofian ilmenemiseen. Osa DMD:tä sairastavista kultaisistanoutajista elää kuitenkin aikuisuuteen asti. Tähän vaikuttanee spontaani dystrofiini-RNA:n vaihtoehtoinen silmukointi, jolloin syntyy normaalia tervettä dystrofiiniproteiinia lyhyempää proteiinia, joka kuitenkin osittain pystyy hoitamaan dystrofiinin tehtäviä lihassoluissa (Kornegay 2017). On myös havaittu, että osalla dystrofiinin puutteesta kärsivistä kultaisistanoutajista ei esiinny vakavia lihasdystrofian oireita, koska *Jagged1*-geenin yliekspressioon johtava variantti näyttää suojaavan dystrofiinin puutteelta (Vieira ym., 2015).

Muita esimerkkejä DMD:stä koirilla ovat muun muassa japaninpystykorvilla ja labradorinnoutajilla raportoidut tapaukset, joissa ilmennetään katkaistua dystrofiiniproteiinia. Esimerkiksi japaninpystykorvilla 5,4 miljoonan emäsparin pituinen X-kromosomin fragmentti on kääntynyt väärinpäin *DMD*-geenin 19. intronin kohdalla, jonka seurauksena solut tuottavat lyhennettyä dystrofiiniproteiinia (Kornegay 2017). Erikoisia DMD-tapauksia ovat jotkut labradorinnoutajat ja saksanseisojat, joilla on todettu dystrofiiniproteiinin täydellinen puuttuminen ilman, että niillä näyttäisi olevan lihassairauden kliinisiä oireita tai oireet ovat hyvin lieviä (Kornegay 2017). Näissä tapauksissa on mahdollisesti kyse jonkin toisen geenivariantin samanaikaisesta kompensoivasta vaikutuksesta, kuten kultaisillanoutajilla yllä kuvattu *Jagged1*-geenin variantti (Vieira ym. 2015).

Yksi sairauksia aiheuttava geenivarianttityyppi on perimässä liikkuvat rakenteelliset elementit (englanniksi *mobile element insertions*, MEI), jotka geenin toiminnan osalta tärkeille kohdille osuessaan voivat heikentää tai estää geenin normaalia toimintaa. Esimerkki MEI-variantista on welsh corgi pembrokeilta löydetty *DMD*-geenin 13. intronissa LINE-1-lisäys eli -insertio (englanniksi *long interspersed repetitive element-1*). Insertio estää muodostuvan lähetti-RNA:n oikeanlaisen silmukoinnin, ja samalla muuttaa geenin lukukehystä, jonka myötä geenin luentaan tulee uuden lopetuskodonin sisältävä eksoni (Smith ym. 2011).

2.3.2 Limb-girdle lihasdystrofia koirilla

DMD:n tavoin myös LGMD:tä on tavattu usealla eri koiraroduilla. LGMD vaikuttaa lapojen ja lonkkien alueen tahdonalaiseen lihaksiin, eli koirien taudinkuva muistuttaa hyvin paljon ihmisten LGMD:tä. Koirien LGMD:t periytyvät nykytiedon mukaan autosomaalisesti resessiivisesti, mutta monen rodun kohdalla sairauden aiheuttava mutaatio on vielä tuntematon (Cox ym. 2017), eli mahdollisesti osa LGMD:istä saattaa periä autosomaalisesti dominantisti kuten ihmisilläkin.

Bostoninterrierien LGMD:tä aiheuttava geenimutaatio selvitettiin vuonna 2017. Mutaatio on samassa geenissä, geenissä *SGCD*, kuin ihmisten LGMD2F-tyypissä. Oireet alkavat sairailta bostoninterriereillä pentuikässä. Sairauden aiheuttava mutaatio sijaitsee *SGCD*-geenin kuudennessa eksonissa, josta löytynyt deleetio muuttaa aminohappoketjussa ensin glutamaatin aspartaatiksi, ja tuottaa siten

lopetuskodonin enneaikaisesti (Cox ym. 2017). Bostoninterrierin lisäksi *SGCD*-geenin mutaatioita on tavattu lagotto romagnoloilla (OMIA 2024).

Bostoninterrierin ja lagotto romagnolon lisäksi LGMD:tä on tutkittu muun muassa kääpiömäyräkoirilla (Mickelson ym. 2021). Tämän tutkimuksen mukaan kääpiömäyräkoirilla esiintyvä tautimuoto periytyy autosomaalisesti resessiivisesti, ja sairauden aiheuttava mutaatio paikantuu *SGCA*-geeniin, jossa koodaavan sekvenssin variantti c.224G>A johtaa enneaikaiseen lopetuskodoniin geenin kolmannessa eksonissa ja muodostuva α -sarkoglykaani lyhenee noin 80 prosenttia. Mutatoitunut geeni on sama kuin ihmisten lihasdystrofiassa LGMD2D (Mickelson ym. 2021).

2.3.3 Kongenitaaliset lihasdystrofiat

Kongenitaaliset lihasdystrofiat kuvataan ja luokitellaan eläinlääketieteessä samoin kuin ihmislääketieteessäkin. Ensimmäiset oireet havaitaan pian syntymän jälkeen ja kyseessä on lihassairaus, joka on tyypillinen dystrofiselle prosessille mutta ei sisällä dystrofiatyyppisiä, jotka liittyvät mutaatioihin dystrofiinissa tai dystrofiiniin liittyvissä proteiineissa. Koirilta on löydetty niin laminiini- α -2-puutosta, Ullrich-Bethlemin tautia kuin α -dystroglykanopatiaakin (Shelton ym. 2022, OMIA 2024).

Tyypillisenä esimerkkinä kongenitaalisesta lihasdystrofiapotilaasta voidaan pitää Sheltonin ja muiden (2022) kuvaamaa kaksivuotiaasta staffordshirenbullterrieriä ja sen kliinisiä ja geneettisiä löydöksiä. Eläinlääkärin vastaanotolla kyseinen koira oli laiha ja lihasköyhä, sen askellus oli epänormaalia ja lyhyttä, eikä se saanut leukaa avattua yli viittä senttimetriä. Lisäksi koiran haukunta oli epänormaalia. Oireet olivat olleet koiralla jo sen tullessa omistajilleen koiratarhalta muutaman kuukauden ikäisenä.

Koiran verinäytteessä todettiin trombosytoosi sekä kohonneet CK-, ALAT- ja ASAT-pitoisuudet. Kliinisessä yleistutkimuksessa koiralla oli selvä sinusarytmia, tetrapareesi ilman selvää ataksiaa ja raajojen refleksit olivat puutteelliset.

Lihassähkökäyrätutkimuksessa havaittiin kaikissa tutkituissa lihaksissa spontaania aktiivisuutta. Lihاسبiopsian histologisessa tutkimuksessa nähtiin merkittävää lihassyiden koon vaihtelua, endomysiaalinen fibroosi (lihassyitä ympäröivä sidekudoskerros korvautuu fibroosimmalla/säikeisemmällä kudoksella, jolloin yksittäiset säikeet (engl. *fibers*) erottuvat toisistaan) ja osa lihassyistä oli

nekrotisoitunut ja niitä fagosytoitiin. Löydökset ovat tyypillisiä lihasdystrofiolle. Laminiini- α -2:n lokalisaatio ei värjäytynyt normaalisti toisin kuin terveessä kontrollilihaksessa (Shelton ym. 2022).

Tapauksen koiran genomi sekvensoitiin ja sitä verrattiin tietokantoihin, jolloin havaittiin homotsygoottinen 2245 emäsparin deletio ensimmäisessä kromosomissa sijaitsevassa *LAMA2*-geenin viidennessä eksonissa. Geneettisten ja koepalan histologisten analyysien perusteella kyseessä oli siis laminiini- α -2:n puutos, joka on ihmisilläkin tunnettu lihasdystrofian aiheuttaja (Shelton ym. 2022). Laminiinit ovat suuria glykoproteiineja, jotka toimivat monien kudosten tyvikalvon rakennekomponentteina. Lihaskudoksessa laminiinit muodostavat erityisen solunulkoisen matriksin, joka ympäröi kaikkia lihassyitä. Laminiinit koostuvat α -, β - ja γ -alalyksiköistä, jotka yhdistyvät sarkolemmaan dystrofiiniglykoproteiinikompleksin ja integriinien välityksellä. Luustolihasissa tavataan usein yhtenä laminiinin komponenttina laminiini- α -2:sta (Shelton ym. 2022), joka tunnetaan myös nimellä merosiini (Christen ym. 2021). Laminiini- α -2:sta löytyy myös Schwannin solujen tyvikalvolta ja aivojen hiussuonia ympäröivistä sidekudossoluista. *LAMA2*-geeni koodaa nimenomaan tätä laminiini- α -2-alalyksikköä (Shelton ym. 2022, Christen ym. 2021).

Staffordshirebullterrierin lisäksi *LAMA2*-geenin variantti on löytynyt myös synnynnäistä lihasdystrofiaa sairastavalta greyhoundilta (Christen ym. 2021). Christenin ja muiden (2021) kuvaama greyhound oli tutkimushetkellä vasta neljän kuukauden ikäinen. Pentu oli ollut jo luovutusiässä pentuesisaruksiaan pienempi. Tutkittaessa pentu oli hyvin laiha, askel normaalia lyhyempi ja takaraajojen asento harottava. Neurologisessa tutkimuksessa havaittiin alentuneet raajojen refleksit. Seerumin ALAT- ja CK-pitoisuudet olivat yli viiterajojen, jonka lisäksi potilaalla oli leukopenia ja eosinopenia. Lihassähkökäyrän ja lihasbiopsian löydökset olivat vastaavat kuin aiemmin esitetyllä staffordshirebullterrierillä. Pennun genomi sekvensoitiin, jolloin löydettiin *LAMA2*-geenistä homotsygoottinen pistemutaatio c.3285G>A. Myös pennun emän perimä tutkittiin ja se oli kyseisen geenimutaation suhteen heterotsygootti (Christen ym. 2021).

Steffen ja muut (2015) ovat puolestaan tutkineet landseerien lihasdystrofiaa. Heidän potilainaan oli viisi lihasdystrofiaan sairastunutta landseeria kahdesta eri pentueesta.

Koirien lihasheikkous ja muut kliiniset oireet olivat alkaneet muutaman viikon ikäisinä, ja edenneet siten, että oli päädytty koirien eutanasiaan 5–15 kuukauden iässä. Sukutaulututkimuksien perusteella lihasdystrofian oli epäilty periytyvän autosomaalisesti resessiivisesti. Yhden sairastuneen koiran perimä sekvensoitiin, jolloin sairauden aiheuttajaksi paljastui pistemutaatio geenissä *COL6A1*, jossa guaniini-emäs oli muuttunut tymiiniksi. Ihmisillä tämän geenin patologiset variantit aiheuttavat Bethlemin myopatiaa tai UCMD:tä, ja tarkka diagnoosi määräytyy kliinisten oireiden perusteella. Koska tutkittujen koirien oireet alkoivat hyvin nuorina ja oireet olivat vakavat, vastaa landseerien lihasdystrofia UCMD:tä (Steffen ym. 2015).

Myös labradorinnoutajilla on tunnistettu UCMD. Rodulla on kuvattu kaksi erilaista mutaatiota kollageenia VI koodaavassa geenissä *COL6A3*. Toinen tunnistetuista varianteista on pistemutaation aiheuttama enneaikainen lopetuskodoni kymmenennessä eksonissa. Variantti aiheuttaa sairastumisen vain, jos potilas on homotsygootti mutaation suhteen. Toinen mutaatio puolestaan löytyy intronista 16, jossa guaniini on muuttunut adeniiniksi, ja jonka seurauksena 16. eksoni silmukoidaan virheellisesti. Tämä mutaatio on yksi tavallisimmista dominantisti vaikuttavista varianteista ihmisten UCMD:ssä (Bolduc ym. 2020). Myös amerikanstaffordshirenterriereiltä on myöhemmin löydetty lihasdystrofiaa aiheuttava deleetiomutaatio samasta geenistä (Jankelunas ym. 2024).

Kirjallisuushakuni perusteella labradorinnoutaja näyttää olevan ainoa koirarotu, jolla on todettu α -dystroglykanopatiaa aiheuttava geenimutaatio. α -dystroglykaani on solun pintaproteiini, jolla on merkittävä rooli solujen ja soluväliaineen vuorovaikutuksessa lihaksessa. α -dystroglykaanin ja soluväliaineen vuorovaikutukseen vaikuttaa *LARGE1*-glykosyyli transferaasi, joka syntetisoi erästä polysakkaridia. Labradorinnoutajien α -dystroglykanopatian geneettiseksi syyksi on tunnistettu mutaatio *LARGE1*-geenissä, joka johtaa enneaikaiseen lopetuskodoniin muodostuvassa proteiinissa. Sairastuneiden labradorinnoutajien lihasbiopsianäytteissä voidaan havaita *LARGE1*:n tuottaman polysakkaridin puuttuminen luusto- ja sydänlihassoluissa. Sairailla yksilöillä on raportoitu jo pentuiässä puhjennutta vaikeutta ruoan aistimisessa, kuolaamista ja paino heikentynyttä nousua. Kliinisessä tutkimuksessa seerumin CK-pitoisuus on ollut

merkittävästi koholla. Heikon kehittymisen ja huonon ennusteen vuoksi sairaiden pentujen kohdalla päädytään usein eutanasiaan (Shelton ym. 2021).

2.3.4 Myotonia congenita

Nimensä mukaisesti myotonia congenita -sairaudet ovat synnynnäisiä lihassairauksissa, joissa potilailla todetaan lisääntyntä lihasjänteyttä. Sairaus johtuu viallisesti toimivista kloridikanavista luustolihaksissa, joka ilmenee luustolihasten rentouttamisen viiveenä supistumisen jälkeen. Havaittavia muita oireita ovat jäykkä kävely ja luustolihasten hypertrofia. Sairauden taustalta on löydetty erilaisia autosomaalisesti resessiivisesti periytyviä mutaatioita *CLCN1*-geenissä (Nicholas 2024).

Esimerkiksi kääpiösnautsereilla, joiden myotonia congenitaa aiheuttava geenimutaatio on löydetty ensimmäisenä, sairaus johtuu kyseisessä geenissä tapahtuneesta pistemutaatiosta, jossa sytosiini on muuttunut tyymiiniksi, ja jonka seurauksena koodattavan proteiinin aminohappoketjussa treoniini on vaihtunut metioniiniksi (Rhodes ym. 1999). Muita rotuja, joilta on tunnistettu jokin myotonia congenitaa aiheuttava mutaatio ovat amerikanbulldoggi, australiankarjakoira, labradorinnoutaja ja ranskanbulldoggi (Nicholas 2024). Ihmisillä yleisempää myotoniaa, dystrofia myotonicaa, ei kirjallisuushakuni perusteella ole raportoitu koirilla.

2.4 Lihasdystrofioiden diagnosointi

Neuromuskulaariset sairaudet voivat olla hankittuja tai perinnöllisiä. Jälkimmäiseen ryhmään kuuluvat muun muassa lihasdystrofiat ja synnynnäiset myopatiat. Useimpia neuromuskulaarisairauksia ei ole mahdollista erottaa toisistaan eläimen ulkoisen arvion perusteella, vaan pitää huomioida potilaan historia sekä esitiedot ja yhdistää ne tarkempiin kliinisiin tutkimuksiin sekä niistä saatuihin tuloksiin. Kliinisiä tutkimuksia voivat olla esimerkiksi laboratoriokokeet, kuten seerumin CK-, ASAT- ja ALAT-arvojen määrittäminen, lihasten kuvantaminen muun muassa magneettitutkimuksella tai ultraäänilaitteella, elektrodiagnostiset tutkimukset, lihasbiopsian histologinen tutkimus sekä geneettiset analyysit (Shelton 2010). Esimerkki lihasdystrofian diagnosoinnista on esitetty kuvassa 1, jossa kuvataan DMD:n diagnosointi ihmisillä (Bushby ym. 2010).

sydänlihakseen. Troponiini I on hyvä markkeri sydänlihassoluvauriolle. Plasman laktaattipitoisuus voi kohota hyvin monista eri syistä, mutta jos potilaalla on heikentynyt rasituksensietokyky ja plasman laktaattipitoisuus on kohonnut levossa tai liikunnan jälkeen, on syytä huomioida metaboliset myopatiat diagnoosivaihtoehtoina. Hypotyreoosin mahdollisina jälkiseurauksina puolestaan on raportoitu luurankolihasien heikkoutta, lihaskrampeja, rasituksensietokyvyn alentumista ja lihaskipuja (myalgia) sekä ihmisillä että koirilla. Rutiinilaboratoriotesteillä, joihin kuuluu täydellinen verenkuvasta ja seerumin biokemiallinen profiili sisältäen CK:n sekä virtanäytetutkimuksilla voidaan todeta tai sulkea pois eri systeemisiä sairauksia, jotka voivat sekundaarisesti johtaa lihasheikkouteen (Shelton 2010).

Usein lihasdystrofian diagnosointi vaatii lihasbiopsian tutkimisen histopatologisesti, ja tarkemman lihasdystrofiatyypin määrittäminen edelleen vaatii esimerkiksi tietyn lihasproteiinin vasta-ainevärväyksiä tai muita sairaustyyppille spesifisten muutosten osoittamisia (Weir ja Barnette 2023). Lihasbiopsiassa voidaan havaita lihasdystrofiolle tyypillisesti runsas lihassolujen solukoon vaihtelu tai nekrotisoituvia lihassoluja (Shelton 2010). Yksittäiset normaalia pienemmät solut ovat usein regeneroituvia. Runsas solukoon vaihtelu voi liittyä lihasten rappeumasairauksiin, vajaatoimintaan tai ylikuormitukseen. Myopatioissa suurten ja pienten lihassyiden jakautuminen kudoksessa on satunnaista ja hajautunutta. Sen sijaan hermoperäisissä lihasmuutoksissa pienet ja normaalit lihassytyt olisivat järjestäytyneet. Lihasdystrofiassa lihassolut saattavat olla pyörityneitä. Lihassolujen nekroosi liittyy yleensä myopatioihin, mutta sitä esiintyy toisinaan myös joidenkin neuropatioiden yhteydessä (Dubovitz ym. 2020).

2.4.1 Kreatiiniikinaasi, CK

CK on hyvin luurankolihaspesifinen entsyymi, joskin sitä tuotetaan myös muun muassa sydänlihaksessa (Kohli ym. 2005). CK tasapainottaa solun ATP- ja ADP-pitoisuuksia katalysoimalla korkeaenergiisten fosfaattisidosten vaihtoa fosfokreatiinin ja ADP:n välillä. Lihaksen vähäisen energiatarpeen aikana CK:n katalysoiman reaktion avulla energiaa varastoidaan fosfaattikreatiinina. Kun energiatarve kasvaa, CK mahdollistaa ATP-varastojen nopean palauttamisen (Shelton 2010). CK:a tuotetaan myös hyvin pieniä määriä maksassa, mutta sen konsentraatio on noin

tuhatkertainen luurankolihasessa maksaan verrattuna (Kohli ym. 2005). Vereen CK:a vapautuu lihassolujen hajotessa, ja normaalia suuremmat entsyymipitoisuudet viittaavatkin lisääntyneeseen lihassolujen tuhoutumiseen (Eerola 2021). CK:n puoliintumisaika veressä on lyhyt, vain noin kaksi tuntia (Shelton 2010).

Ihmisillä sukupuolierot lihasmassassa on huomioitu entsyymiseerumipitoisuuksien viiterajoissa siten, että viitearvojen yläraja on miehillä hieman korkeampi kuin naisilla. Aina normaalia korkeampi CK-pitoisuus ei kuitenkaan viittaa lihassairauteen: esimerkiksi lihaksensisäiset injektiot aiheuttavat lihasvauriota ja voivat nostaa CK-pitoisuutta noin kolmeksi päiväksi, joskin CK-pitoisuuden huippu saavutetaan neljässä tunnissa injektioista (Shelton 2010). Myös raju lihasten käyttö, kuten voimakas fyysinen rasitus, vapauttaa entsyymiä verenkiertoon (Eerola 2021). Voimakkaan fyysisen rasituksen myötä CK-pitoisuus voi nousta jopa moninkertaiseksi viitearvoihin nähden, mutta tilanne palautuu nopeasti, mikäli lihakset saavat lepoa ja energiaa palautumiseen (Momet 2019).

Kohonnut CK-pitoisuus voi aiheutua sekundaarisesti myös aliravitsemuksen, kilpirauhasen vajaatoiminnan (koirilla) ja hypertyreosin (kissoilla) sekä E-vitamiinin tai seleenin puutoksesta aiheutuneista lihasvaurioista (Momet 2019). CK-pitoisuus nousee merkittävästi nekrotisoivissa, tulehduksellisissa ja dystrofisissa lihassairauksissa. Voimakkain kohoaminen havaitaan nekrotisoivissa myopatioissa ja lihasdystrofoissa, joissa myös lihassolujen tuhoutuminen on suurta. Mikäli seerumin CK-pitoisuus on toistuvasti koholla ja sen pitoisuutta nostavat ulkoiset tekijät on poissuljettu, on epäiltävä neuromuskulaarisairautta (Shelton 2010).

2.4.2 Aspartaattiaminotransferaasi, ASAT

ASAT katalysoi reaktiota, jossa aspartaattista ja α -ketoglutaraatista muodostetaan oksaaliasetaattia ja glutamaattia (Fimlab 2023). ASAT:a esiintyy useissa elimistön soluissa, kuten maksa-, sydän-, lihas-, aivo- ja punasoluissa. Tämän vuoksi ASAT voi kohota useissa eri sairauksissa (Nathwani ym. 2005). Maksasoluissa ASAT:a esiintyy solujen sytosolissa eli solulimassa ja mitokondrioissa. ASAT:n konsentraatio on noin puolitoistakertainen maksassa verrattuna lihakseen (Kohli ym. 2005).

Koska ASAT:a esiintyy useissa elimistön soluissa, voi sen seerumipitoisuus kohota useiden eri sairauksien ja vammojen seurauksena. Se kohoaa usein muun muassa niin

maksasairauksissa kuin lihasvaurioissa. Lihasvaurio voi olla joko luuranko- tai sydänlihasperäinen. Voimakas jatkuva lihasrasitus aiheuttaa toistuvia lihasvaurioita ja ASAT-pitoisuuden nousua havaitaankin esimerkiksi kilpaurheilukoivilla ilman yhteyttä suoranaiseen lihassairauteen. Pitkään koholla olleita arvoja voidaan käyttää mittarina liian intensiiviselle harjoittelulle (Movet 2019).

Koska lihassoluissa on huomattavasti korkeampi ASAT-pitoisuus kuin ALAT-pitoisuus, voisi olettaa, että seerumin korkea ASAT/ALAT-suhde olisi tyypillinen löydös lihassairauksissa, mutta näin asia ei ole (Kohli ym. 2005). Nathwani ja muut (2005) havaitsivatkin tutkimuksessaan, että akuuteissa lihasvauriotapauksissa ASAT ja ALAT kohosivat molemmat ja ASAT/ALAT-suhde oli akuutissa tilanteessa suurempi kuin kolme, mutta lähestyi yhtä muutamassa päivässä, koska ASAT:n metabolia on huomattavasti ALAT:n metaboliaa nopeampaa (Nathwani ym. 2005).

Polymyosiitti- eli monilihas-tulehduspotilailla ALAT:n ja ASAT:n nousu on kutakuinkin yhtä suuri, joka voi selittyä juuri ASAT:n nopeammalla puoliintumisajalla (Nathwani ym. 2005). Tällöin ASAT:a vapautuu verenkiertoon enemmän kuin ALAT:a, mutta koska sen puoliintumisaika on lyhyempi, ovat pitoisuudet seerumissa samaa luokkaa.

Kohli ja muut (2005) tutkivat neljää lasta, jotka olivat lihasdystrofian suhteen kantajia tai sairaita. Tutkimuksessa kahdella DMD:n suhteen heterotsygotilla tytöllä ja kahdella lihasdystrofiaa sairastavalla pojalla ASAT/ALAT-suhde oli hyvin lähellä yhtä (0,9–1,2), eli niiden pitoisuudet seerumissa olivat kutakuinkin yhtä suuret.

2.4.3 Alaniiniaminotransferaasi, ALAT

ALAT on maksasolujen sisällä toimiva aminohappojen aineenvaihduntaan liittyvä entsyymi. Se katalysoi transaminaatioreaktion alaniinin ja 2-oksoglutaraatin välillä, jolloin muodostuu pyruvaattia ja glutamaattia (Yang ym. 2009). Maksan lisäksi ALAT:a esiintyy pienempinä pitoisuuksina muun muassa lihaksissa, munuaisissa ja sydämessä (Tunturi 2024). Maksasoluissa ALAT:a esiintyy solujen sytosolissa (Kohli ym. 2005).

ALAT:lla on kaksi eri isoentsyymimuotoa; ALAT₁ ja ALAT₂. Tavallisesti verinäytteestä tutkittavaan ALAT:n määrään kuuluvat molemmat isoentsyymit, eikä niiden pitoisuuksia ole eroteltu. Isoentsyymien kudosspesifisyydet eroavat toisistaan.

ALAT1:ä esiintyy eniten maksan lisäksi ohutsuolessa, mutta sitä on merkittävässä määrin myös niin ruskeassa kuin valkoisessa rasvakudoksessa, sydämessä, lihaksissa ja koolonissa. Sen sijaan ALAT2:a esiintyy pääasiassa maksassa ja lihaksissa, joskin myös valkoisessa rasvakudoksessa ja aivoissa. Sydämessä, munuaisissa ja koolonissa esiintyy vain vähäisiä määriä ALAT2:a. Merkittävin isoentsyymien esiintymisen ero on ohutsuoli (Yang ym. 2009). Yang ja muut (2009) havaitsivat tutkimuksessaan myös selkeän eron ALAT2-pitoisuudessa maksassa uros- ja naarasrottien välillä. Urosten ALAT2-pitoisuus maksassa oli noin nelinkertainen naaraisiin verrattuna.

Kokonais-ALAT:n konsentraatio maksassa on noin kymmenkertainen entsyymien lihaskonsentraatioon verrattuna. Toisaalta elimistön lihasmassa on huomattavasti maksan massaa suurempi, jolloin käytännössä ALAT:a on lukumäärällisesti enemmän lihaksissa kuin maksassa. ALAT:n jossain määrin maksaspesifisyys johtaa herkästi siihen, että kohonneen ALAT-arvon myötä unohdetaan miettiä mahdollisia muita sairauksia kuin maksaan liittyviä (Kohli ym. 2005).

Vaikka seerumin ALAT-pitoisuus kohoaa ensisijaisesti maksasairauksissa, kuten akuutissa hepatiitissa, maksafibroosissa, maksakirroosissa, ja maksastaasissa, kohoaa se myös sappitietukoksissa ja yksilön saatua elimistönsä maksaa vaurioittavaa myrkyä. Lisäksi lihasvaurioissa saatetaan havaita suurentuneita ALAT-pitoisuuksia, mutta ne voi erottaa maksavaurioista, kun tutkitaan seerumin CK- ja ASAT-pitoisuudet, jotka ovat tällöin myös suurentuneet (Momet 2019). ALAT2:a voitaisiin pitää tarkempina indikaattorina maksavauriosta sen kudosspesifisyyden vuoksi verrattuna ALAT1:een tai kokonais-ALAT:iin. Mahdolliset lihassairaudet on suljettava pois, vaikka tutkittaisiin pelkkää ALAT2:a. Sen sijaan aivojen ALAT2:a ei odoteta vapautuvan verenkiertoon veriaivoesteen vuoksi. Suolistovaurio voi johtaa ALAT-arvon nousuun suoliston merkittävän ALAT1-pitoisuuden vuoksi (Yang ym. 2009).

2.4.4 Laktaattidehydrogenaasi, LD

Laktaattidehydrogenaasia (LD) esiintyy useissa kudoksissa. Runsaasti sitä esiintyy muun muassa sydän- ja luurankolihaissa, sisäelimissä ja verisoluisissa. Entsyymien pitoisuus veressä nousee, kun jokin sitä sisältävä kudokse vaurioituu. Tyypillisiä LD:n seerumipitoisuuden nostavia tekijöitä ovat lihassairaudet ja -vauriot, hepatiitti, hemolyysi ja tiineys. LD-pitoisuuden muutokset veressä tapahtuvat hitaasti. Koska

entsyymiä esiintyy useissa eri kudoksissa, ei se yksinään ole diagnostinen arvo (Movet 2019).

2.4.5 Lihassähkökäyrä (EMG)

Lihassähkökäyrä (engl. electromyography, EMG) mittaa lihasten sähköistä aktiivisuutta (Fuchs ym. 2022). EMG-tutkimuksessa lihakseen asetetaan neulaelektrodi, joka havaitsee muutokset sähköisessä potentiaalissa noin 1 mm säteellä elektrodista. Tuolle alueelle mahtuu noin sata lihassyötä (Mills 2005). Lihakseen supistuessa sen solukalvolla tapahtuu depolarisaatiota, joka johtaa aktiopotentiaalien syntymiseen. Lihakseen asetettu neulaelektrodi havaitsee ja tallentaa aktiopotentiaalien muutokset. EMG-signaalit prosessoidaan tietokoneella ja muutetaan EMG-käyräksi tai ääneksi, mikä mahdollistaa lihasten aktiiviteetin analysoinnin (Fuchs ym. 2022).

Yhdessä kliinisen neurologisen tutkimuksen ja kuvantamismenetelmien kanssa EMG muodostaa osan hermostosairauksien diagnosoinnista ja se on käytännöllinen diagnostiikkateknikka erilaisille neuropatioille, hermolihaskiitosairauksille ja myopatioille. EMG:n avulla voidaan erottaa neurogeeniset sairaudet myopaattisista (Mills 2005). Lisäksi EMG:tä voidaan käyttää apuna kuntoutuksessa, jossa EMG:n käyttö perustuu lihasten toiminnan ja aktiiviteetin arvioimiseen erilaisissa harjoitutilanteissa, mikä voi auttaa optimoimaan kuntoutusohjelmia (Fuchs ym. 2022). EMG:n avulla voidaan havaita kliinisesti normaalissa lihaksessa poikkeavuuksia, kuten kroonista hermojen katoamista (engl. denervation) ja lihassyiden tahatonta nykimistä (engl. fasciculation). EMG:tä voidaan käyttää myös tutkimuksissa apuna lihasten toiminnan tarkasteluun (Mills 2005, Fuchs ym. 2022).

EMG:n avulla voidaan objektiivisesti arvioida muutoksia lihasten toiminnassa. Normaali lihas on lepotilassa hiljainen, eli siinä ei tapahdu spontaanisti depolarisaatiota. Hereillä olevien potilaiden on usein vaikea rentouttaa lihaksiaan täysin (Mills 2005), mutta koirat nukutetaan tutkimusta varten (Fuchs ym. 2022). Kaikenlaiset hermovauriot voivat aiheuttaa lihasvärinöitä ja siten lihasten sähköistä aktiivisuutta. Värinöitä havaitaan neurogeenisten sairauksien lisäksi lihasdystrofoissa ja tulehduksellisissa lihassairauksissa (Mills 2005). Lihasdystrofoissa voidaan havaita EMG:ssä korkeataajuisia aktiopotentiaaleja, mutta samanlaisia muutoksia nähdään myös metabolisissa sairauksissa, tulehduksissa ja hypotyreoosissa. Ne

syntyvät toistuvista motorisen yksikön aktiopotentiaaleista neulaelektrodin asettamisen jälkeen tai jopa vain lihaksen koputtelusta. Näitä kutsutaan CRD:iksi, joka tulee englanninkielisistä sanoista complex repetitive discharges (Fuchs ym. 2022).

Lihasdystrofian myötä lihassolut vaurioituvat ja kuolevat, mikä johtaa vähentyneeseen sähköiseen aktiivisuuteen. EMG:ssä tämä voi ilmetä heikentyneenä tai puuttuvana aktiopotentiaalina levossa tai lihassupistuksen aikana. Toisaalta lihasdystrofioiden yhteydessä EMG:ssä voidaan havaita epänormaaleista aktiopotentiaaleista piirtyviä lyhyitä ja epäsäännöllisiä impulssikuvioita, koska vaurioituneet lihassolut eivät pysty tuottamaan normaaleja aktiopotentiaaleja. Lihasdystrofiaan liittyvissä lihaksissa voi esiintyä spontaania sähköistä aktiivisuutta, kuten fibrillaatiopotentiaaleja ja fascikulaatioita, jotka viittaavat lihassolujen vaurioon ja hermopäätteiden yliaktiivisuuteen (Fuchs ym. 2022).

EMG-tutkimus ei ole aivan ongelmaton. Se ei aina pysty erottamaan tarkasti eri sairauksia tai vaurioita. Tulosten tulkinta vaatiikin erityisosaamista, sillä eri lihassairaudet voivat aiheuttaa samankaltaisia EMG-muutoksia, mikä voi johtaa herkästi virheellisiin johtopäätöksiin. Lisäksi tutkimus rajoittuu vain niihin lihaksiin, joihin elektrodit on asetettu. Tuloksiin voivat vaikuttaa myös ympäristötekijät, kuten lämpötila ja sähkömagneettiset häiriöt (Fuchs ym. 2022)

2.4.6 Geenitestit

Genetiikka on verrattain uusi tieteenala, mutta geenitestit ovat viimeisinä vuosina vakiintuneet niin eläinlääketieteellisessä diagnostiikassa kuin koirakasvattajien tekemien jalostuspäätöstenkin apuna. Viimeisen kymmenen vuoden aikana yksittäisistä geenitesteistä on siirrytty tekemään yhä enemmän niin sanottuja paneelitestejä, joissa yhdestä näytteestä tutkitaan samalla kymmeniä tai jopa satoja sairauksiin ja muihin perinnöllisiin ominaisuuksiin liitettyjä variantteja. Suomessa yksi eniten käytetty paneelitesti on Wisdom Panelin tarjoama MyDogDNA, joka sisältää tällä hetkellä yhdeksän eri lihasdystrofian geenitestiä (Taulukko 3) (Wisdom Panel 2024).

Taulukko 3. MyDogDNA-paneelitestin sisältämät lihasdystrofiageenitestit koirilla roduittain (Wisdom Panel 2024)

Rotu	Sairaus	Testattava geeni	Riskivariantti
Bostoninterrieri	Limb-girdle lihasdystrofia	<i>SGCD</i>	c.534_535del
Cavalierkingcharlesinspanieli	Duchennen lihasdystrofia	<i>DMD</i>	c.7294+5G>T
Greyhound	Kongenitaalinen lihasdystrofia / laminiini- α -2-puutos	<i>LAMA2</i>	c.3285G>A
Kultainenoutaja	Duchennen lihasdystrofia	<i>DMD</i>	c.531-2A>G
Labradorinnoutaja	α -dystroglykano-patia	<i>LARGE</i>	c.1363C>T
Landseer	Kongenitaalinen lihasdystrofia / Ullrich-tyypin lihasdystrofia	<i>COL6A1</i>	c.289G>T
Mäyräkoira, kääpiö	Limb-girdle lihasdystrofia	<i>SGCA</i>	c.224G>A
Norfolkinterrieri	Duchennen lihasdystrofia	<i>DMD</i>	c.3084delG
Staffordshirebullterrieri	Kongenitaalinen lihasdystrofia	<i>LAMA2</i>	c.610_789del

/ laminiini- α -
2-puutos

Paneeligeenitestien lisäksi voidaan päätyä tekemään myös yksittäisiä geenitestejä, jos anamneesin ja kliinisten tutkimusten perusteella epäillään vahvasti jotakin tiettyä tunnettua geenivirhettä. Yksittäisiä geenitestejä tarjoavat muun muassa laboratoriopalvelut Movet ja Labogen. Yksittäinen geenitesti on yleensä paneelitestistä edullisempi ja asiakas saa vastauksen juuri sen geenin osalta kuin tarvitsee. Toisaalta, jos halutaan tietää usean eri geenin osalta mitä varianttia koira kantaa, tulee paneelitesti äkkiä edullisemmaksi. Paneelitesti on asiakkaalle helppo, sillä yhdellä testillä saa vastauksen niin sanotusti kaikkeen, sillä paneelitestit ovat usein varsin kattavia. Toisaalta erityisesti harvinaisemman variantin ollessa kiinnostuksen kohteena, on asiakkaan syytä varmistua sen sisältymisestä testipaneeliin. Kuitenkin asiakkaan harteille usein jää tulosten tulkinta ja osa tuloksista saattaa aiheuttaa hämmennystä tulkitsijassa. Movetilla on tällä hetkellä (lokakuu 2024) tarjolla geenitesti kultaisenoutajan ja landseerin lihasdystrofialle (Movet 2024).

2.5 Perinnöllisten sairauksien geneettisen tutkimuksen selostus pääpiirteittäin

Jos jotakin sairautta esiintyy tietyssä rodussa tai sukulinjassa muita useammin, eivätkä ympäristötekijät ole tiettävästi yksinään aiheuttaneet tapauksia, on perusteita epäillä, että sairauden puhkeamiseen vaikuttaa ainakin osittain yksilön perimä. Jos lisäksi on saatavilla DNA-näytteitä sairasta ja terveistä yksilöistä, voidaan aloittaa geneettinen tutkimus sairauden aiheuttajan selvittämiseksi. Esimerkiksi schapendoesien lihasdystrofian tapauksessa on ollut useampia samalla tavalla oireilevia schapendoeseja, joiden maksa- ja lihasarvot ovat olleet koholla. Tämä on saanut rodun harrastajat lähestymään Helsingin yliopiston koiragenetiikan tutkimusryhmää, ja tutkimusprojektin alustavia tuloksia käsitellään seuraavassa luvussa. Tässä luvussa kuvataan geenitutkimusprojektin tyypillistä kulkua yleisellä tasolla.

Kun tutkittava sairaus eli tutkimusaihe on selvillä, aloitetaan tutkimusnäytteiden ja muun aineiston kerääminen. Sairautta aiheuttavan geenivirheen löytämiseksi tarvitaan DNA-näytteitä sekä sairasta yksilöistä että saman rotuisista terveistä

verrokeista eli kontroleista. Kukin yksilö on tutkittava kliinisesti huolella, ja tutkimusten sisältö vaihtelee tutkittavan sairauden mukaan. Esimerkiksi perinnöllisten lihasdystrofioiden kohdalla tutkitaan seerumista CK, ASAT ja ALAT, ja ainakin osalle sairaista yksilöistä on tarpeen tehdä EMG sekä mahdollisesti tutkia lihasbiopsioita histologisesti tai tehdä muita tutkimuksia. DNA:ta voidaan eristää mistä tahansa solujen tumia sisältävästä näytteestä, ja käytetyimpiä ovat verinäyte (valkosolu-DNA) ja poskisolunäyte, jotka ovat vähiten invasiivisia näytteenottotapoja.

Näytekeräyksen ja kliinisten tietojen keräämisen jälkeen voidaan piirtää sukupuulähtien sairaista yksilöistä. Mikäli näytteitä on saatu kerättyä riittävän kattavasti, voidaan sukupuuanalyysin perusteella muodostaa perusteltu arvio sairauden periytymistavasta. Esimerkiksi dominantisti periytyvä sairaus näkyy sukupuussa jokaisessa sukupolvessa vähintään toisella sairaan yksilön vanhemmista.

Resessiivisesti periytyvä sairaus sen sijaan voi kulkea pitkiäkin aikoja suvussa aiheuttamatta sairastumisia. Kuitenkin 25 % todennäköisyydellä kaksi kantajaa saa sairaan jälkeläisen. X-kromosomaalisesti dominantisti periytyvä sairaus ilmenee kaikkien sairaiden urosten naarasjälkeläisillä, mutta sairaiden naaraiden jälkeläisistä puolet voivat olla terveitä, mikäli sairaalla emällä on vain yksi sairautta aiheuttava variantti. Sen sijaan X-kromosomaalisesti resessiivisesti periytyvä sairaus näkyy kaikkien sairaiden naaraiden urosjälkeläisillä, mutta naaraat ovat ilmeisesti terveitä, mikäli jälkeläisten isäkin on.

Sukupuuanalyysin jälkeen voidaan siirtyä varsinaisiin geneettisiin analyysihin, joita ovat muun muassa kytkentäanalyysit, koko perimän laajuinen assosiaatioanalyysi sekä koko perimän sekvensointi ja kandidaattigeenianalyysi (Strachan 2019).

Kytkentäanalyysissä (engl. linkage analysis) testataan joukko tunnettuja variantteja (geneettisiä markkereita), jotka ovat jakautuneet tasaisesti koko genomiin.

Tarkoituksena on löytää sellainen markkeri, joka kulkee luotettavasti yhdessä toistaiseksi tuntemattoman, sairautta aiheuttavan, variantin kanssa useissa sukututkimuksissa. Variantit sijaitsevat lähellä toisiaan samalla kromosomaalisella alueella, jos meiosisin aikana tapahtuvassa rekombinaatiossa ne eroavat toisistaan harvoin tai eivät koskaan. Koko perimän laajuisessa assosiaatiotutkimuksessa (genome-wide association study, GWAS) taas käytetään näitä samoja markkereita,

mutta lasketaan markkerin ja yksilön ilmiäsuun assosiaatiota yleensä khiin neliötestiä hyödyntämällä. Kummankin menetelmän tavoitteena on paikantaa sairautta aiheuttava geenivariantti tietylle kromosomialueelle, jotta varsinaisen tautivariantin etsintä voidaan keskittää koko genomien sijaan pienelle alueelle sitä. Lisäksi voidaan priorisoida jatkoanalyysiin käytettäviä yksilöitä (Strachan 2019).

Koko genomien ja eksomin sekvensoinnit tarjoavat hypoteesittoman ja ennako-oletuksettoman lähestymistavan perinnöllisten sairauksien aiheuttajien löytämiseksi ja ovat erityisen käyttökelpoisia monogeenisten sairauksien tutkimisessa. (Strachan 2019) Näiden menetelmien etu on, että ratkaisevia löydöksiä voidaan tehdä hyvinkin pienellä näytteen määrällä toisin kuin aiemmin käytössä olleilla vanhemmilla tutkimusmenetelmillä. Eksomin sekvensoinnissa nimensä mukaisesti tutkitaan eksomiin sisältyvät geenialueet, eli proteiineja koodaava perimän osa. Sen haaste on, että pilkotun eksomin alku- ja loppupään geenit saattavat jäädä epäselviksi ja esimerkiksi suurten rakenteellisten varianttien paikantaminen on vaikeaa (Bamshad ym. 2011). Intronisella alueella sijaitsevat tautivariantit jäävät myös kokonaan tämän menetelmän ulkopuolelle. Nykyään koiragenetiikassa käytetäänkin lähes yksinomaan koko genomien sekvensointia, jossa nimensä mukaisesti luetaan koko perimä (Strachan 2019).

Ihmisillä ja koirilla eksomisekvensointi tuottaa noin 20 000 varianttia ja kokogenomien sekvensointi noin 4 miljoonaa varianttia eli kohtaa, joissa sekvensoidun yksilön perimä eroaa vertailuperimästä. Näin saadusta varianttilistasta on seuraavaksi erotettava sairautta aiheuttava variantti (Strachan 2019), ja tämä tehdään yleensä suodattamalla eli filtteröimällä variantteja terveisiin verrokkiperimiin vertaamalla: jos jotakin listan varianttia esiintyy terveillä verrokeilla, ei se todennäköisesti aiheuta sairautta. Variantteja voidaan myös priorisoida sen perusteella, ennustavatko tietokoneohjelmat varianttien aiheuttavan muodostuvan proteiinin toiminnan vaurioitumista.

Eri varianttimuutokset ennustavat erilaisia vaikutuksia muodostuvalle proteiinille. Missense-variantti tarkoittaa yhden emäksen korvautumista toisella siten, että muodostuva aminohappo vaihtuu toiseksi. Nonsense-variantissa emäsmuutoksen seurauksena koodataan DNA:n lopetuskodoni. Splicing-variantista puhutaan, kun mutaatio on tapahtunut eksonin ja intronin rajalla, eli niin sanotussa splicing-

kohdassa. Muutos voi häiritä RNA:n silmukointia, joka voi johtaa eksonien poistumiseen tai intronien sisällyttämiseen ja muuttaa siten proteiinin koodaavaa sekvenssiä. Frameshift-variantissa emäsmäärä muuttuu siten, että koodin lukukehys muuttuu, jolloin koodattava proteiini koostuu eri aminohapoista, kunnes muuttuneen lukukehysten myötä kohdataan lopetuskodoni (NCI 2024).

Priorisointia voidaan tehdä lisäksi kohdegeenien perusteella: esimerkiksi lihasdystrofioiden kohdalla variantit tunnetuissa sairauteen liitetyissä geeneissä ovat lähtökohtaisesti kiinnostavia. Näiden analyysien perusteella valitaan yksi tai useampi variantti jatkovarmistustutkimuksiin eli validaatioon, jossa selvitetään variantin yhteys sairauteen segregatioanalyysissä. Tässä menetelmässä genotyyppitetään kaikki saatavissa olevat sairaiden ja terveiden yksilöiden näytteet validoitavan variantin suhteen ja tutkitaan, kulkeeko varianttistatus ja yksilön ilmiäisy yhdessä. Esimerkiksi resessiivisissä monogeenisissä sairauksissa variantin suhteen homotsygootit ovat sairaita, mutta kantajat ja villityypin yksilöt terveitä (Strachan 2019).

Mikäli segregatioanalyysin tulokset tukevat variantin patogeenisuutta, siirrytään variantin validaatioon toiminnallisin eli funktionaalisin testein ja analyysin. Löydetyn variantin osoittaminen tutkittavaa sairautta aiheuttavaksi on aina tärkeää riippumatta siitä, miten ehdokasvariantti on tunnistettu (Strachan 2019). Variantin patogeenisuutta on mahdollista arvioida esimerkiksi tietokoneohjelmilla, jotka ennustavat proteiinien rakennetta ja variantin todennäköistä vaikutusta siihen. Esimerkki tällaisesta ohjelmasta on PolyPhen.

PolyPhen on työkalu, joka ennustaa aminohappomuutoksen mahdollisen vaikutuksen ihmisen proteiinin rakenteeseen ja toimintaan hyödyntäen yksinkertaisia fysikaalisia ja vertailevia periaatteita. Ennuste perustuu useisiin ominaisuuksiin, jotka kattavat sekvenssitiedon, fylogeneettisen tiedon ja rakenteelliset ominaisuudet, jotka kuvaavat kyseistä muutosta. PolyPhen analysoi tietyn proteiinin aminohappomuutoksen osalta erilaisia muutoksen kohdan sekvenssiin ja rakenteeseen perustuvia ominaisuuksia ja syöttää ne todennäköisyyspohjaiselle luokittelijalle (PolyPhen 2017). Joskus ehdokasvariantin varmistamiseksi käytetään kokeellisia geenimuuntelutekniikoita tai soluviljelmiä, joissa voidaan tuottaa tervettä ja variantin muuttamaa proteiinia ja tutkia muodostuvan proteiinin toiminnan mahdollista muuttumista. Yksi tapa arvioida

variantin patogeenisuutta on myös selvittää, onko vastaavaa varianttia liitetty sairauteen ihmisillä tai jollakin koe-eläimenä käytetyllä eläinlajilla, kuten hiirillä. Esimerkiksi ClinVar-tietokantaan kerätään tietoa mahdollisista patogeenisista varianteista ihmisillä (Strachan 2019) ja sieltä löytyy tällä hetkellä (lokakuu 2024) yli 4,6 miljoonaa tulosta (ClinVar 2024).

2.6 Perinnöllinen lihasdystrofia schapendoeseilla

Vuonna 2018 eräs schapendoesharrastaja otti yhteyttä Helsingin yliopiston koiragenetiikantutkimusryhmään, koska usealla suomalaisella schapendoesilla oli todettu kohonneet maksa- ja lihasentsyymi-arvot veressä, ja osa koirista oireili samankaltaisesti. Yhdistäviä oireita olivat laihtuminen, krooniset suolisto-oireet, kuten oksentelu ja ripuli, ruokahaluttomuus, lihasheikkous ja -jäykkyys, väsymys, takaraajojen tärinä sekä alentunut lämmön- ja rasituksensietokyky. Tutkimusryhmä kiinnostui tapauksien mahdollisesta perinnöllisestä taustasta ja alkoi tutkia sen kliinistä kuvaa, patologisia löydöksiä ja geneettistä aiheuttajaa (Sipilä 2024).

Tähän mennessä tutkimukseen on kerätty näytteet yli 300 schapendoesista. Sukutauluanalyysin ja alustavien geneettisten analyysien perusteella tiedetään, että schapendoesien lihasdystrofia periytyy autosomaalisesti resessiivisesti. Tällä hetkellä sairauteen liittyvä kromosomialue on selvitetty, mutta yksittäisen aiheuttajavariantin etsintä jatkuu yhä (Sipilä 2024).

Osana Helsingin yliopiston tutkimusta on suoritettu myös ruumiinavauksia sairaille schapendoeseille, jotka oireiden vakavuuden vuoksi on jouduttu lopettamaan. Näiden histopatologisten tutkimusten alustavia tuloksia on esitelty neljän koiran osalta (Syrjä ym. 2024). Kaikilla oli etenevästi heikentynyt rasituksen- ja lämmönsietokyky, väsymystä sekä merkittävästi kohonneet CK-, ALAT- ja ASAT-pitoisuudet. Verinäytteistä tehtyjen tutkimusten lisäksi koirille tehtiin neurologinen tutkimus, lihassähkökäyrätutkimus ja motoristen hermojen johtavuustutkimus. Sähködiagnostiikkatutkimukset indikoivat myopatiaa. Eutanasian jälkeisissä tutkimuksissa paljastui pääasiassa tyypin I lihassyihin vaikuttava myopatia. Kolmella tutkituista koirista oli lievä verisuonten amyloidoosi, kahdella lievä kupariperäinen krooninen hepatiitti (Syrjä ym. 2024).

Myös Suomen Schapendoes ry on kerännyt viime vuodet systemaattisesti tietoja koirista, joilta CK, ASAT ja ALAT on mitattu, jotta lihasdystrofiaa sairastavat yksilöt voitaisiin tunnistaa ja jotta niitä ei käytettäisi epähuomiossa jalostukseen. Tiedot pidetään julkisesti nähtävillä yhdistyksen internetsivuilla (<https://www.schapendoes.fi/jalostus/terveystietopankki/>) ja elokuun 2024 loppuun mennessä veriarvot on ilmoitettu yhteensä 262 schapendoesin osalta. Valtaosa koirista on suomalaisia. Näistä 247 koiran tuloksissa CK on mukana, ja niistä 45:llä CK on viiterajaan nähden vähintään yli kaksinkertainen. Lisäksi arvot on ilmoitettu neljästä koirasta, joilla ALAT on ollut vähintään kolminkertainen viiterajaan nähden, mutta joista kolmella lihasentsyymiarvoa ei ole tutkittu ja yhdellä se on viiterajoissa (LI-MA 2024).

Helsingin yliopiston tutkimusprojekti jatkuu edelleen ja johtaa toivottavasti geenitestin kehittämiseen lähiaikoina.

3 POHDINTA

Ihmisillä ja koirilla tunnetaan paljon erilaisia lihasdystrofioita. Monen sairaustyyppin oireet ja tutkimuslöydökset ovat lähellä toisiaan, jolloin pelkän kliinisen tutkimuksen perusteella on mahdotonta sanoa mistä lihasdystrofiasta on kyse. Schapendoesien lihasdystrofiaoireista tekee hieman poikkeavan sairaiden yksilöiden ruoansulatuskanavaoireilu, jota on raportoitu klassisten lihasdystrofiaoireiden lisäksi.

Lihasdystrofioiden luokittelussa ihmisten ja koirien välillä tuntuu olevan hieman eroavaisuuksia, ja lajien sisälläkään luokittelu ei aina ole yksiselitteistä. Esimerkiksi koirilla puhutaan DMD:stä aina, kun lihasdystrofia aiheutuu dystrofiinin ongelmista, kun taas ihmisillä DMD:stä puhutaan vain, jos dystrofiinia ei tuoteta ollenkaan, ja BMD:stä, jos dystrofiinia tuotetaan, mutta sen määrä on vähentynyt tai toiminta muuten heikentynyt (Sommer ja Auranen 1997). Koirien kohdalla nämä kaksi sairautta näytetään niputtavan yhdeksi, mistä esimerkkinä mainittakoon labradorinnoutajilla ja japaninpystykorvilla todettu dystrofiinin häiriö (ei siis täydellinen puutos), josta kuitenkin puhutaan DMD:nä (Kornegay ym. 2017).

Luokittelussa samanlaisilla oireilla ja samassa geenissä sijaitsevasta virheestä johtuvalle sairaudelle on välillä kaksi eri nimeä. Etenkin kongenitaalisten lihasdystrofioiden ryhmään kuuluvat sairaudet saattavat kuulua toiseenkin lihasdystrofiakategoriaan. Voidaanhan lihasdystrofia havaita jo hyvin nuorella iällä, vastasyntyneelläkin, jolloin kyseessä on selvästi synnynnäinen sairaus. Saman mutaation aiheuttama lihasdystrofia voi kuitenkin jollakulla toisella ilmetä vasta vanhempana. Esimerkiksi *POMT*-geenien ja *GMPPB*-geenin mutaatioita tavataan sekä kongenitaalisissa lihasdystrofioissa että LGMD:issa. Lisäksi kongenitaalsiin lihasdystrofioihin kuuluva Ullrich-Bethlemin tauti aiheuttaa epäselvyyttä nimeämiskäytäntöineen. Välillä puhutaan yhdestä sairaudesta nimeltään Ullrich-Bethlemin tauti, mutta välillä sairaus erotellaan Ullrichin kongenitaalseksi lihasdystrofiaksi ja Bethlemin myopatiaksi. Jälkimmäisen oireetkin alkavat vasta myöhemmällä iällä (Lihastautiliitto 2024), jolloin sairaus ei varsinaisesti ole kongenitaalinen.

Yksi merkittävä lihasdystrofioita toisistaan erottava tekijä on kohdelihasten sijainti. FSHD:ssa heikkenevät ensisijaisesti kraniaaliosan lihaksisto, LGMD:ssa raajojen

proksimaalipään, lantion ja hartioiden/lapojen lihakset ja niin edelleen. Schapendoesien lihasdystrofia vaikuttaa merkittävimmin takaraajojen syviin koukistajalihaksiin, lapojen alueen lihaksiin sekä puremalihaksiin (Syrjä ym. 2024).

Monien lihasdystrofioiden geneettinen tausta on selvinnyt vasta lähivuosina geenitutkimusmenetelmien kehittyessä. Valtaosa tunnetuista lihasdystrofoista periytyy autosomaalisesti joko resessiivisesti tai dominantisti. Poikkeuksena on muun muassa niin ihmisillä kuin koirillakin virheet X-kromosomissa sijaitsevassa *DMD*-geenissä, josta seuraa DMD tai ihmisillä myös BMD. Kehityksen myötä tutkimuksiin tarvittavat laitteet ja välineet ovat muuttuneet myös edullisemmiksi, jolloin tutkimuksen tekoon ei tarvita yhtä mittavaa rahoitusta.

Schapendoesien lihasdystrofian geneettistä taustaa on tutkittu Helsingin yliopistossa vuodesta 2018. Sairauden periytymistavaksi on varmistunut autosomaalinen resessiivinen, ja sairautta aiheuttava geenivirhe on paikannettu tietylle kromosomialueelle. Toivottavasti lähiaikoina tutkimukset etenevät hyvällä menestyksellä ja sairautta aiheuttava geenivirhe löytyy. Tämä mahdollistaisi geenitestin kehittämisen jalostuksen ja diagnostiikan avuksi.

Lähteet

Bamshad, M. J., Shendure, J., Ng, S. B., Bigham, A. W., Tabor, H. K., Emond, M. J. & Nickerson, D. A. (2011) Exome sequencing as a tool for Mendelian disease gene discovery. *Nature reviews. Genetics*, 12(11), 745-755.

Bolduc, V., Minor, K. M., Hu, Y., Kaur, R., Friedenber, S. G., Van Buren, S., Guo, L. T., Glennon, J. C., Marioni-Henry, K., Mickelson, J. R., Bönnemann, C. G. & Shelton, G. D. (2020) Pathogenic variants in COL6A3 cause Ullrich-like congenital muscular dystrophy in young Labrador Retriever dogs. *Neuromuscular disorders: NMD*, 30(5), 360-367.

Bushby, K. M. D., Finkel, R. M. D., Birnkrant, D. J. M. D., Case, L. E. D. P. T., Clemens, P. R. M. D., Cripe, L. M. D., Kaul, A. M. D., Kinnett, K. M. S. N., McDonald, C. M. D., Pandya, S. P. T., Poysky, J. P., Shapiro, F. M. D., Tomezsko, J. P. & Constantin, C. P. (2010) Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet neurology*, 9(1), 77-93.

Christen, M., Indzhova, V., Guo, L. T., Jagannathan, V., Leeb, T., Shelton, G. D. & Brocal, J. (2021) LAMA2 Nonsense Variant in an Italian Greyhound with Congenital Muscular Dystrophy. *Genes*, 12(11), 1823.

ClinVar 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/submitters/>, haettu 14.10.2024, päivitetty 9.10.2024.

Cox, M. L., Evans, J. M., Davis, A. G., Guo, L. T., Levy, J. R., Starr-Moss, A. N., Salmela, E., Hytönen, M. K., Lohi, H., Campbell, K. P., Clark, L. A. & Shelton, G. D. (2017) Exome sequencing reveals independent SGCD deletions causing limb girdle muscular dystrophy in Boston terriers. *Skeletal muscle*, 7(1), 15-15.

Dubowitz, V., Sewry, C. A. & Oldfors, A. (2020) *Muscle Biopsy: A Practical Approach*, 5 edition. Chantilly: Elsevier. 46–77.

Eerola H. 2021. Kreatiiniikinaasi. <https://www.terveyskirjasto.fi/snk03141>, haettu 3.10.2024, päivitetty 26.10.2021.

Fimlab 2023. Aspartaattiaminotransferaasi. <https://fimlab.fi/tutkimus/6369>, haettu 25.12.2024, päivitetty 7.2.2023.

Fuchs, J., Bockay, A., Liptak, T., Ledecy, V. & Kuricova, M. (2022) Practical use of electromyography in veterinary medicine - A review. *Veterinární medicína*, 67(3), 113-122.

Giardina, E., Camaño, P., Burton-Jones, S., Ravenscroft, G., Henning, F., Magdinier, F., Stoep, N., Vliet, P. J., Bernard, R., Tomaselli, P. J., Davis, M. R., Nishino, I., Oflazer, P., Race, V., Vishnu, V. Y., Williams, V., Sobreira, C. F. R., Maarel, S. M., Moore, S. A., Voermans, N. C. & Lemmers, R. J. L. F. (2024) Best practice guidelines on genetic diagnostics of facioscapulohumeral muscular dystrophy: Update of the 2012 guidelines. *Clinical genetics*, 106(1), 13-26.

Huml R. ja Perez D. FSHD: The Most Common Type of Muscular Dystrophy? Teoksessa: Huml R (toim.) Muscular dystrophy. 1. p. Springer International Publishing, Sveitsi 2015. 9–19

Jankelunas, L., Murthy, V. D., Chen, A. V., Minor, K. M., Friedenber, S. G., Cullen, J. N., Guo, L. T., Mickelson, J. R. & Shelton, G. D. (2023) Novel COL6A3 frameshift variant in American Staffordshire Terrier dogs with Ullrich-like congenital muscular dystrophy. *Journal of veterinary internal medicine*, 37(6), 2504-2509.

Kohli, R., Harris, D. C. & Whittington, P. F. (2005) Relative Elevations of Serum Alanine and Aspartate Aminotransferase in Muscular Dystrophy. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 41(1), 121-124.

Kornegay, J. N. (2017) The golden retriever model of Duchenne muscular dystrophy. *Skeletal muscle*, 7(1), 9-9.

Kääriäinen ja Toivanen 2023. Sairauksien periytyvyys. <https://www.terveyskirjasto.fi/dlko0985>, haettu 20.10.2024, päivitetty 9.2.2023.

LI-MA 2024. Lihas-maksa-arvot julkaisulupa. <https://bin.yhdistysavain.fi/1605052/aW81ZJF1pKP05G8uE1AJ0arRq7/LI-MA.pdf>, haettu 20.10.2024, päivitetty 29.8.2024.

Lihastautiliitto 2024. Diagnoosit. <https://lihastautiliitto.fi/lihastaudit/diagnoosit/>, haettu 23.9.2024.

Lindblad-Toh, K., Wade, C. M., Mikkelsen, T. S., Karlsson, E. K., Jaffe, D. B., Kamal, M., Clamp, M., Chang, J. L., Kulbokas, E. J., III & Zody, M. C. (2005) Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature*, 438(7069), 803-819.

Magri, F., Nigro, V., Angelini, C., Mongini, T., Mora, M., Moroni, I., Toscano, A., D'Angelo, M. G., Tomelleri, G., Siciliano, G., Ricci, G., Bruno, C., Corti, S., Musumeci, O., Tasca, G., Ricci, E., Monforte, M., Sciacco, M., Fiorillo, C., Gandossini, S., Minetti, C., Morandi, L., Savarese, M., Fruscio, G. D., Semplicini, C., Pegoraro, E., Govoni, A., Brusa, R., Del Bo, R., Ronchi, D., Moggio, M., Bresolin, N. & Comi, G. P. (2017) The italian limb girdle muscular dystrophy registry: Relative frequency, clinical features, and differential diagnosis. *Muscle & nerve*, 55(1), 55-68.

Mah J. Duchenne and becker muscular dystrophies + An Overview of the Other Muscular Dystrophies: Underlying Genetic and Molecular Mechanisms Teoksessa: Huml R (toim.) Muscular dystrophy. 1. p. Springer International Publishing, Sveitsi 2015. 21–53

Mickelson, J. R., Minor, K. M., Guo, L. T., Friedenber, S. G., Cullen, J. N., Ciavarella, A., Hambrook, L. E., Brenner, K. M., Helmond, S. E., Marks, S. L. & Shelton, G. D. (2021) Sarcoglycan A mutation in miniature dachshund dogs causes limb-girdle muscular dystrophy 2D. *Skeletal muscle*, 11(1), 2-2.

Mikkola, L. I., Holopainen, S., Lappalainen, A. K., Pessa-Morikawa, T., Augustine, T. J. P., Arumilli, M., Hytönen, M. K., Hakosalo, O., Lohi, H. & Iivanainen, A. (2019) Novel protective and risk loci in hip dysplasia in German Shepherds. *PLoS genetics*, 15(7), e1008197.

Mills, K. R. (2005) The basics of electromyography. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*, 76(suppl 2), ii32-ii35.

Miyadera, K., Acland, G. M. & Aguirre, G. D. (2012) Genetic and phenotypic variations of inherited retinal diseases in dogs: the power of within- and across-breed studies. *Mammalian genome*, 23(1-2), 40-61.

Movet 2019. Laboratoriokäsikirja.

<https://www.movet.fi/laboratoriokasikirja/tallennettava-kasikirja/>, haettu 15.10.2024.

Movet 2024. Tutkimusvalikoima ja hinnasto 2024.

<https://www.movet.fi/tutkimusvalikoima-hinnasto/>, haettu 18.10.2024.

Nathwani, R. A., Pais, S., Reynolds, T. B. & Kaplowitz, N. (2005) Serum alanine aminotransferase in skeletal muscle diseases. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 41(2), 380-382.

NCI Dictionary of genetic terms.

<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/genetics-dictionary/>, haettu 29.12.2024.

Nicholas, F. W., Tammen, I., & Sydney Informatics Hub. 2024.

<https://omia.org/OMIA000698/9615/>, haettu 21.10.2024, päivitetty 6.9.2024.

NIH 2020. How is muscular dystrophy (MD) diagnosed?

<https://www.nichd.nih.gov/health/topics/musculardys/conditioninfo/diagnosed>, haettu 17.10.2024, päivitetty 11.9.2020.

OMIA 2024. <https://omia.org/home/>, haettu 20.10.2024

Panwar, D., Singh, K. G., Mathur, S., Prasad, B., Joshi, A., Lal, V. & Thatai, A. (2022) Heterozygous missense variant in the TTN gene causing Tibial muscular dystrophy. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 23(1), 65-6.

Polyphen 2017. Overview. <http://genetics.bwh.harvard.edu/wiki/!pph2/overview>, haettu 29.12.2024, päivitetty 10.3.2017.

Raheem, O., Suominen, T., Hackman, P., Vihola, A., Auranen, M., Kalimo, H., Mahjneh, I., Kärppä, M., Haapasalo, H. & Udd, B. (2006) Hartia-lantiodystrofioiden molekyyli­genetiikka Suomessa. *Duodecim (Helsinki, Finland : 1961)*, 122(17), 2130.

Rhodes, T. H., Vite, C. H., Giger, U., Patterson, D. F., Fahlke, C. & George, A. L. (1999) A missense mutation in canine ClC-1 causes recessive myotonia congenita in the dog. *FEBS letters*, 456(1), 54-58.

Salari, N., Fatahi, B., Valipour, E., Kazeminia, M., Fatahian, R., Kiaei, A., Shohaimi, S. & Mohammadi, M. (2022) Global prevalence of Duchenne and Becker muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis. *Journal of orthopaedic surgery and research*, 17(1), 96-96.

Sharp, N. J. H., Kornegay, J. N., Van Camp, S. D., Herbstreith, M. H., Secore, S. L., Kettle, S., Hung, W. Y., Constantinou, C. D., Dykstra, M. J., Roses, A. D. & Bartlett, R. J. (1992) An error in dystrophin mRNA processing in golden retriever muscular dystrophy, an animal homologue of Duchenne muscular dystrophy. *Genomics (San Diego, Calif.)*, 13(1), 115-121.

Shelton, G. D. (2010) Routine and specialized laboratory testing for the diagnosis of neuromuscular diseases in dogs and cats. *Veterinary clinical pathology*, 39(3), 278-295.

Shelton, G. D., Minor, K. M., Guo, L. T., Friedenberg, S. G., Cullen, J. N., Hord, J. M., Venzke, D., Anderson, M. E., Devereaux, M., Prouty, S. J., Handelman, C., Campbell, K. P. & Mickelson, J. R. (2021) Muscular dystrophy-dystroglycanopathy in a family of Labrador retrievers with a LARGE1 mutation. *Neuromuscular disorders : NMD*, 31(11), 1169-1178.

Shelton, G. D., Minor, K. M., Thomovsky, S., Guo, L. T., Friedenberg, S. G., Cullen, J. N. & Mickelson, J. R. (2022) Congenital muscular dystrophy in a dog with a LAMA2 gene deletion. *Journal of veterinary internal medicine*, 36(1), 279-284.

Sipilä T. 2024. Lihassairaus. <https://www.schapendoes.fi/jalostus/lihassairaus/>, haettu 19.10.2024.

Smith, B. F., Yue, Y., Woods, P. R., Kornegay, J. N., Shin, J.-H., Williams, R. R. & Duan, D. (2011) An intronic LINE-1 element insertion in the dystrophin gene aborts dystrophin expression and results in Duchenne-like muscular dystrophy in the corgi breed. *Laboratory investigation*, 91(2), 216-231.

Somer, H. & Auranen, M. (1997) Gene errors in muscular diseases. *Duodecim (Helsinki, Finland : 1961)*, 113(18), 1795-1802.

Steffen, F., Bilzer, T., Brands, J., Golini, L., Jagannathan, V., Wiedmer, M., Drögemüller, M., Drögemüller, C. & Leeb, T. (2015) A Nonsense Variant in COL6A1 in Landseer Dogs with Muscular Dystrophy. *G3 : genes - genomes - genetics*, 5(12), 2611-2617.

Strachan, T. & Read, A. P. (2019) *Human Molecular Genetics*, Fifth edition. edition. Milton: CRC Press. 549–571.

Syrjä, P., Jokinen, T., Kaukonen, M. & Lohi, H. (2024) Differential diagnosis for hepatic disease as the cause of serum ALAT increase; myopathy of the Schapendoes breed dog. *Journal of comparative pathology*, 210, 63-63.

Taghizadeh, E., Rezaee, M., Barreto, G. E. & Sahebkar, A. (2019) Prevalence, pathological mechanisms, and genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: A review. *Journal of cellular physiology*, 234(6), 7874-7884.

Tunturi S. 2024. Alaniiniaminotransferaasi.

<https://www.terveyskirjasto.fi/snk03071>, päivitetty 13.5.2024, haettu 1.10.2024, päivitetty 13.5.2024.

Vieira, N. M., Elvers, I., Alexander, M. S., Moreira, Y. B., Eran, A., Gomes, J. P., Marshall, J. L., Karlsson, E. K., Verjovski-Almeida, S., Lindblad-Toh, K., Kunkel, L. M. & Zatz, M. (2015) Jagged 1 Rescues the Duchenne Muscular Dystrophy Phenotype. *Cell*, 163(5), 1204-1213.

Weir M. ja Barnette C. 2023. Muscular Dystrophy. <https://vcahospitals.com/know-your-pet/muscular-dystrophy>, haettu 17.10.2024.

Wisdom Panel 2024. <https://www.wisdompanel.com/en-us/dog-dna-tests?modal=Xoe5lhAAACIAC1Dy>, haettu 4.10.2024.

Yang, R. Z., Park, S., Reagan, W. J., Goldstein, R., Zhong, S., Lawton, M., Rajamohan, F., Qian, K., Liu, L. & Gong, D. W. (2009) Alanine aminotransferase isoenzymes: Molecular cloning and quantitative analysis of tissue expression in rats and serum elevation in liver toxicity. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 49(2), 598-607.