

HOLSTEININ PERINNÖLLISET GEENIVIRHEET



Ammattikorkeakoulututkinnon opinnäytetyö

Maaseutuelinkeinot, Mustiala

kevät 2021

Maria Vuorisola

Tekijä	Maria Vuorisola	Vuosi 2021
Työn nimi	Holsteinin perinnölliset geenivirheet	
Ohjaajat	Jari Heikkonen	

TIIVISTELMÄ

Nautojen perinnölliset sairaudet ovat joko yksittäisten geenien tai alleelijoukkojen, eli haplotyyppien, aiheuttamia. Nykyaikaisten tutkimusmenetelmien avulla holstein-rodulla esiintyviä perinnöllisiä geenivirheitä on löydetty yhteensä 24 kappaletta. Suurin osa geenivirheistä aiheuttaa sairastuneelle eläimelle negatiivisia vaikutuksia terveyteen, hedelmällisyyteen ja tuotokseen. Geenivirheet aiheuttavat muun muassa alkiokuolemia, epämuodostumia ja erilaisia fyysisiä oireita. Genomitestin yhteydessä holsteinilta on nykypäivänä mahdollista saada tulokset seuraavista geenivirheistä: haplotyyppit HH1, HH3, HH4, HH6, HH7 sekä BLAD, RP1, maidon betakaseiinityppi ja nupous.

Opinnäytetyön tilaaja on suomalainen karjanjalostusosuuskunta Faba Osk.

Tutkimuksellisessa osiossa selvitettiin seitsemän genomitestin avulla todettavan geenivirheen esiintyvyys suomalaisten holsteinnaaraiden keskuudessa. Suomalaisten holsteinnaaraiden kesken esiintyvyydeltään yleisemmiksi geenivirheiksi osoittautuivat haplotyyppi 3, jonka esiintyvyys on 4,1 % ja haplotyyppi 1, jonka esiintyvyys on 2,4 %. Muiden tutkimukseen sisältyneiden geenivirheiden frekvenssit olivat huomattavasti matalammat ja vaihtelivat välillä 1,43 - 0,04 %. Tutkimuksen perusteella haplotyyppien 1 ja 3 esiintyvyys antaa aihetta niiden tarkkailuun, muiden geenivirheiden osalta tulokset eivät ole huolestuttavia.

Avainsanat geenivirheet, perinnölliset sairaudet, defektit

Sivut 56 sivua

Author Maria Vuorisola

Year 2021

Subject Holstein hereditary genetic defects

Supervisors Jari Heikkonen

ABSTRACT

Hereditary diseases of cattle are caused by either individual genes or allelic sets, haplotypes. Many hereditary traits are defined by more than one gene. Modern research methods have been used to find 24 hereditary genetic defects in the Holstein cattle to this day. Most genetic defects cause negative effects on the health, fertility and yield of the affected animal. They cause, among other things, embryonic deaths, deformities and various physical symptoms. In the context of genome testing, it is now possible to obtain results from Holstein for the following genetic defects: haplotypes HH1, HH3, HH4, HH6, HH7 and BLAD, RP1, beta-casein type of milk and polledness. Because the last two can be considered as positive traits in dairy breeding rather than harmful genetic defects, they are not included in the study.

The thesis is commissioned by the Finnish livestock breeding cooperative Faba Osk. The theoretical part of the thesis familiarises with all hereditary genetic defects in Holstein. The research section investigated frequency of hereditary defects which can be established by genomic test, among Finnish Holstein females. Among Finnish Holstein population, the most common genetic defects were haplotype 3, with frequency of 4,1 % and haplotype 1, which has a frequency of 2,4 %. The incidences of other genetic defects included in the study were quite small and ranged from 0,1 % to 0,6 %. Based on the study, the prevalence of haplotypes 1 and 3 warrants their monitoring, and for other genetic defects the results are not worrying.

Keywords defects, genetic traits, haplotypes

Pages 56 pages

Sisälllys

1	Johdanto	1
2	Geenivirheiden periytyminen.....	3
2.1	Rodun jalostuksen historiaa.....	5
2.2	Sukusiitos ja pullonkaulaefekti	6
3	Geenivirheiden taloudelliset vaikutukset.....	9
4	Holsteinin geenivirheet	10
5	Haitalliset haplotyytit	14
6	Muut resessiivisesti periytyvät geenivirheet.....	21
6.1	RP1	21
6.2	BLAD	21
6.3	BY.....	22
6.4	RC	23
6.5	CVM.....	24
6.6	Muulinjalka.....	25
6.7	Perinnöllinen sinkin puutos	26
6.8	DUMPS	27
6.9	Tekijän XI puutos.....	27
6.10	Citrullinemia.....	28
6.11	Kardiomyopatia.....	28
7	Dominoivat geenivirheet.....	29
7.1	Dominoiva punainen väri	29
7.2	Bulldog	29
7.3	Nupous	31
7.4	Maidon betakaseiinityppi.....	31
7.5	Maidon kappakaseiinityppi	32
8	Tutkimus geenivirheiden esiintyvyydestä suomalaisilla holsteinnaarilla	33
8.1	Tutkimuksen kuvaus.....	33
8.2	Aineisto ja menetelmät.....	34
8.3	Tulokset.....	35
9	Yhteenveto ja johtopäätökset	44

1 Johdanto

Nautojen kesyyntymisellä on ollut dramaattinen vaikutus niiden kantamaan geeniperimään. Luonnonvalinnan väheneminen, jalostus kapeista geneettisistä lähtökohdista sekä populaation nopea kasvu ovat johtaneet perinnöllisen monimuotoisuuden vähenemiseen ja ei-toivottuihin vaikutuksiin, kuten geenivirheiden ilmenemiseen (Virgen-Méndez ym., 2019). Perinnölliset geenivirheet ovat melko harvinaisia sairauksien aiheuttajia geeni- tai kromosomitasolla. Perinnöllisiä sairauksia on kaikilla nautaroduilla, mutta jotkut niistä liittyvät voimakkaasti tiettyihin rotuihin. Rodun yleisyys ja perinnöllisen sairauden vakavuus sekä esiintyvyys vaikuttavat siihen, kuinka paljon sairauksia halutaan tutkia ja välttää. (Faba, n.d.-a)

Keinosiemennyksen ja alkionsiirtoteknologian aikakausi on mahdollistanut lypsyrotujen nopean geneettisen edistymisen, tuotospotentiaalın kasvun, sekä hyvien ja huonojen perinnöllisten ominaisuuksien levittäytymisen maailmanlaajuisiksi. Useita geenivirheitä on tavattu holsteinilla ympäri maailman sonnien siemenen sekä alkuiden kansainvälisen kaupan takia (Kovalainen, 2017).

Holstein on yleisin lypsykarjarotu maailmalla, sekä nykypäivänä suosituin rotu myös Suomessa. Rotu on yleistynyt ensisijaisesti erinomaisten tuotosominaisuuksiensa vuoksi. Vuonna 2020 Suomessa oli noin 110 000 holstein-rotuista lehmää. Tämä on 53,7 prosenttia kaikista suomalaisista lypsylehmistä. Vuonna 2015 holsteinin osuus suomalaisissa tuotosseurannassa olevissa lypsykarjoissa oli vielä 43,3 %. Rodun suosion vuoksi sen geneettisiä mutaatioita on tutkittu runsaasti ympäri maailman. (Nokka, 2021; Gholap ym., 2014)

Holstein-rodulla esiintyviä perinnöllisiä geenivirheitä on löydetty yhteensä 24 kappaletta. Näihin lukeutuvat resessiivisesti eli peittyvästi periytyvät, alkiokuolemia ja hedelmällisyysongelmia aiheuttavat haitalliset haplotyytit HH1-HH7 ja kolesterolin puutosta aiheuttava HCD. Muita resessiivisesti periytyviä geenivirheitä on löydetty 11 kappaletta. Nämä ovat RP1, BLAD, BY, RC, CVM, muulinjalka, perinnöllinen sinkin puutos, DUMPS, tekijän XI puutos, citrullinemia ja kardiomyopatia. Ne aiheuttavat muun muassa

epämuodostumia, alkiokuolemia ja erilaisia fyysisiä oireita. Osa on sairastuneelle eläimelle letaaleja eli kuolemaan johtavia. Holsteinilta löydettyjä dominoivasti eli vallitsevasti periytyviä geenivirheitä ovat bulldog-syndrooma, nupous, maidon beta- ja kappakaseiinityppi sekä dominoiva punainen väri.

Genomisella valinnalla tarkoitetaan jalostusarvon ennustamista ja valintapäätösten tekemistä yksilön kantamien geenien perusteella. Nautojen geneettisten ominaisuuksien tutkimiseen tarkoitettut menetelmät ovat kehittyneet harppauksin viime vuosikymmenenä. PCR- eli polymeerasiketjureaktiomenetelmä on mahdollistanut perinnöllisten sairauksien tutkimisen ja löytämisen (Kovalainen, 2017). Tämän sekä DNA-määritysten yleistymisen myötä tietämys lypsykarjan kantamista geenivirheistä on lisääntynyt ja niitä on alettu välttää entistä tehokkaammin.

Genomitestaus, genominen jalostus ja indeksit ovat olleet Suomessa jalostuksen työkaluja jo vuosikymmenen ajan. Viimeisen viiden vuoden sisällä genomitestauksen kehityssuunta on ollut jatkuva kasvu. Vuonna 2016 Faba analysoi genominäytteitä kaikkiaan noin 13 200 kpl, kun taas vuonna 2020 genomitestiin lähetettiin yhteensä lähes 35 400 näytettä. Holstein-rodun näytemäärien trendi on sekin ollut kasvava. Vuonna 2018 Faba analysoi 11812 kpl holsteinin genominäytettä ja vuonna 2020 määrä oli 15171 kpl, mikä oli yli puolet (55,6 %) kaikista genomitesteistä. (Närkki, 2021) DNA-määrittämiä on mahdollista Suomessa tilata Faban, Semex Finlandin tai HH Embryon kautta. DNA-määrittäksen avulla voidaan saada tietoa eläimen perimästä, perinnöllisistä sairauksista sekä jalostettavista ominaisuuksista niitä kuvaavien indeksien avulla. Kaikkia geenivirheitä ei voida todeta genomitestillä, vaan osa vaatii erilliset laboratoriotestit. Lypsykarjan DNA-määrittäksellä nopeutetaan jalostustyötä, parannetaan eläinainesta ja saavutetaan taloudellista hyötyä. Jalostusarvoiltaan heikommat yksilöt sekä vakavien geenivirheiden kantajat voidaan poistaa karjasta. Genomitestillä saadaan lisäksi varmistettua eläimen polveutumisen.

Opinnäytetyössä esitellään holsteinilla esiintyviä perinnöllisiä geenivirheitä eli defektejä. Opinnäytetyön tutkimuksellisessa osiossa perehdytään suomalaisten holsteinlehmien ja -hiehojen DNA-testituloksiin. Työn tarkoitus on selvittää genomitestillä todettavien perinnöllisten geenivirheiden frekvenssi eli esiintyvyys suomalaisessa holsteinpopulaatiossa. Opinnäytetyön tilaaja on kotimainen karjanjalostusosuuskunta Faba Osk.

2 Geenivirheiden periytyminen

Naudalla on diploidinen eli kaksinkertainen kromosomisto, joka pitää sisällään 30 kromosomiparia eli 60 kromosomia. Kromosomi muodostuu pitkästä kierteisestä DNA-nauhasta. Kromosomit sisältävät suuren määrän genejä. Geenien rakenne on samanlainen, mutta niiden pituus ja nukleotidiparien järjestys vaihtelee. Genomi taas on ptkä DNA-nauhaa. DNA eli nukleiinihappo on solun perinnöllistä informaatiota sisältävä ja siirtävä aine. (Kangasvuori, 2001; Suomalainen, 2013)

Jokainen nauta kantaa perimässään kahta kopiota tietystä geenistä, joista toisen se perii emältään ja toisen isältään. Eläimen voidaan sanoa olevan tietyn geenin suhteen joko homotsygoottinen, eli se perii saman geenin sekä emältään että isältään tai heterotsygoottinen, jolloin isältä ja emältä peritty geeni on erilainen. Heterotsygoottisen geenivirheen omaavia eläimiä kutsutaan kantajiksi ja homotsygootteja sairiksi. (Lynsay & Van Doormaal, 2016) Heterotsygoottisilla geenivirheiden kantajilla ei välttämättä ole mitään poikkeavuuksia, mutta ne voivat silti periä geenivirhettä jälkeläiselleen.

Mutaatioita, eli geenien kopioitumisen ja solujen jakautumisen virheitä, tapahtuu jatkuvasti soluissa tapahtuvasta virheiden korjaamisesta huolimatta. Virhe ei näy eläimen ilmiössä eikä vaikuta sen terveyteen, jos virhe tapahtuu solujen normaalissa jakautumisessa tai ”tarpeettomassa” osassa genomista, joka ei ole juuri kyseisen solun käytössä. Jos mutaatio sijaitsee sukusoluissa, se saattaa näkyä myös ilmiössä. Lisäksi, jos mutaatio sijaitsee sukusoluissa tai kantasoluissa, siirtyy se myös seuraavalle sukupolvelle. Geenivirheet voivat sijaita joko eläimen X- tai Y-sukusoluissa tai olla autosomaalisia. Autosomaalinen geenivirhe on nimitys muualla kuin sukusolussa sijaitseva geenivirheelle, eli ne eivät ole sukupuolisidonnaisia. Mutaatio voi tapahtua joko geenin sisällä, kromosomissa tai koko kromosomistossa. (Korteso, n.d.; Tauren, 2019)

Perinnölliset ominaisuudet voivat periä dominoivasti tai peittyvästi. Dominoivan eli vallitsevan geenin vaikutus ilmenee, vaikka eläin perisi sen vain toiselta vanhemmaltaan, esimerkiksi nupous. Resessiivinen eli peittyvä geeni ilmenee eläimellä vasta kun se perii saman geenin kummaltakin vanhemmaltaan. Ominaisuuksien on siis oltava homotsygoottisten geeniparien aiheuttamia, jotta ne näkyvät eläimessä. (Tauren, 2019)

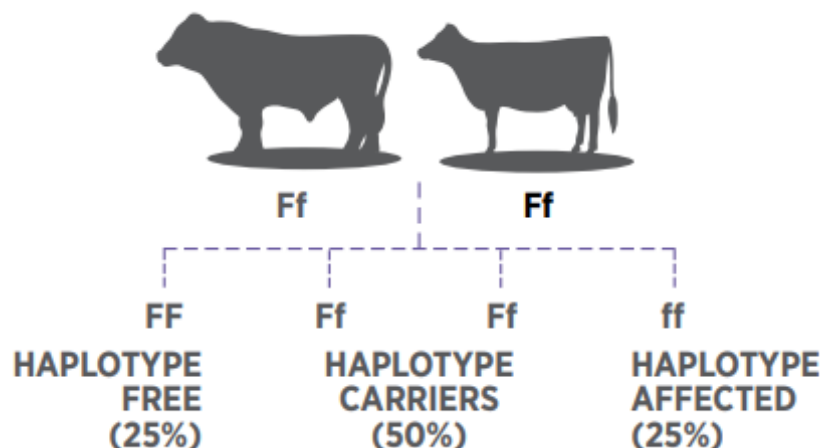
Vakavimpia haittavaikutuksia aiheuttavat ns. letaaligeenit, eli tappavat geenivirheet. Ne johtavat yksilön kuolemaan jo yleensä sikiövaiheessa tai pian syntymän jälkeen.

Semiletaaleiksi geenivirheiksi kutsutaan yksilön elinkykyä heikentäviä geenivirheitä.

(Kangasvuo, 2003) Tällainen on esimerkiksi tekijän XI puutos eli verenvuotosairautta aiheuttava geenivirhe. Geenivirhe ei välttämättä itsessään johda eläimen kuolemaan, mutta voi haitata sen elämänlaatua ja altistaa esimerkiksi utare- ja kohtutulehduksille sekä keuhkokuumeelle. Resessiiviset geenivirheet voivat pysyä ”piilossa” eläinten geneeissä jopa sukupolvien yli. Suurinta osaa lypsykarjan geneettisistä poikkeavuuksista säätelevät geenit, jotka ovat resessiivisiä eivätkä hallitsevia, mikä pätee esimerkiksi kaikkiin tunnettuihin holsteinin haitallisiin haplotyyppihin sekä HCD:hen. (Beavers & Van Doormal, 2016)

Kuvassa 1. esitetään mahdolliset seuraukset, kun kaksi tunnettua haplotyyppin kantajaa paritetaan. F kuvastaa dominoivaa ja f resessiivistä geeniä. Mahdollisuudet ovat seuraavat: 25 % todennäköisyydellä jälkeläinen olisi haplotyyppistä vapaa (FF) ilman muutoksia fenotyypissä, eli täysin terve yksilö. 50 % todennäköisyydellä vasikka olisi geenivirheen heterotsygootti kantaja (Ff) ilman muutoksia fenotyypissä, kun taas 25 % todennäköisyydellä jälkeläiselle periytyisi kaksi kopiota haplotyyppistä ja se olisi haplotyyppin suhteen homotsygootti (haplotype affected, ff). Tämä yksilö menehtyisi jo tiineyden alkuvaiheessa, sillä haplotyyppit aiheuttavat alkiokuolemia. Tässä parituksessa on siis 25 % mahdollisuus, että tiineys keskeytyy ja lehmä uusii kiimansa. Samalla kaavalla periytyvät kaikki yksinkertaisesti, resessiivisesti periytyvät geenivirheet ja ominaisuudet.

Kuva 1. Periytymiskaavio. Sekä sonni että lehmä ovat saman haplotyyppin kantajia. (Zoetis Genetics, 2014)



Geenivirheiden testitulokset merkitään yksittäisillä kirjaimilla. Testitulosmerkinnät ovat F eli free, vapaa geenivirheestä. Heterotsygootti kantaja eli C (carrier) ja S (sick), homotsygootti eli sairas yksilö. (Taurén, 2019) Esimerkiksi BYC -lyhenne tarkoittaa, että eläin on brachyspina -geenivirheen (BY) kantaja.

2.1 Rodun jalostuksen historiaa

Suurimman vaikutuksen nautan perimään on aikaansaanut ihminen. Lypsyrotujen maitotuotos on kaksinkertaistunut vain reilussa viidessäkymmenessä vuodessa. Jalostuksellisen valinnan lisäksi perimää muokkaavat muun muassa populaatioiden eristyneisyys ja mutaatiot. Suuri osa lypsykarjaroduista pohjautuu geneettisesti pieniin populaatioihin, jotka on muodostettu vuosisatoja sitten rajatusta joukosta esi-isiä. Nautojen Y-kromosomitutkimuksen perusteella niiden juuret ovat kotoisin Irakin ja Itä-Turkin alueilta, kahdesta geneettisesti erilaisesta alkuhärkäpopulaatiosta. (Iso-Touru, 2016; Fritz ym., 2013)

Jo ennen ajanlaskumme alkua, karjaa on jalostettu Keski-Euroopassa maidontuotantotarkoitukseen. Uuden sukupolven isäsonnit on valittu tarkoin, vain harvat ovat lopulta lisääntyneet ja jatkaneet sukuaan. Tämän seurauksena keskieuropalaisten nautarotujen Y-kromosomien perimä yksipuolistui esimerkiksi pohjoismaalaisia rotuja voimakkaammin (Kantanen, 2011). Holstein, eli alun perin friisiläinen, on nimenomaan keskieuropalainen rotu. Rodun juuret ulottuvat arviolta noin 2000 vuoden taakse Alankomaihin. Tällöin risteytettiin valkoisia Friisinmaan nautoja mustien batavialaisten (nyk. Alankomaat) nautojen kanssa, jolloin syntyi uusi, korkean maitotuotoksen omaava mustavalkoinen friisiläinen rotu. 1800-luvun puolella välissä rotua alettiin viemään Pohjois-Amerikkaan, jossa sen jalostus sai uuden suunnan. Pohjoisamerikkalaisella holsteinin jalostuksella on ollut merkittävä rooli rodun kehittämisessä. Aikojen saatossa muodostui Pohjoisamerikkalainen holstein-linja, joka syrjäytti alkuperäisen eurooppalaisen friisiläisen linjan. Tästä syystä ”friisiläinen” poistui rodun nimestä. Ensimmäisen kerran friisiläisiä tuotiin Ruotsista Suomeen 1960-luvulla. (Elicher, 2014; Faba, n.d.-b)

1940-luvun lopulta lähtien, keinosiemennyksen ja pakastesperman käytön yleistymisen aikakauden alulla on ollut valtava vaikutus rodun geenipohjaan. Tämä on myös

mahdollistanut huippusonnien käytön ympäri maailman. Nykypäivänä suurin osa puhdasrotuisista holsteinvasikoista syntyy keinosiemennyksen avulla.

Tuontipakastesperman runsaalla käytöllä on ollut myös nurja puolensa. Viimeisen 60 vuoden aikana rodun geenipooli on kaventunut entisestään, muutamien harvojen eliittisonnien laajalla käytöllä ja tiettyjen tuotannollisesti arvokkaiden ominaisuuksien jalostamisen seurauksena. Tämän seurauksena rodun sukusiitosaste on kasvanut. Sukusiitostrendi liittyy vahvasti homotsygoottisuuden kasvuun ja resessiivisten perityvien geenien aiheuttamien vikojen ilmentymiseen. (Fritz ym., 2013) Tutkimuksen mukaan lypsykarjarotujen perinnöllinen monimuotoisuus, jonka Y-kromosomi sisältää, on muuttunut täydellisesti tai jopa hävinnyt etenkin maissa, joissa rotujen jalostukseen käytetään kansainvälisiä rotuja, kuten holsteineja (Kantanen, 2011).

Nyky aikaisten tutkimusmenetelmien avulla usealle holstein-rodulle ominaiselle geenivirheelle on pystytty määrittämään niiden alkuperäiset kantajasonnit. Ei liene yllättävää, että monet näistä massiivisesti käytössä olleista huippusonneista elivät keinosiemennysaikakauden alussa, noin 1950-1960 -luvulla. Tällöin lypsykarjan geenivirheitä ei oltu vielä havaittu tai tutkittu kuten nykyään, joten niitä ei osattu välttää. Suosituilla sonneilla oli joukko hyviä ominaisuuksia, kuten tuotosta ja rakennetta, joita haluttiin tuoda holsteinin jalostukseen. On erittäin todennäköistä, että monien vuosikymmeniä sitten runsaasti käytettyjen isäsonnien perimä näkyy holsteinpopulaatiossa edelleen. Monilla näistä isäsonneista on kymmeniä tuhansia jälkeläisiä. Esimerkiksi 60-luvulla eläneen huippusonnin Pawnee Farm Arlinda Chief, jolla on arvioitu olevan yli kaksi miljoonaa jälkeläisen jälkeläistä, geenit vaikuttavat edelleen arviolta 14 % holsteinpopulaatiosta (Zhang, 2016). Chief oli alkiokuolemia aiheuttavan holsteinin haplotyyppi 1 alkuperäinen kantaja.

2.2 Sukusiitos ja pullonkaulaefekti

Sukusiitoksella tarkoitetaan parituksia, joissa sonni ja lehmä ovat sukua toisilleen.

Sukusiitoksen yleistymisen, sukulaisuusasteen nousu ja geneettisen monimuotoisuuden häviäminen on ongelma monilla nykyaikaisilla lypsykarjaroduilla. Tähän on päädytty, kun eläimiä on valittu jalostukseen tuotoksen perusteella ottamatta huomioon lisääntymis- ja

terveyskriteerejä sekä sukulaisuutta (Virgen-Méndez ym., 2019). Sukusiitoksella on vaikutusta homotsygoottisuuden kasvuun ja haitallisten geenien yleistymiseen, jolloin saattaa ilmetä uusia perinnöllisiä sairauksia (Fritz ym., 2013).

Sukusiitoksella voidaan saavuttaa nopeasti geneettisiltä ominaisuuksiltaan huippuluokkaa olevia eläimiä. Tällaiset jalostusohjelmat voivat johtaa geneettiseen edistymiseen, mutta ne aiheuttavat myös geenipoolin kaventumista ja perinnöllisen muuntelun pysyvää vähenemistä populaatioissa. Geneettisen eroosion, eli perinnöllisen muuntelun pysyvän vähenemisen, seurauksena yhä useampi yksilö kantaa samaa alleelia tietystä geenistä. (Stachowicz ym., 2011) Monissa lypsykarjan tärkeissä ominaisuuksissa voidaan havaita sukusiitoksen aiheuttamaa potentiaalinen laskua eli sukusiitostaantumaa. Sukusiitosasteen nousulla on päinvastainen vaikutus kuin heteroosilla eli risteytyselinoimalla. Haittavaikutuksia ovat muun muassa heikentynyt maidontuotanto, hedelmällisyysongelmat, vastustuskyvyn heikkeneminen ja resessiivisten geenimutaatioiden ja sairauksien ilmeneminen. (Tenhunen, 2019) Kanadan holsteinin tuotosdataan perustuvassa tutkimuksessa selvisi sukusiitosasteen prosenttiyksikön kasvulla olevan merkittävä vaikutus tuotos- ja hedelmällisyysominaisuuksiin. Tämä näkyi voimakkaimmin nuorempien eläinten kohdalla. (Nauta-lehti, 2020)

Geneettinen ajautuminen eli alleelien yleistymisen sukusiitoksen vuoksi johtaa pullonkaulatilanteeseen. Näin tapahtuu, kun alleelifrekvenssi pienenee ja populaatiota jalostetaan entistä pienemmästä määrästä eläimiä. Mitä voimakkaammin eläimiä karsitaan, sitä todennäköisemmin sukusiitos ja pullonkaulaefekti aiheuttavat ongelmia, muun muassa haitallisten geneettisten mutaatioiden yleistyessä. Populaation koko ratkaisee sen, miten suurta valintaa voidaan harjoittaa.

Sukusiitoksen yleisyys vaihtelee eri maiden holsteinpopulaatioiden välillä. Monessa maassa sukusiitos on holstein-rodulla varsinainen ongelma ja aikapommi. YK:n elintarvike- ja maatalousjärjestön FAO:n suositusten mukaan sukusiitosaste ei saisi nousta yhtä prosenttia enempää sukupolvea kohden. Lypsykarjalla tämä tarkoittaa 0,25 % vuotuista kasvua. Pohjois-Amerikassa holsteinlehmien sukusiitosaste on osoittanut hälyttäviä kasvun merkkejä vuosikymmenen sisällä. Kun vuonna 2010 sukusiitosaste oli 5,66 %, vuonna 2019 se oli 8,14 %, 0,48 % vuotuisella kasvulla (Hansen, 2020). Tämä tarkoittaa käytännössä sitä, että

holsteinnaaraiden vanhemmat ovat toisilleen läheisempää sukua kuin serkukset. Kanadassa holsteinnaaraiden sukusiitosaste on myös noussut vaarallisen korkealle, sen ollessa 8,13 % vuonna 2019 ja sukusiitosasteen muutos + 0,26 % (Nauta-lehti, 2020). Voimakkaimmin holsteinin sukusiitosaste kasvaa Kanadan ja Yhdysvaltojen lisäksi Italiassa ja Kiinassa. Pohjoismaalaisen holsteinpopulaation sukusiitosaste ei ole toistaiseksi yhtä korkea, vaikka täysin ajantasaista tietoa tästä ei olekaan löydettävissä. Vuonna 2015 suomalaisten holsteinlehmien sukusiitosaste oli 5 prosenttia ja nykyinen sukusiitosasteen muutos + 0,20 % (Torikka, 2021). Kiihtymisvauhti antaa aiheita kiinnittää entistä tarkemmin huomiota sukusiitosasteen hallintaan myös Pohjoismaissa.

Lehmien genomidatan jatkuvasti kasvava määrä mahdollistaa sukusiitoksen tutkimisen yhdessä muiden genomitestin avulla saatavien tietojen kanssa. Sukusiitosaste on mahdollista laskea genomisuhdematriisista tai homotsygoottisten alueiden kattamasta genomiosuudesta. Aiemmin sukusiitosaste laskettiin lehmien sukutauluista laskentaohjelmilla, jotka perustuivat taulukkomenetelmään ja sitten sukusiitoksen vaikutukset tutkittiin korrelaatio- ja regressioanalyysillä (Säynäjärvi, 1986). Genomitiedosta laskettujen sukusiitosasteiden odotetaan olevan tarkempia kuin sukutauluihin perustuvien kertoimien (Doekes ym., 2019).

Sukusiitoksen välttäminen on mahdollista muun muassa erilaisten jalostussuunnitteluohjelmien avulla. Suomalaisilla jalostusorganisaatioilla on käytössään tietokoneohjelmia, joiden avulla jalostussuunnittelijat tekevät parituksia, eli valitsevat sopivan sonniehdokkaan lehmälle. Ohjelmat ilmoittavat paritusten sukusiitosasteen, jolloin liian korkean sukusiitosasteen tuottavat paritukset voidaan karsia ja etsiä lehmälle sopivampi sonniehdokas. Pääasiassa vastuu erisukuisten sonnien valinnasta siemenmarkkinoille kuuluu jalostustoimijoille. Osa sukusiitoksen välttämisen vastuusta kuuluu myös karjanomistajille, mutta kasvavien karjakokojen kanssa työskentelevien karjanomistajien työ sukusiitoksen välttämiseksi on haastava. Kaupallisten jalostusyhtiöiden harjoittamaa sukusiitoksen hallintaa on esimerkiksi se, että siementuotantoon valitaan eri sukulinjoista tulevia eläimiä. Jatkuvasti lisääntyvä sukulaisuusdata helpottaa valintaa.

Myös heteroosin eli risteytysinvoiman hyödyntäminen, käytännössä siis holsteinin risteyttäminen muiden lypsyrotujen kanssa esimerkiksi kolmiroturisteytyksenä, saattaa olla avain kasvavan sukusiitosasteen pienentämiseen. Risteytyksissä käytetään muun muassa

montbeliardea, pohjoismaisia punaisia rotuja sekä jerseytä. Maailmalla, kuten Keski-Euroopassa ja Pohjois-Amerikassa, risteytyselinvoiman hyödyntäminen maidon pitoisuus- ja hedelmällisyysominaisuuksien sekä utareterveyden parantamiseen on jo vuosituhaten alusta asti käytössä ollut ja vähitellen yleistynyt menetelmä. Suomessa kolmiroturisteytysten käyttö on vielä vähäistä. Syy saattaa olla siinä, että kolmiroturisteyttäminen vaatii karjanomistajalta pitkäjänteisyyttä, perehtymistä ja mielenkiintoa jalostuksen suunnitteluun. Maailmalla todetuista positiivisista risteytyksen tuloksista ei välttämättä olla tietoisia. (KMMVet, 2017) Jotta voidaan kolmiroturisteyttää, on tietenkin oltava myös puhtaita holsteinkarjoja. Tästä syystä ei koko sukusiitosasteen kasvun tuottamaa ongelmaa voida ratkaista risteyttämällä rotuja.

3 Geenivirheiden taloudelliset vaikutukset

Useimpien geenivirheiden yleisyys on matala, eivätkä ne siten ole varsinaisia uhkia taloudellisesta näkökulmasta. Aikojen saatossa joidenkin geenivirheiden yleisyys on kasvanut siihen pisteeseen, että niistä on muodostunut taloudellinen huolenaihe, jolloin niitä on pidettävä silmällä ja vältettävä. Näin on esimerkiksi osan haplotyypeistä kohdalla.

Geenivirheiden aiheuttamia suurimpia taloudellisia menetyksiä karjanomistajalle voi aiheutua vastasyntyneen sairastuneen vasikan menetyksestä, jatkuvista luomisista, hedelmällisyysongelmista ja poikimavälin pidentymisestä. Nämä voivat tuottaa karjanomistajalle joko suoria tai epäsuoria kuluja, esimerkiksi siemennyskustannukset, hedelmällisyyshoidot, eläinlääkärikulut, eläinten ennenaikainen poisto ja uudistustarpeen täyttämisen eli uusien eläinten ostaminen. Jalostuskarjan arvo voi heikentyä, jos karjassa havaitaan vakavia perinnöllisiä geenivirheitä (Kovalainen, 2017). Myös poikimavälin venyminen aiheuttaa taloudellista tappiota karjanomistajalle. Esimerkiksi haitallisten haplotyyppien aiheuttamat alkiokuolema lisäävät siemennyskertoja ja siten pidentävät poikimaväliä. Poikimavälin kasvaminen tarkoittaa lehmän vuosituotoksen laskua, mikä heikentää kannattavuutta. Tavoiteltavana poikimavälinä pidetään 365 päivää. Nykyinen poikimaväli suomalaisissa lypsykarjoissa on keskimäärin 404 päivää. (Nokka, 2021)

Suomessa perinnöllisten geenivirheiden ei varmuudella voida todeta aiheuttavan merkittävää taloudellista haittaa, niiden esiintyvyyden ollessa matala. Esimerkiksi haitallisten haplotyyppien yleistymiseen vaadittaisiin jatkuvia saman haplotyyppin kantajien parituksia, jotta esiintyvyydeltään harvinaiset haplotyyppit yleistyisivät karjatasolla. Tällöinkin, kun paritetaan kaksi tunnettua haitallisen haplotyyppin kantajaa, on vain 25 % mahdollisuus, että tiineys keskeytyy ja lehmä uusii kiimansa (Alhainen, 2019). 75 % tapauksista syntyy normaali, terve vasikka.

Maissa, joissa holsteinpopulaatiot ovat useampien geenivirheiden ja korkean sukusiitosprosentin rasittamia, voidaan geenivirheistä katsoa olevan taloudellista haittaa. Esimerkiksi saksalaisessa tutkimuksessa osoitettiin, että haplotyyppien 1 tai 2 aiheuttaman alkion menetyksen taloudellinen vaikutus olisi 97 euroa lehmää kohti. Vastaavasti HH3, HH4 ja HH5 kohdalla taloudellinen tappio olisi 70 euroa, sillä tiineyden keskeytyminen tapahtuu näillä haplotyypeillä hieman aiemmin kuin HH1 ja HH2 kohdalla. Saman tutkimuksen mukaan vasikan perinnöllisen kääpiömäisyyden (lievä resessiivinen bulldog-oireyhtymä) ja sinkinpuutteen kaltaisen oireyhtymän taloudellinen menetys on 350 euroa, sillä vaikka eläin syntyisikin elävänä, on sen tuotantopotentiaali hyvin heikko. Lääkinnälliset kustannukset huomioiden taloudellinen menetys voi olla korkeampikin. (Segelke, ym. 2016) Voidaan siis sanoa, että vakavien perinnöllisten geenivirheiden kohdalla taloudellinen tappio on huomattavasti korkeampi kuin alkiokuolemia aiheuttavien haplotyyppien kanssa.

Toisaalta kolikolla on myös kääntöpuolensa. VanRadenin (2014) tutkimus osoitti, että tuotteliaan huippusonnin Pawnee Farm Arlinda Chiefin, joka oli HH1 alkuperäinen kantaja, jälkeläiset lisäsivät maidontuotantoa kaikkiaan yhteensä 25 miljardilla dollarilla. Sen sijaan HH1-geenivirheestä johtuvien alkiokuolemien ja hedelmällisyysongelmien kustannukset olivat 0,4 miljardia dollaria. (Segelke, ym. 2016)

4 Holsteinin geenivirheet

Perinnölliset sairaudet ovat joko yksittäisten geenien tai alleelijoukkojen, eli haplotyyppien, aiheuttamia. Monia perinnöllisiä ominaisuuksia määritteleeekin useampi kuin yksi geeni.

Suurin osa geenivirheistä aiheuttaa sairaudelle homotsygootille yksilölle negatiivisia vaikutuksia terveyteen, tuotokseen tai ulkomuotoon. Holsteinin perinnöllisiä geenivirheitä on tähän mennessä löydetty yhteensä 24 kappaletta, joista seitsemän saadaan määritettyä genomitestin yhteydessä. Muut perinnölliset geenivirheet on määritettävä erillisten laboratoriotestien avulla. (NAV, n.d.-a)

Geenivirheet ovat oireiltaan ja vakavuudeltaan erilaisia. Tunnetuista geenivirheistä kymmenen aiheuttaa luomisia ja hedelmällisyysongelmia. Osa aiheuttaa kiimattomuutta ja epäsäännöllisiä kiimoja, jotka johtavat hedelmällisyshoitoihin ja lisääntyneisiin siemennyskertoihin. Jotkin geenivirheistä ovat letaaleja eli homotsygootille eläimelle tappavia, osa aiheuttaa ongelmia vasta jonkin ajan kuluttua eläimen syntymästä. (Aro ym., 2020) Joillekin defekteille on ominaista epämuodostumat ja kehityshäiriöt. Osa defekteistä ei välttämättä ehdi näkyä eläimen fenotyypissä mitenkään koko eläimen elinaikana, vaikka eläin olisikin ominaisuuden suhteen homotsygootti. Muutamat "geenivirheet" ovat nykypäivänä jopa toivottuja ominaisuuksia lypsykarjan jalostuksessa. Tällaisia ovat esimerkiksi sarvettomuutta aiheuttava nupogeeni, holsteinin punavalkeaa väritystä aiheuttava RC-geeni sekä maidon A2-betakaseiini. Näistä ei aiheudu kantajalleen terveydellistä haittaa, siksi niitä voidaankin kutsua enemmän ominaisuuksiksi kuin virheiksi.

Kehittyneen tutkimusteknologian ansiosta geenivirheitä löydetään jatkuvasti uusia. On todennäköistä, että tähän mennessä raportoidut geenivirheet edustavat vain jäävuoren huippua ja että monia resessiivisiä mutaatioita, jotka johtavat alkiokuolleisuuteen tai joiden oireet ovat epäspesifejä, jolloin ne voidaan sekoittaa muihin sairauksiin, on vielä havaitsematta. (Fritz ym., 2013)

Osa nykyisin tunnetuista holsteinin perinnöllisistä geenivirheistä on ollut jo pitkään olemassa, mutta tunnistettu vasta viimeisten vuosikymmenten sisällä tutkimusmenetelmien kehittyessä. Osa geenivirheistä on uusia, lähiaikoina syntyneitä, eikä niitä tiedettävästi ole havaittu ennen löytymistään, tai ne on sekoitettu oireiltaan samankaltaisiin jo tunnistettuihin sairauksiin. Monet holsteinin geenivirheet ovat sellaisia, joita on havaittu myös muilla lypsy- ja lihakarjaroduilla, sekä ihmisillä. Yhteensä erilaisia perinnöllisiä kehityshäiriöitä ja mutaatioita on havaittu naudoilla jopa 200-350 kpl. Monet

kehityshäiriöistä ovat letaaleja. Yleisimmät nautojen kehityshäiriöt ovat elimellisiä tai luuston ja nivelten kehityshäiriöitä, ja johtavat luomiseen. (Kovalainen, 2017)

SNP (Single Nucleotide Polymorphism) on yksittäinen DNA-yksikkö, joka vaihtelee saman rodun tai lajin sisällä olevien eläinten välillä. SNP-tieto on nykyaikaisen genomisen jalostuksen ja tutkimuksen merkittävä työkalu. SNP-merkkien eli snippien sisältämiä markkereita käytetään eläinten genomista valintaa varten. Ne periytyvät isältä ja emältä ja ovat joko homo- tai heterotsygoottisia. Kaupalliset nautojen jalostusyrietykset ovat ottaneet käyttöönsä SNP-genomitestilastun, jonka genotyyppityssiru sisältää 80 000 snippiä. Genotyyppityksen avulla jopa vastasyntyneelle vasikalle voidaan laskea jalostusarvot sekä hankkia tietoa mahdollisista geenivirheistä. Näin saadaan tehostettua alhaisen periytyvyysasteen ominaisuuksien, kuten terveysominaisuuksien, jalostusta. (Koivula ym., 2011)

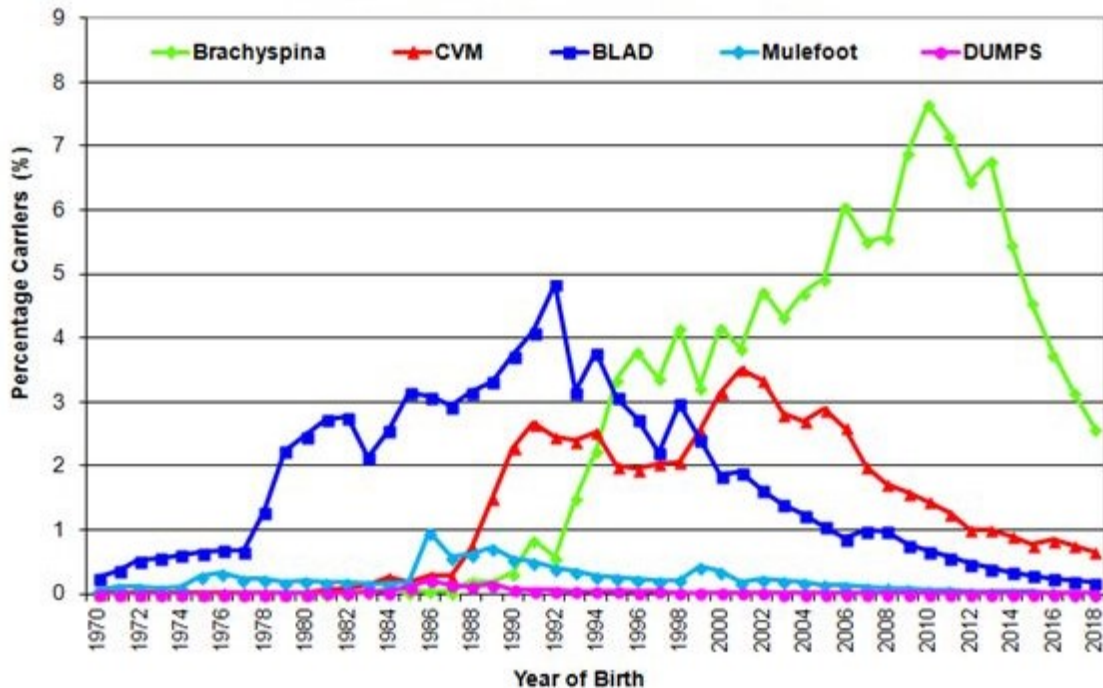
Usealle yleiselle nautarodulle on saatavilla massiivisen määrän SNP-tietoa sisältävä genomitesti, niin sanottu HD-snippi, joiden perusteella resessiivisiä geenivirheitä on pystytty tunnistamaan. Tämän avulla holsteinilta on paljastunut useita letaaleja haplotyyppijä, kuitenkin monet letaalit haplotyyppit ovat edelleen vaikeasti tunnistettavissa (Schütz ym., 2016). Perinnöllisten geenivirheiden yleisyys vaihtelee eri maiden populaatioiden välillä.

Kuvassa 2. on esitetty kanadalaisen holsteinpopulaation geenivirheiden frekvenssi aikavälillä 1970-2018 syntyneillä eläimillä. Tuloksia voidaan vertailla suomalaisen populaation tulosten kanssa. Tarkastelussa ovat geenivirheet brachyspina (BY), CVM, BLAD, muulinjalka ja DUMPS. X-akseli kuvastaa eläinten syntymävuotta ja Y-akseli esiintyvyyso prosenttia.

Vähiten populaatiossa esiintyvä geenivirhe on DUMPS, tätä on havaittu pahimmillaankin vain alle 0,2 % populaatiosta. Myös muulinjalkaa on tavattu pahimmillaan yhdellä prosentilla syntyneistä eläimistä. Jokaisessa geenivirheessä esiintyvyyden trendi on ollut laskeva. Selkeimmin tämä ilmenee brachyspina-defektin kohdalla, jonka esiintyvyys on vaihdellut vuoden 2010 7,5 prosentista noin 2,5 prosenttiin (2018). CVM-geenivirheen frekvenssi on ollut korkeimmillaan vuonna 2000-2002 syntyneillä eläimillä, noin 3,5 %, mutta geenivirheen esiintyvyys on laskenut alle prosenttiin. BLAD:ia havaittiin enimmillään noin 5 %

populaatiosta vuonna 1992, nykyään sen esiintyvyys on alle 0,5 %. (Van Doormaal & Beavers, 2019).

Kuva 2. Kanadalaisen holsteinpopulaation geenivirheiden esiintyvyys (Van Doormaal & Beavers, 2019).



Geenivirheiden tutkimisen ja löytämisen tavoite on, että löydön jälkeen geenivirheen kantajat voidaan jäljittää DNA-testien avulla ja saman mutaation kantajien paritusta voidaan välttää. Ideaalitulanteessa tällä tavoin toimimalla geenivirhe saadaan jalostussuunnittelun keinoin lopulta kitkettyä populaatiosta. Koska valtaosa suomalaisista lypsykarjatiloilta käyttää keinosiemennystä, suuri vastuu geenivirheiden leviämisen välttämiseksi kuuluu kaupallisille jalostusyhtiöille, jotka tuovat markkinoille keinosiemennyssonneja. Näillä yrityksillä on sekä kansallisesti että kansainvälisesti katsottuna erilaisia näkemyksiä geenivirheiden välttämiseksi. Eri jalostusyrityksillä on erilaiset kriteerit käyttää tai jättää käyttämättä hyviä isäsonniehdokkaita geenivirheiden kantajuuden perusteella. Monet geenivirheet, kuten esimerkiksi BLAD ja CVM, on saatu jo käytännössä kokonaan jalostettua ulos pohjoismaisesta populaatiosta. (Aro ym., 2020)

Suomessa on kolme jalostusorganisaatiota, joilla on samankaltaiset näkemykset haplotyyppien ja muiden geenivirheiden kantajien käytöstä jalostuksessa. Kaikki Viking

Geneticsillä jalostuskäyttöön tulevat sonnit genomitestataan haplotyyppien osalta. Lisäksi testataan BLAD, CVM, BY ja muulinjalka. Tiettyjen geenivirheiden kantajia ei osteta ollenkaan, eli ne ovat totaalisesti poissuljettuja jalostusohjelmasta, vaikka heterotsygootteina olisivat itse ihan normaaleja. Näiden kantajat eivät koskaan päädy siementuotantoon. Esimerkiksi jalostusohjelmassa sonni- ja naarasvalintoja tehtäessä ei haplotyyppien kantajia automaattisesti karsita, jos eläin muutoin on huippuyksilö indeksiensä ja sukutaulunsa perusteella. Viking Geneticsin sonnien kantamat haplotyyppitiedot on mahdollista löytää esimerkiksi Faban verkkoakaupan kautta, josta kunkin sonnin tiedoista pääsee NAV Sonnihakuun tarkastelemaan DNA-määrittelyä. Verkkokaupassa on tällä hetkellä myynnissä yksi HH4 kantaja ja kuusi HH3 kantajaa. Haplotyyppien osalta pyritään siihen, että haplotyyppijä kantaa enimmillään 5 % tarjolla olevista sonneista ja vain 1 % kantaa useampaa kuin yhtä haplotyyppiä. (Aro, 2021; Ansio, 2021)

Myös Semexillä sonnien haplotyyppitiedot löytyvät yrityksen kotisivuilta, jokaisen sonnin tiedoista. Haplotyyppijä kantavia sonneja ei suosita, mutta jos sonni on muilta ominaisuuksiltaan laadukas, se voidaan valita käyttölistalle. Tällä hetkellä luettelosta löytyy kaksi H2 -ja kuusi H5-haplotyyppin kantajaa. Muita resessiivisiä ja dominoivia geenivirheitä kantavia sonneja käyttölistalle ei valita, poislukien nupoja, A2-betakaseiinityypin kantajia sekä punavalkeista väriä kantavat sonnit. Nupot sekä A2-sonnit ovat kasvattaneet suosiotaan karjanomistajien keskuudessa ja siksi näitä onkin pyritty valitsemaan listoille. Sonnivalinnat tehdään edelleen kokonaisuuksien eikä yksittäisten ominaisuuksien perusteella. (Alhainen, 2021)

HH Embryo ei käytä vakavien geenivirheiden kantajia, mutta haplotyyppien kantajia kyllä. Nupoutta, punavalkeaa väriä aiheuttavaa RC-geeniä ja maidon A2-betakaseiinityypin periyttäviä sonneja he käyttävät mielellään. (Huitti, 2021)

5 Haitalliset haplotyyppit

Haplotyyppit ovat alleelijoukkoja eli DNA-sekvenssejä eri kohdissa kromosomia, jotka linkittyvät yhdeksi ryhmäksi ja periytyvät jälkeläiselle ryhmänä. Vaikka jotkut haplotyyppit ovat toivottavia ja toiset neutraaleja, osalla on haitallisia vaikutuksia. Haplotyyppit voivat

vaikuttaa muun muassa eläimen terveyteen, tuotokseen ja hedelmällisyyteen (Weigel, 2011). Puhuttaessa holsteinin haplotyypeistä, tarkoitetaan useimmiten juuri tunnettuja haitallisia haplotyyppieitä. On olemassa myös muita, positiivisesti tai neutraalisti vaikuttavia haplotyyppieitä.

Haplotyyppien lyhenteet koostuvat sanoista holstein, haplotype ja haplotyyppin löytymisajankohtaa merkitsevistä järjestysnumerosta. Eli HH1 on löydöksistä ensimmäinen ja niin edelleen. Kaikki haitalliset haplotyyppit ovat melko tuoreita löydöksiä ja niitä on alettu enenevässä määrin tutkia ja tunnistaa genomisen jalostuksen aikakaudella.

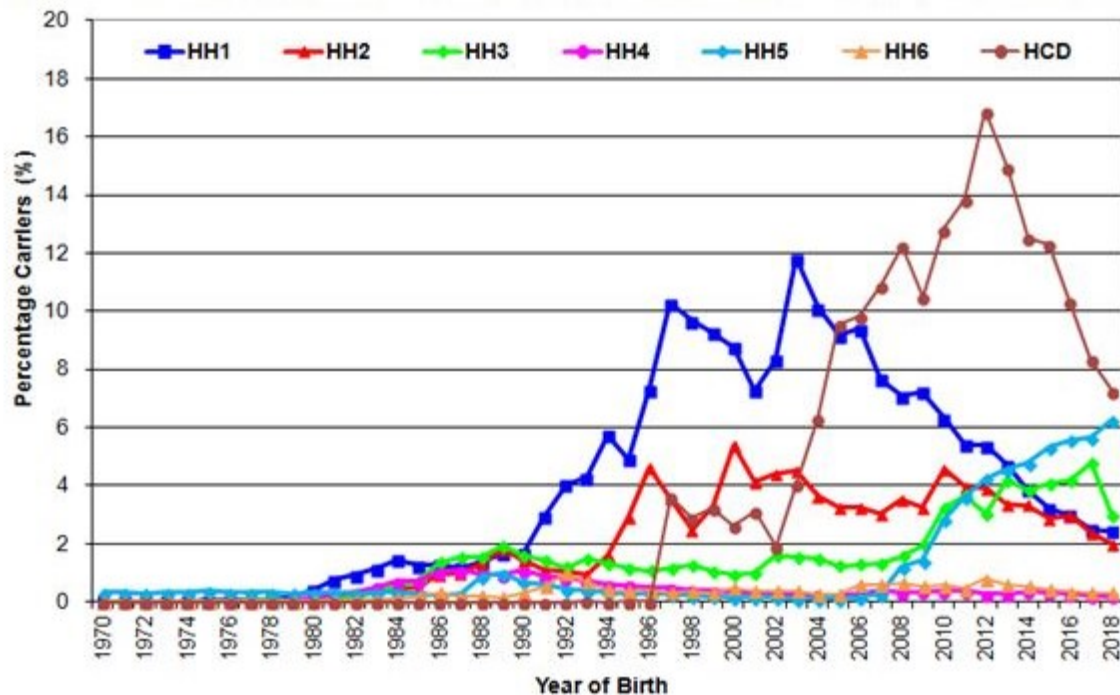
Haitallisten haplotyyppien HH1-HH7 on todettu aiheuttavan alkiokuolemia, kun jälkeläiset perivät saman haplotyyppin sekä isältään että emältään. Haplotyyppien hedelmällisyyteen vaikuttavat tekijät tunnistettiin, kun tutkimus paljasti, että luomisia tapahtui yleisemmin haplotyyppien kantajiksi DNA-testattujen lehmien joukossa. Tutkimuksessa tultiin lopputulokseen, että jos alkiolla on kaksi kopiota epäedullisesta haplotyyppistä, johtaa se lopulta tiineyden keskeytymiseen (Zoetis Genetics, 2014). Tutkijat ovat havainneet, ettei haitallisia haplotyyppieitä HH1-HH7 koskaan esiinny homotsygoottisessa muodossa minkään DNA-testattujen elävien eläinten keskuudessa ja siksi niiden on oltava aina homotsygootille kantajalleen letaaleja (Holstein Association USA, 2018). HCD-haplotyyppi ei aiheuta alkiokuolemia, mutta on silti kantajalleen letaali ja kantaja menehtyy jo vasikkana.

Kaikki holsteinin haitalliset haplotyyppit ovat resessiivisesti periytyviä. Heterotsygoottina ne eivät näy päällepäin eläimen fenotyyppissä eli ilmiässä. Haplotyyppien kantajuutta on siten mahdotonta havaita eläimestä ilman genomista dataa (VanRanden ym., 2011). Holsteinilla haitallisia haplotyyppieitä on tunnistettu useampia kuin muilla roduilla, mutta ne ovat esiintyvyydeltään harvinaisempia kuin muilla roduilla. Vielä 2016 hedelmällisyyteen vaikuttavia haplotyyppieitä tunnettiin viisi, kun vuoteen 2021 mennessä niitä on löydetty seitsemän (Beavers & Van Doormal, 2016). Suhtautuminen haplotyyppieitä kantavien sonnien käyttöön vaihtelee hieman suomalaisten sonnien spermaa myyvien yritysten välillä. HCD-haplotyyppiä välttää kaksi kolmesta yrityksestä. (Torikka, 2018)

Kuten muidenkin geenivirheiden, haitallisten haplotyyppien frekvenssi vaihtelee maakohtaisesti populaatioiden välillä. Taulukossa 2. on esitetty kanadalaisen

holsteinpopulaation haplotyyppien kantajuuden esiintyvyys vuosina 1970-2018 syntyneillä eläimillä. X-akseli kuvastaa eläinten syntymävuotta ja Y-akseli esiintyvyysprosenttia. Haplotyyppiä 7 kaaviosta ei löydy, sillä se on löydetty vasta viimeisimpänä.

Kuva 3. Kanadalaisen holsteinpopulaation haplotyyppien frekvenssi (Van Doormaal & Beavers, 2019).



Kuva 3. osoittaa, että selkeimmin esille nousevat haplotyyppit HH1 ja HCD. Pahimmillaan HH1 kantajuusprosentti on ollut 12 % populaatiosta, HCD:llä sama lukema on jopa 17 % vuonna 2012 syntyneillä eläimillä. Trendi on kuitenkin ollut laskeva ja molemmilla yleisimmistä haplotyypeistä esiintyvyys on vähentynyt merkittävästi vuoteen 2018 mennessä. HCD:n esiintyvyys on kuitenkin edelleen huomionarvoisen korkea. Vuonna 2018 syntyneillä eläimillä HCD:n esiintyvyys on n. 7 %. Haplotyyppin 1 frekvenssi vuonna 2018 on hieman yli 2 %.

Koko aikajanaalla HH4 ja HH6 esiintyvyys on kaikista matalin, alle prosentin luokkaa, kun taas haplotyyppi 5 on selvästi yleistynyt kymmenen vuoden sisällä, noin prosentista kuuteen prosenttiin. HH2 frekvenssi on vaihdellut 1-5,5 % välillä, mutta senkin kohdalla trendi on ollut viime vuosina laskeva. HH3 on yleistynyt viimeisen kymmenen vuoden sisällä, sen esiintyvyyden ollessa n. 3 % vuonna 2018. Taulukon perusteella tänä päivänä yleisimmät

haplotyyppit kanadalaisessa populaatiossa ovat HCD ja HH5. (Van Doormaal & Beavers, 2019) Tuloksia voidaan vertailla suomalaisen populaation tulosten kanssa.

Lehmien hedelmällisyys on suurimpia huolenaiheita maidontuotannossa. Huono hedelmällisyys on myös yksi suurimmista lehmien poistosyistä Suomessa - ensikoilla kaikkein suurin poistosyy (Nokka, 2020). Tuotannon jatkumisen edellytys on säännölliset poikimavälit ja terveenä syntyvät vasikat. Osa hedelmällisyysongelmista on selitettävissä kasvaneen maidontuotantopotentiaalin varjopuolena, mutta on myös viitteitä muiden tekijöiden olemassaololle, mukaanlukien hedelmällisyyteen vaikuttavat geenivirheet. (Fritz ym., 2013) Monilla tekijöillä on todettu olevan vaikutusta holsteinin hedelmällisyyden heikkenemiseen, näitä ovat esimerkiksi ruokinta, olosuhteet ja sukusiitosaste. Suomessa tiineyteen johtavien siemennysten määrä on hieman kasvussa, keskisiemennyskertojen ollessa 1,9 poikimista kohti. Tilanne on ollut huonompikin, esimerkiksi vuonna 2012, jolloin keskisiemennyskerrat poikimista kohden oli 2,1. Keskipoikimaväli puolestaan on hieman lyhentynyt, nykyisen välin ollessa 408 päivää. 2012-2013 keskipoikimaväli oli vielä 418 päivää. (Nokka, 2020) Vain yhtä selittävää tekijää parannukselle tuskin löytyy.

Useimmiten haplotyyppien aiheuttamat tiineyden varhaiset keskeytykset jäävät huomaamatta ja lehmä uusii kiimansa kolmen viikon kuluttua. Haplotyyppiä kantavalle heterotsygotille eläimelle haplotyypistä ei välttämättä aiheudu haittaa sen terveydelle tai ulkomuodolle. Se voi elää tervettä elämää ja lypsää normaalisti. On kuitenkin toivottavaa välttää haitallisten haplotyyppien kantajien parittamista. Kaikkien haplotyyppien kantavien sonnien rajaaminen pois paritusvalikoimasta ei välttämättä ole käytännöllistä. Sonneilla voi olla muita jalostuksellisesti toivottuja ja arvokkaita ominaisuuksia, joiden vuoksi niiden käyttö voidaan perustella sellaisille lehmille, jotka eivät kannata samaa haplotyyppiä. Tämän vuoksi on hyödyllistä testata lehmät kantajuuksien varalta (Alhainen, 2019).

Haplotyyppien kantajuus voidaan päätellä eläimen suvun perusteella, jos esimerkiksi isän, emän tai emänisän on todettu kantavan tiettyä haplotyyppiä. Jos isä ja emä ovat vapaita haplotyypistä, ei jälkeläisenkään voi olla kantaja. Varmoin keino todeta kantajuus on kuitenkin genomitesti. Genomitestin avulla on mahdollista saada tieto seuraavien haplotyyppien kantajuudesta: HH1, HH3, HH4, HH6 ja HH7. Muiden haplotyyppien, eli HH2,

HH5 ja HCD osalta vaaditaan erilliset DNA-testit, jotka ovat tilattavissa kolmelta karjanjalostustoimijalta Suomessa.

Holsteinin haplotyyppi 1 (HH1) on autosomaalinen geenivirhe, joka tunnistettiin vuonna 2011. Se sijaitsee kromosomissa 5. Se on jäljitetty pohjoisamerikkalaiseen sonniin Pawnee Farm Arlinda Chief, joka syntyi 1962 ja jolla on yli 16000 tytärtä. Sonnia pidetään yhtenä holstein-rodun jalostuksen vaikutusvaltaisimmista sonneista (Adams ym., 2016). Haplotyyppi aiheuttaa alkionkuolemia tiineyden ensimmäisellä kolmanneksella. Luomisia voi tapahtua myöhemminkin, noin sadanteen tiineyspäivään saakka. Keskimääräisesti tiineyden keskeytyminen tapahtuu 63 päivän kohdalla. Myös kanadalainen huippusonni Charpentier LFG Spectrum oli haplotyyppin kantaja. Haplotyyppin 1 esiintyvyys Pohjoismaissa on noin 2 %, mutta maailmalla se on yksi yleisimmistä haitallisista haplotyypeistä. (Segelke ym., 2016; Tauren, 2019)

HH2 on autosomaalinen geenivirhe, joka aiheuttaa luomisia ennen 100. tiineyspäivää. HH2 sijaitsee kromosomissa 1. HH2 frekvenssi on alle yhden prosentin koko populaatiossa (Tauren, 2019). Haplotyyppin kantaisän on päätelty olevan kanadalainen keinosiemennyssonni Willowholme Mark Anthony. Sonni on syntynyt 1975. (VanRaden ym., 2011; NAV, n.d.)

HH3 on autosomaalinen ja aiheuttaa luomisia ennen 60. tiineyspäivää. Keskimääräisesti tiineys keskeytyy ennen 56. tiineyspäivää. Se sijaitsee kromosomissa 8. Haplotyyppin 3 esiintyvyydeksi on arvioitu 4 % pohjoismaisessa holsteinpopulaatiossa, eli se on meillä yleisimmästä päästä oleva haplotyyppi. (Segelke ym., 2016; Tauren, 2019)

HH4 on alunperin ranskalaisesta holsteinpopulaatiosta löydetty haplotyyppi. Se aiheuttaa alkionkuolemia ennen 60. tiineyspäivää. Heterotsygooteilla on havaittu hedelmällisyyden heikkenemistä, ongelmat ilmenevät enemmän hiehoilla kuin lehmillä. Esiintyvyys on Pohjoismaissa alle 2 % ja se sijaitsee kromosomissa 1. Haplotyyppi on todennäköisesti peräisin ranskalaisesta sonnista nimeltä Besne Buck. (Tauren, 2019; NAV, n.d)

HH5 on maailmalla yksi holsteinin merkittävimmistä haplotyypeistä. Se sijaitsee kromosomissa 9. HH5 aiheuttaa tiineyden alkuvaiheen luomisia, ennen 60. tiineyspäivää. Haplotyyppi on autosomaalinen ja se on löydetty pohjoisamerikkalaisesta

holsteinpopulaatiosta. HH5 on tavattu myös saksalaisessa holsteinkarjassa. HH5 on lähtöisin kanadalaisesta sonnista Thornlea Texal Supreme, joka syntyi vuonna 1957 (NAV, n.d.) Erittäin vaikutusvaltaiset kanadalaiset sonnit Val-Bisson Doorman, Picston Shottle ja Lincoln-Hills Shot Laser olivat myös haplotyyppin kantajia. Doormanilla on Interbullissa yli 37 000 jälkeläistä, Shottlella huimat 145 000 ja Laserilla 71 000. (Beavers & Van Doormal, 2016)

Haplotyyppi 6 löydettiin vuonna 2018 ranskalaisesta holsteinpopulaatiosta.

Homotsygoottina esiintyessään se aiheuttaa varhaisia alkiokuolemia, yleensä ennen tiineyspäivää 35. Defekti on jäljitetty sonniin Gray View Skyliner, joka syntyi 1954.

Haplotyyppi sijaitsee kromosomissa 16. Haplotyyppi on harvinainen, sillä sen esiintyvyys on alle prosentin luokkaa Pohjoismaissa (NAV, n.d.b; Tauren, 2019)

Haplotyyppi 7 on autosomaalinen resessiivinen perinnöllinen sairaus, joka on löydetty haplotyypeistä viimeisimpänä. Myös se havaittiin ranskalaisessa holsteinpopulaatiossa.

Haplotyyppi aiheuttaa sikiön varhaisen kuoleman ennen 35. tiineyspäivää. Harvinaisen haplotyyppin frekvenssi on alle 1 % Pohjoismaissa ja se sijaitsee kromosomissa 27. (Tauren, 2019)

Holstein cholesterol deficiency eli HCD on melko tuore löydös. Se löydettiin vuonna 2015 Belgiassa. Muista haplotyypeistä poiketen HCD ei aiheuta luomisia, vaan ravinnon rasvan ja rasvaliukoisten vitamiinien imeytymishäiriön eläimen suolistossa. Se heikentää kolesterolin metaboliaa ja kuljetusta verenkierrrossa ja maksassa. Heterotsygoottisilla eläimillä on matala kolesteroli, mutta homotsygooteilla ei ole kolesterolia lainkaan ja aineenvaihdunta on häiriintynyt. HCD:lle homotsygoottien vasikoiden kolesterolitase oli jopa alle 0,5 mmol/l, kun heterotsygooteilla kantajilla vastaava luku oli noin 1,25 mmol/l, joka on sekin alle normaalin kolesterolitason. Normaali arvo on noin 1,82 mmol/l (Cole ym., 2016). Homotsygootille eläimelle sairaus on letaali. Syntyessään homotsygootti vasikka voi vaikuttaa normaalilta, mutta yleensä sen tila heikkenee nopeasti ja eläin kuolee 1 viikon - 6 kuukauden iässä. Harvinaisissa tapauksissa eläin voi elää pidempäänkin, mutta vain jatkuvan lääkinällisen hoidon avulla (Wilson, 2016). Heterotsygootti eläin kykenee elämään hieman normaalia matalamman kolesterolin kanssa. Venäläisen tutkimuksen mukaan HCD:n kantajuudella ja eläimen maito-, rasva- tai valkuaistuotoksella ei ole negatiivista korrelaatiota, vaan kantajat

voivat olla maidontuotanto-ominaisuuksiltaan jopa HCD-vapaita yksilöitä parempia (Pozovnikova ym., 2018).

Homotsygootin sairastuneen eläimen elimistön on mahdotonta muuntaa ravinnosta saamansa rasva energiaksi, jota tarvitaan peruselintoimintojen suorittamiseen. HCD aiheuttaa kroonisen ripulin, laihtumisen ja ruokahalun menetyksen ja lopulta johtaa vasikan kuolemaan. Muita oireita voivat olla verenvuoto, keuhkokuume sekä huonokuntoinen, takkuinen ja kiilloton turkki. Sairastunut eläin ei vastaa lääkehoitoihin. HCD sijaitsee kromosomissa 11. Alkuperäinen mutaation kantajasonni oli vuonna 1991 syntynyt Maughlin Storm. Myös muun muassa menestyksekkäät, maailmanlaajuisesti käytetyt sonnit Gillette Windbrook, Braedale Goldwyn ja Comestar Lavanguard olivat HCD:n kantajia. Nämä kaikki sonnit ovat vielä vahvasti esillä nykyisten holsteinsukupolvien sukutauluissa (Beavers & Van Doormal, 2016; Cornell University, 2011). Kuvassa 4 esiintyy Venäjällä kuvattu HCD:lle homotsygootti vasikka. Nähtävissä on tyypillisiä kolesterolipuutosoireyhtymän kliinisiä oireita, kuten heikko kasvu, laihuus ja heikkous, huonokuntoinen kiilloton karva. Vasikan hännässä ja peräpäässä on nähtävillä merkkejä ripulista.

Kuva 4. HCD:lle homotsygootin eli sairastuneen vasikan nuutunut olemus ja selkeästi näkyvät kylki- ja lonkkaluut kielivät huonosta terveydentilasta. Vasikan ikä ei ole tiedossa. (Pozovnikova ym. 2018)



6 Muut resessiivisesti periytyvät geenivirheet

6.1 RP1

Etenevä verkkokalvon rappeuma RP1 (Retinal degeneration, Retinis pigmentosa) joka tunnetaan myös nimellä BLIND, aiheuttaa homotsygotille kantajalleen silmien valoreseptorien rappeutumista, pimeänäön heikkenemistä ja johtaa lopulta eläimen täydelliseen sokeutumiseen. Sairaus etenee vähitellen ja eläin menettää näkönsä myöhemmällä aikuisiällä. Verkkokalvo kehittyy yleensä normaalisti, mutta ajan myötä reseptorit alkavat heikentyä. Verkkokalvon rappeuman mutaatio Retinitis pigmentosa-1, jota tavataan useissa eurooppalaisissa karjaroduissa, on syytä taudin autosomaaliseen perinnölliseen muotoon (VHL Genetics, n.d.). Geenivirhe löydettiin vuonna 2016 ja se sijaitsee kromosomissa 14. Suomessa käyttöön otettavat keinosiemennyssonnit testataan RP1:sen suhteen, homotsygotteja kantajia ei hyväksytä jalostuskäyttöön (OMIA, n.d.-c; Faba, n.d.-a)

6.2 BLAD

Bovine Leukocyte Adhesion Deficiency eli BLAD on defekti, jolle ominaista on bakteeri-infektiot, huono kasvu, immuunivasteen heikkous sekä akuutit tulehdukset. Krooniset infektiot ovat seurausta heikosta immuunimekanismista. Vasikat voivat syntyessään vaikuttaa normaaleilta, mutta niiden terveydentila heikkenee 1-2 viikon kuluttua syntymästä. Muita BLAD:in oireita ovat esimerkiksi krooninen keuhkokuume, hampaiden irtoaminen, ripuli ja limakalvon haavaumat. Vasikat kuolevat yleensä nuorina, 1-3 kuukauden iässä, aliravitsemukseen ja kuihtumiseen. Sairaus periytyy autosomaalisena ominaisuutena geenissä CD18, kromosomissa 1 (Zoetis Genetics, 2013; Nagahata, 2004).

Defekti on yhdistetty vuonna 1952 syntyneeseen pohjoisamerikkalaiseen sonniin Osborndale Ivanhoe, jolla oli yli 5000 tytärtä. Myös sonnin runsaasti käytetyt pojat Carlin-M Ivanhoe Bell ja Penstate Ivanhoe Star olivat BLAD:in kantajia.

Amerikkalaisen tutkijan Marcus Kehrlin mukaan Osborndale Ivanhoen jälkeläisistä 6-7 % lehmistä ja 17 % sonneista kantaa edelleen geenivirhettä (The Beaker, 2016). Ensimmäisen

kerran BLAD:in oireet on kuvattu vuonna 1992. Suomessa todetut tapaukset ovat olleet kahden 80-luvulla Suomeen tuodun BLAD:ia kantavan holsteinsonnin, Lincolnin ja Hubertin jälkeläisiä. Tautigeenin kantajia on alettu DNA-testata vuodesta 1992, eikä tämän jälkeen BLAD:in kantajia ole hyväksytty jalostuskäyttöön. Pohjoismaisesta holsteinpopulaatiosta BLAD on käytännössä karsittu pois ja sen frekvenssi on tänä päivänä vähemmän kuin 1 % (Aro ym., 2020, s. 194-195; Tauren, 2019).

6.3 BY

Brachyspina eli BY on letaali syndrooma, joka löydettiin alun perin tanskalaisesta holsteinpopulaatiosta vuonna 2006, mutta sitä on tavattu myös muualla Euroopassa sekä Kanadassa. Oireyhtymän etiologiaa ei tunneta, mutta se on autosomaalisesti periytyvä defekti. Geenivirhe johtaa yleensä luomiseen, mutta joitakin vasikoita voi syntyä elävänä. Elävänä syntynyt vasikka kuolee pian syntymän jälkeen. Defektille on ominaista, että vasikka on pienikokoinen, noin 10 kg painava, selkäranka on huomattavan lyhyt ja raajat pitkät ja ohuet.

Kuva 5. BY-oireyhtymästä kärsivä sonnivasikka syntyi kuolleena 288 tiineyspäivänä. Sen vanhemmat olivat sukua toisilleen. (Agerholm, 2007)



Epämuodostumia voi ilmetä sekä raajoissa että sydämessä ja sisäelimissä. Sairastuneen eläimen selkänikamien lukumäärä on normaali, selkärangan lyhyys johtuu yhteensä kasvaneista nikamista (Agerholm ym., 2010; Kovalainen, 2017). Defekti saattaa aiheuttaa

joitakin hedelmällisyysongelmia, kuten luomisia ja pitkittää poikimaväliä. Mutaation alkuperäiset kantajasonnit ovat amerikkalainen 1974 syntynyt Sweet Haven Tradition sekä tämän poika Bis-May Tradition Cleitus (Fang ym., 2013). Pohjoismaisessa populaatiossa brachyspinan kantajien osuus on noin 1 % (Tauren, 2019). Kuvassa 5 esiintyy tanskalainen brachyspina-mutaatiota sairastanut menehtynyt yksilö. Vasikka on pienikokoinen ja sillä on suhteettoman pitkät, ohuet jalat sekä lyhyt runko ja kaula. Vasikka painaa vain 10,5 kiloa ja sillä on nikamien epämuodostumia sekä skolioosi (Agerholm, 2007).

6.4 RC

Holsteinin punavalkoisen värityksen taustalla voi olla RC-geeni (red carrier). RC-geeni sijaitsee kromosomissa 18. Jälkeläisen täytyy periä geeni kummaltakin vanhemmaltaan, jotta sillä on punainen karva. Punaisuutta aiheuttaa myös Telstar-geeni, jolloin homotsygootti eläin on syntyessään punavalkoinen. Telstar-geenin kantajan karvapeite on rodunmukaisesti mustavalkoinen. Nämä kaksi karvan väriin vaikuttavaa geenivirhettä voidaan testata samalla testillä (NAV, n.d.-a). Kuvassa 6. on RC-geeniä kantava sonni. Dominoiva punainen väritys on täysin erillinen mutaatio. Kolmesta punavalkoisesta karvapeitetä aiheuttavasta defekteistä on RC-geeni yleisin. Fenotyypistä on mahdotonta sanoa, mitä värigeeniä punavalkea eläin kantaa.

Kuva 6. Kuvassa oleva VH Dry P Red on RC-geenin suhteen homotsygootti sekä nupo. (Faba Webshop/Alex Arkink, n.d.)



6.5 CVM

Complex vertebral malformation eli CVM on mutaatio, joka sijaitsee naudan kromosomissa 3. Se on autosomaalinen, resessiivinen sairaus, joka aiheuttaa luomisia sekä ennenaikaisia poikimisia. Ruumiinavauksissa tavatut poikkeavuudet ovat olleet mm. vasikan luuston, selkärangan ja nikamien epämuodostumat, normaalia pienempi koko (n. 25 kg), skolioosi, lyhentynyt kaula ja keskiruumis, epänormaalin lyhyt häntä, hännän käpristyminen, lyhyt turpa ja kitalakihalkio. Noin 50 %:lla sairastuneista on sydämessä epämuodostumia. Mutaation suhteen homotsygotit vasikat syntyvät lähes aina kuolleina tai etuajassa, jolloin ne kuolevat lyhyen ajan kuluttua. CVM on käytännössä saatu karsittua holsteinrodulta monessa maassa. Mutaation heterotsygotit kantajat ovat kliinisesti terveitä (Aro ym., 2020, s. 194-195; Kovalainen, 2017).

CVM on alun perin lähtöisin sonnista Penstate Ivanhoe Star. Tämän poika Carlin-M Ivanhoe Bell oli myös virheen kantaja. Penstate Ivanhoe Star sai mutaation äidiltään, Penstate Lucifer Anna Starilta, koska tämän isä Osborndale Ivanhoe oli tiedettävästi CVM-negatiivinen. Geenivirhe löydettiin tanskalaisesta holsteinpopulaatiosta vuonna 2000. Tutkimuksessa havaittiin, että CVM-vasikoiden sukutaulut olivat hyvin samankaltaiset ja niiden sukusiitosaste oli korkea (Kovalainen, 2017). DNA-testi CVM:lle kehitettiin vuonna 2002 (Schütz ym., 2011). Kuvassa 7 on Italiassa elävänä syntynyt kahden vuorokauden ikäinen CVM-lehmävasikka. Vasikka on pienikokoinen ja painaa vain 19,4 kiloa. Sillä on pitkät raajat ja lyhyt selkäranka sekä skolioosi. Kaula ja häntä ovat myös epänormaalin lyhyet. Nivelet ovat taipuneet virheellisiin suuntiin eikä vasikka pysty seisomaan avustuksesta huolimatta. Myöhemmin vasikka kuoli ja sille suoritettiin ruumiinavaus. Molemmat vanhemmat olivat CVM-kantajia ja niiden sukutauluista löytyi sonni Carlin-M-Ivanhoe Bell (Gentile ym., n.d.).

Kuva 7. Tämä CVM-mutaatiolle homotsygootti vasikka syntyi elossa. Vasikka ei ole elinkelpoinen, sillä se ei pysty seisomaan ja sillä on sydämessä sekä raajoissa epämuodostumia. (Gentile ym., n.d.)



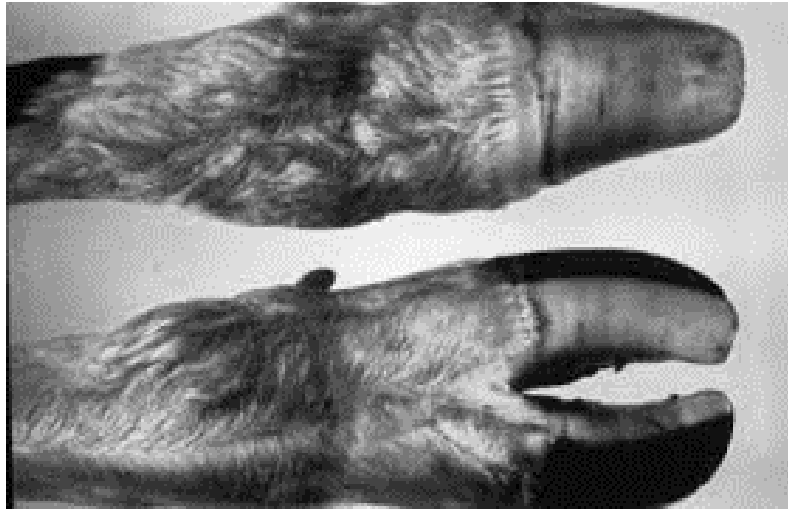
6.6 Muulinjalka

Syndaktylismi on autosomaalinen, resessiivisesti periytyvä epämuodostuma, joka tunnetaan myös nimellä muulinjalka. Se sijaitsee kromosomissa 15. Siihen kuuluu sorkkien kehittymättömyyttä ja jakautumattomuutta, jolloin sorkassa on vain yksi varvas. Muulinjalka ilmenee useimmiten etujaloissa, mutta voi olla vain yhdessä jalassa tai kaikissa jaloissa. (Drögemüller ym., 2007) Sairastunut eläin voi kyetä elämään aikuisuuteen epämuodostuman kanssa. Eläin kävelee huonosti eikä varaa painoa epämuodostuneelle sorkalle.

Vanhemmilla sairailta eläimillä sorkat alkavat käpertyä ja taipua virheellisiin suuntiin. Geenivirhe tavattiin holsteinilla ensimmäisen kerran Pohjois-Amerikassa 1951 (Leipold ym., 1998). Heterotsygooteilla kantajilla on havaittu korkeita tuotoksia, keskimäärin 2,1 kiloa rasvaa ja 298 kiloa maitoa enemmän kuin homotsygooteilla (OMIA, n.d.-d).

Geenivirheen alkuperäinen kantaja on tiedettävästi ollut sonni Gar-Bar-Dale Burke Kate, joka syntyi vuonna 1961 (NAV, n.d.-b) Kuvassa 6. yläpuolella muulinjalkasorkka, alapuolella normaalisti jakautunut sorkka. Eläin voi elää lähes normaalia elämää yhden tai useamman epämuodostuneen sorkan kanssa, mutta defekti saattaa vaikuttaa eläimen kasvuun ja kehitykseen negatiivisesti. Eläin ei välttämättä pysty laiduntamaan tai kulkemaan syömään ja juomaan normaalisti, mikä aiheuttaa laihtumista, kuihtumista ja vaikuttaa tuotokseen laskevasti. Sorkkakulma voi olla niin pystyasennossa, että painon varaaminen sorkalle tuottaa kipua.

Kuva 8. Kuvassa ylempänä; muulinjalkaa sairastavan eläimen vasen etusorkka on epämuodostunut. (Schalles ym., n.d.)



6.7 Perinnöllinen sinkin puutos

Perinnöllinen sinkin puutos (Adema disease tai Bovine hereditary zinc deficiency), on autosomaalinen resessiivinen defekti, joka aiheuttaa vasikalle häiriön sinkin imeytymiseen maha-suolikanavasta ja johtaa useisiin kliinisiin poikkeavuuksiin. Sinkki on välttämätön hivenaine, jota kaikki elävät organismit tarvitsevat. Sillä on kriittinen rooli proteiinien rakennekomponenttina. Sinkin puutteen ensimmäinen kliininen oire on ripuli. Muita oireita ovat mm. immuunijärjestelmän vajaatoiminta, huono kasvu, heikko imurefleksi, ihovauriot, karvan irtoaminen ja neurologiset häiriöt. Ihon ja karvan irtoaminen alkaa vasikan päästä ja jaloista. Oireet alkavat 4-8 ensimmäisen elinviikon aikana.

Sinkin puutokselle homotsygootin vasikan veren sinkkipitoisuudet ovat syntymähetkellä normaalit, mutta ne kuitenkin laskevat vähitellen 3-8 viikon aikana syntymän jälkeen hyvin alhaisiksi. Geenivirhe sijaitsee kromosomissa 21. Defekti on ensimmäisen kerran kuvattu vuonna 1964 ja sen alkuperäiseksi kantajaksi epäillään sonnia Egbert NRS, synt. 1932. (Machen ym., 1996) Suurina annoksina annetut sinkkivalmisteet lievittävät kliinisiä oireita ja voivat pitää vasikan elossa, mutta ilman niiden antamista eläin menehtyy (Jung ym., 2014).

6.8 DUMPS

DUMPS (*Deficiency of Uridine Monophosphate Synthase*) on autosomaalinen, harvinainen nautojen aineenvaihdunnallinen häiriö, joka johtaa alkiokuolemiin tiineyden alkuvaiheessa. Sille tunnusomaista on uridiinimonofosfaattisyntaasin (UMPS) puutos. UMPS on entsyymi, joka on osallisena pyrimideenisessä biosynteesissä. Homotsygootti alkio abortoituu yleensä kahden ensimmäisen tiineyskuukauden aikana. Tämä aiheuttaa kantajalle lisääntyneitä siemennyskertoja ja pidentyneen poikimavälin. Hedelmällisyshoidot yleensä epäonnistuvat ja ainoa tapa välttää alkiokuolemat ja taloudelliset tappiot, on havaita ja testata karjasta DUMPS:in kantajat (Kumar ym., 2010).

Illinoisin yliopiston tutkimuksen mukaan DUMPS:ille heterotsygoottien kantajayksilöiden maidossa on viidestä kymmeneen kertaa korkeammat oroottihappopitoisuudet kuin normaalisti. Muuten kantajien UMPS-entsyymin toiminta on normaali. Geenivirhe sijaitsee kromosomissa 1. Ensimmäisen kerran sairaus tunnistettiin Pohjois-Amerikassa vuonna 1987. Suurin osa amerikkalaisista ja eurooppalaisista kantajista ovat olleet 1980-luvulla suosittuun Happy Herd Beautician jälkeläisiä (Kumar ym., 2010).

6.9 Tekijän XI puutos

Tekijä XI on yksi monista veren hyytymiseen osallistuvista proteiineista. Tekijän XI:n puutos on autosomaalinen resessiivinen perinnöllinen sairaus, joka aiheuttaa homotsygootille kantajalleen verenvuotoa, sillä veren hyytyminen on häiriintynyt. Defekti sijaitsee kromosomissa 27. Sairaus tunnistettiin ensimmäisen kerran vuonna 1969, yhdysvaltalaisesta ja myöhemmin kanadalaisesta populaatiosta. Sitä on tavattu maailmanlaajuisesti. Tekijän XI:n puutos johtaa pitkittyneeseen verenvuotoon ja anemiaan. Vasikoilla voi ilmetä jatkuvaa verenvuotoa napanuorasta sekä nupoutuksen tai kastration jälkeen. Sairastuneilla lehmillä on usein vaaleanpunainen, verinen ternimaito. Verimaidon perusteella XI:n puutos tunnistettiin myös brittiläisestä holsteinpopulaatiosta (OMIA, n.d.-b; Meydan ym., 2009).

Tekijän XI puutoksesta kärsivillä eläimillä on alentunut hedelmällisyys ja ne ovat alttiimpia sairauksille, kuten utare- ja kohtutulehduksille sekä keuhkokuumeelle. XI:n puutoksen on todettu myös olevan yhteydessä alhaisempaan poikimis- ja vasikan eloonjäämisasteeseen.

Heterotsygootit geenin kantajat ovat usein kliinisesti normaaleja, kun taas homotsygooteilla eläimillä on hemofilian eli veren hyytymistaudin kaltainen häiriö. Homotsygootit voivat kuolla sairauteen vasikkana tai elää aikuisuuteen ilman erityisempiä oireita, tämän vuoksi eliniänodote vaihtelee runsaasti. Turkissa tehdyn tutkimuksen mukaan geenivirheen esiintymisellä voi olla merkittävä taloudellinen vaikutus karjanomistajalle (Haton ym., 2000).

6.10 Citrullinemia

Citrullinemia on harvinainen, aineenvaihdunnallinen perinnöllinen sairaus, jota tavataan holsteinilla maailmanlaajuisesti. Sairaus periytyy autosomaalisesti ja johtaa ureasyklin entsyymattiseen häiriöön. Vasikka vaikuttaa olevan normaali syntyessään, koska emä pystyy poistamaan ammoniakkia kohdusta. Citrullinemian homotsygoottinen kantajuus ilmenee 24 tunnin aikana syntymän jälkeen ammoniakin lisääntymisellä ja arginiinipitoisuuksien laskulla sairastuneen eläimen veressä. Muita oireita ovat muun muassa neurologiset oireet, lihaskouristukset, kömpelyys, pyörtyminen, päämäärätön vaeltaminen, pään painuminen, sokeutuminen ja lopulta kuolema.

Hoitoyritykset yleensä epäonnistuvat ja sairastunut vasikka kuolee viikon kuluessa syntymästä. Citrullinemian esiintyvyyden arvellaan olevan varsin matala, alle 0,5 % pohjois-amerikkalaisilla holsteineilla (Vetbook, n.d.; Shaikh, 2016).

6.11 Kardiomyopatia

Kardiomyopatia on sydänlihaksen sairaus, josta on raportoitu holsteinilla maailmanlaajuisesti viimeisen 30 vuoden aikana. Geenivirhe sijaitsee kromosomissa 18. Se on autosomaalinen resessiivinen geneettinen häiriö, joka aiheuttaa kongestiivista sydämen vajaatoimintaa ja usein johtaa eläimen kuolemaan. Sairaudelle on ominaista erityisesti vasemman kammion suureneminen, heikko sydänlihaksen supistuminen ja kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (oikeanpuoleisen kammion).

Muita oireita ovat muun muassa vaikea ihonalainen turvotus, nesteen kertyminen vatsaonteloon ja keuhkoihin sekä kaulavaltimon laajentuminen. Kardiomyopatiaan kuolleiden eläinten ruumiinavauksessa on paljastanut sydämen tulehduksellinen infiltraatti,

seinämien paksuuntumista, munuaisten vaaleutta ja kuoppaisuutta. Lisäksi havaittiin endomysiaalista fibroosia, kardiomyosyytien häviämistä ja nekroosia. Kuolioitunut sydänlihaskudos korvautuu arpikudoksella. Lopulta sairastunut eläin kuolee sydänkohtaukseen. (Nart ym., 2003) Holsteinin kardiomyopatia on yhdistetty kanadalaiseen sonniin Montwick Red Apple Sovereign (Leifsson & Agerholm, 2004).

7 Dominoivat geenivirheet

Dominoivia geenivirheitä on löydetty holsteinilta huomattavasti resessiivisiä vähemmän. Dominoivan eli vallitsevan alleelin aiheuttama ominaisuus esiintyy jokaisessa sukupolvessa, mutta ei välttämättä jokaisessa yksilössä. Dominoiva geeni piilottaa yksilön ilmiössä resessiivisen geenin vaikutuksen näkymättömiin. (Kortesuo, n.d.)

7.1 Dominoiva punainen väri

Dominoiva punainen väri, eng. dominant red tai variant red, on täysin erillinen muunnos holsteinin punavalkoisesta väristä. Se sijaitsee kromosomissa 3 ja aiheuttaa nimensä mukaisesti karvapeitteen punavalkean värityksen. Eläin voi olla punavalkoinen, vaikka se saisi geenin vain toiselta vanhemmaltaan. Geenivirhe löydettiin vuonna 1980, lehmän Surinam Sheik Rosabel-Red syntyessä punaisena, vaikka sen vanhemmat olivat mustia. Surinam Sheik Rosabel-Red onkin ensimmäinen VRC-merkitty (variant red carrier) lehmä. Puolet tämän jälkeläisistä syntyi punavalkoisina, puolet mustavalkoisina, mikä viittasi siihen, että geenivirhe on dominoiva (Van Doormal, 2013; NAV, n.d.-b).

7.2 Bulldog

Bulldog (Achondrogenesis tai chondrodysplasia) on monilla nautaroduilla tunnettu mutta harvinainen, dominoiva ja letaali syndrooma. Geenivirhe on saanut nimensä kantajiensa bulldogia muistuttavan ulkomuodon mukaan; vasikalla on lyhyet, käyristyneet raajat ja selkäranka, ne ovat pienikokoisia, noin 25 kg painavia, myös vartalossa ja naamassa on epämuodostumia. Kasvot muistuttavat enemmän koiraa kuin nautaa. Syy epämuodostumalle on ruston kasvun epäonnistuminen. Kantajat näyttävät kääpiöiltä ja syntyvät kuolleena tai kuolevat pian syntymän jälkeen. Mutaatio havaittiin 2015

pohjoismaisessa holstein-populaatiossa ja sen kantajasonni on tanskalainen VH Cadiz Captivo.

Noin 12 %:lla fenotyyppisesti normaalin sonnin jälkeläisistä näytti olevan samanlaisia epämuodostumia kuin aiemmin raportoiduilla chondrodysplasia-vasikoilla. Sairastuneiden vasikoiden sukutauluanalysissä ei ollut selvää sukusiitosta tai yhteisiä esivanhempia, mikä viittaa siihen, että aiheuttava alleeli ei ollut resessiivinen. Tästä syystä epäillään defektin olevan dominoiva yhdessä epätäydellisen penetranssin ja mosaiikkimutaation kanssa (Agerholm ym., 2011, s. 2). Geenivirheestä on olemassa myös autosomaalinen resessiivinen subletaali muoto, jossa homotsygootilla eläimellä on monia bulldog-syndroomalle tunnusomaisia piirteitä, mutta vasikka voi syntyä elävänä ja jopa kasvaa aikuiseksi asti epämuodostumiensa kanssa.

Kuvassa 9. Letaalista bulldog-syndroomasta kärsivä homotsygootti sonnivasikka painoi syntyessään 18,1 kiloa. Kuvan yksilö syntyi kuolleena 264. tiineyspäivänä. Vasikalla on huomattavan lyhyet raajat ja runko. Kieli työntyy ulos suusta, mikä on seurausta lyhyestä, epämuodostuneesta kallosta. Aivot ja sisäelimet ovat epämuodostuneet ja alikehittyneet. Suolisto ei mahdu lyhyeen vartaloon, vaan tunkeutuu ulos keskivartalosta. Vasikan vanhemmat eivät olleet sukua toisilleen ainakaan neljän sukupolven sisällä (Jacinto ym., 2020).

Kuva 9. Bulldog-mutaatio aiheuttaa vasikalle koiraa muistuttavan ulkomuodon. (Jacinto ym., 2020).



7.3 Nupous

Holstein on luonnostaan sarvellinen rotu. Nupouttaminen, eli sarvenaiheiden poltto vasikalta sarvien kasvun estämiseksi, on vakiintunut käytäntö lypsykarjan kasvatuksessa, varsinkin pihatossa elävillä eläimillä. Syitä nupouttamiselle on esimerkiksi karjanhoitajan ja eläinten loukkaantumisten ehkäiseminen. Sarvettoman eläimen käsittely on helpompaa. Nupouttaminen on epämiellyttävä ja aikaa vievä tehtävä, joka aiheuttaa eläimelle kipua. Suomessa on lainsäädännön mukaan käytettävä kivunlievitystä nupoutuksen yhteydessä, joten lääkkeiden käytöstä syntyy myös kustannuksia karjanomistajalle. Luonnollinen sarvettomuus on nykyaikaisessa lypsykarjanjalostuksessa toivottava ominaisuus. Se säästää aikaa ja rahaa sekä lisää turvallisuutta ja vähentää eläinten kokemaa tarpeetonta kipua.

Nupo-geenin omaava eläin ei kasvata sarvia. Nupo-geeni periytyy vallitsevasti, eli jälkeläinen on nupo vaikka vain toinen vanhemmista olisi geenin homotsygootti (lyhenne PP) kantaja. Jos toinen vanhemmista on heterotsygootti (lyhenne Pp) kantaja, on 50 % mahdollisuus, että jälkeläinen on nupo. Nupoutta aiheuttava geeni sijaitsee kromosomissa 1, mutta spesifiä geneettistä mutaatiota ei edelleenkään tunneta. (Zoetis Genetics, 2014) Yksi ensimmäisistä nupoista holsteinsonneista oli amerikkalainen Lophelias Prince, synt. 1889. Toinen tänä päivänä elävien nupojen holsteinien sukutauluissa vaikuttava luonnonnupo oli lehmä Burket-Falls Elevation Sophia, joka syntyi vuonna 1974 (EuroGenes, n.d.).

Nupogeeniä kantavien lypsyrotuisten sonnien nimen perään liitetään kirjaimet P tai PP, jolloin ne on helppoa tunnistaa sonniluettelosta. Luonnollisella nupoudella ei ole eläimelle haitallisia vaikutuksia, siksi sitä voidaankin kutsua ennemminkin ominaisuudeksi kuin geenivirheeksi. Dominoivana ominaisuutena se on helppoa saada yleistymään karjassa, parittamalla lehmiä sarvettomuutta periyttävien sonnien kanssa. (Faba, n.d.-a)

7.4 Maidon betakaseiinityyppi

Proteiineja on maidossa 2,9–3,5 %, josta kaseiineja lähes 80 % ja heraproteiineja lähes 19 % (Helsingin yliopisto, n.d.). Tavallisesti lehmän maito sisältää sekä A1- että A2-betakaseiineja. A2-maito on A2A2-genotyypin lehmän maitoa ja sisältää siis vain A2A2-betakaseiinia. Kaseiinit ovat maidossa esiintyviä proteiineja, joihin on sitoutunut kalsiumia, fosforia ja

rasvaa. Maidon proteiinit puolestaan rakentuvat aminohapoista, joiden järjestyksen ja vaihtelun mukaan erot eri proteiinien välillä syntyvät. A1- ja A2-maidot eroavat toisistaan yhden aminohapon osalta. Beta-kaseiineja on yhteensä 13 ja ne voidaan jakaa rakenteensa mukaan A1- tai A2-kaseiineihin (Närkki, 2019).

Tutkimusten mukaan A2-maito ei aiheuta ihmisille vatsaoireita kuten tavanomainen maito ja sopii siksi osalle maitoallergikoista. Laktoosi-intoleranteille se ei sovi, sillä se sisältää laktoosia samalla tavalla kuin tavanomainenkin maito. A2-maidon sopivuuden herkkävatsaisille uskotaan johtuvan maidon sisältämän proteiinin rakenteesta. Tutkimustieto A2-maidon terveysvaikutuksista ei ole täysin kiistatonta. Suomessa tietämys A2-maidosta ja sen terveysvaikutuksista on toistaiseksi melko vähäistä. Ulkomailla, esimerkiksi Kiinassa, Australiassa ja Iso-Britanniassa A2-maitoa tuotetaan, jalostetaan ja kulutetaan enemmän. Kuitenkin, osa suomalaisista tuottajista näkee A2-maidossa mahdollisuuksia tuotannon erikoistumiseen ja markkinoille. A2-maidontuotanto-opinnäytetyön mukaan vuonna 2020 A2-maitoa jatkojalostavia meijereitä oli Suomessa kolme, ja A2-maitoa tuottavia karjatiloja noin 20 (Saarinen, 2020).

Kaupalliset jalostustoimijat ovatkin ottaneet sonnillistoilleen yhä useampia A2-alleelia periyttäviä sonneja. Jälkeläinen voi periä beta-kaseiinialleelin molemmilta vanhemmiltaan, jolloin se tuottaa vain yhtä beta-kaseiiniproteiinia. Jos se perii vanhemmiltaan kaksi eri alleelia, on maidossa kahta eri beta-kaseiiniproteiinia. Alleelipareja on kolme: A1/A1, A1/A2 ja A2/A2. (Saarinen, 2020; Närkki, 2019).

7.5 Maidon kappakaseiinityppi

Kappa-kaseiini on maidon proteiini, joka osallistuu lukuisiin tärkeisiin fysiologisiin prosesseihin ja se on yksi tärkeimmistä valkuaisaineista juuston valmistuksessa. Kappa-kaseiini geenistä on kuusi eri muotoa: AA, AB, BB, AE, BE, EE. Kappakaseiinin BB-muoto on ominaisuuksiltaan paras, sillä se parantaa maidon valkuaiseinekoostumusta ja juoksettumista, jotka ovat juustontuotannolle tavoiteltuja ominaisuuksia. Sen kiinteytymiskyky on nopein. BB-kappakaseiinin on kuitenkin todettu olevan harvinainen kaseiinin muoto suomalaisissa lypsykarjoissa. Valtarotujen, eli ayrshiren ja holsteinin, joukossa on Suomessa todettu vain vähän BB-kappakaseiinityypisiä eläimiä verrattuna

esimerkiksi alkuperäiskarjan edustajiin. EE-kappa-kaseiini on juuston valmistuksessa ominaisuuksiltaan huonoin, sillä se huonontaa juoksettumista (Ruokatieto, 2000; NAV, n.d.)

Esimerkiksi Viking Geneticsin sonnihausta on mahdollista löytää tieto kunkin sonnin kantamasta kappakaseiinityypistä. Suomessa kappakaseiinityypin tarkoitukselliseen jalostukseen ei ole kiinnitetty yhtä lailla huomiota kuin maissa, joissa suuri osuus tuotetusta maidosta päätyy juustonvalmistukseen ja juoksettumisominaisuudet ovat merkityksellisempiä.

8 Tutkimus geenivirheiden esiintyvyydestä suomalaisilla holsteinnaarilla

8.1 Tutkimuksen kuvaus

Opinnäytetyön toimeksiantaja on Faba Osk. Faba on lypsy -ja lihakarjan jalostusosuuskunta. Sen toimiala on erilaisten jalostukseen liittyvien palveluiden, kuten siemennys- ja jalostussuunnittelupalveluiden, tarjoaminen ja eläinaineksen kehittäminen. Faba myy esimerkiksi alkioita, DNA-määrityksiä ja karjanhoidon tarvikkeita. Lisäksi Faban yhteistyökumppaneiden kautta on saatavilla monenlaisia palveluita, esimerkiksi eläinlääkäripalveluita ja navetan pesupalveluita. Opinnäytetyön aihe saatiin toimeksiantajalta. Tutkimuksen lähtökohtana on, että opinnäytetyön tekijällä on suurta kiinnostusta nautojen genetiikkaa ja jalostusta kohtaan. Työstä on konkreettista hyötyä, kun halutaan tulevaisuudessa tarkastella eri rotujen ja eri maiden välisien lypsykarjapopulaatioiden perinnöllisten geenivirheiden yleisyyttä, sekä kotimaisen holsteinpopulaation tautigeenien kantajuuksien kehityssuuntaa.

Genominen lypsykarjanjalostus on tuonut mukanaan geneettistä edistystä, tavoiteltavien ominaisuuksien kuten maitotuotoksen ja rakenteen kehitystä, mutta samalla tutkijat ovat löytäneet jatkuvasti uusia geenimutaatioita. On mahdollista, että nykyään tiedossa olevat geenivirheet edustavat vain osaa nautapopulaatioissa olevista geenivirheistä. Genomitestin yhteydessä holsteinilta on nykypäivänä mahdollista saada tulokset seuraavista geenivirheistä; HH1, HH3, HH4, HH6, HH7, BLAD, RP1, maidon betakaseiinityppi sekä

nupous. Koska kaksi viimeisintä on luettavissa ennemminkin positiivisiksi ominaisuuksiksi lypsykarjanjalostuksessa, kuin haitallisiksi geenivirheiksi, ne eivät sisälly tutkimukseen. Muiden geenivirheiden toteamiseen tarvitaan erilliset laboratoriotestit.

Kyseessä on kvantitatiivinen tutkimus. Tutkimuksen tarkoitus on selvittää edellä mainitun seitsemän geenivirheen frekvenssi eli esiintyvyys suomalaisten holsteinnaaraiden populaatiossa. Tutkimuksessa vertaillaan kolmena peräkkäisenä vuotena syntyneiden holsteinnaaraiden geenivirheiden tuloksia.

8.2 Aineisto ja menetelmät

Aineisto koostuu vuonna 2017-2019 syntyneiden suomalaisten, Faban kautta genomitettattujen holstein-rotuisten lehmien ja hiehojen DNA-testituloksista. Aineisto on toimeksiantajan eli Faban kokoama. Aineistoon kuuluu myös poistettuja genomitettattuja eläimiä sekä eläinten sukulaistieto (isä, emänisä ja emänemänisä). Aineisto sisältää yhteensä 31737 holsteinnaaraan genomitettitulokset. Aineistoon sisältyy lisäksi eläinten syntymäpäivä, genomitestauspäivä, mahdollinen poistopäivä ja poiston syy.

Aineisto on kerätty Excel-pohjalle. Tutkimus toteutettiin hyödyntäen Excelin pivot-toimintoa, ristiintaulukointia sekä erilaisia kaavioita. Aineiston käsittely aloitettiin jakamalla se kolmeen osaan eläinten syntymävuoden perusteella. Tietojen erottelussa ja ristiintaulukoinnissa hyödynnettiin suodatustoimintoa ja eri vuonna syntyneiden eläinten maalaamista eri väreillä. Vuonna 2017 syntyneitä eläimiä aineistossa on 8677 kpl. Vuonna 2018 syntyneitä eläimiä puolestaan löytyy 11062 kpl ja 2019 syntyneitä 11893 eläintä.

Opinnäytetyötä varten haastateltiin sähköpostin välityksellä myös muutamia jalostuksen parissa työskenteleviä ammattilaisia. Haastattelut eivät olleet kvalitatiivista tutkimusta, vaan vapaamuotoisia kyselyjä. Niiden tarkoitus oli hankkia lisätietoa ja kartoittaa esimerkiksi jalostustoimijoiden näkemyksiä geenivirheiden kantajien käytöstä jalostuksessa.

8.3 Tulokset

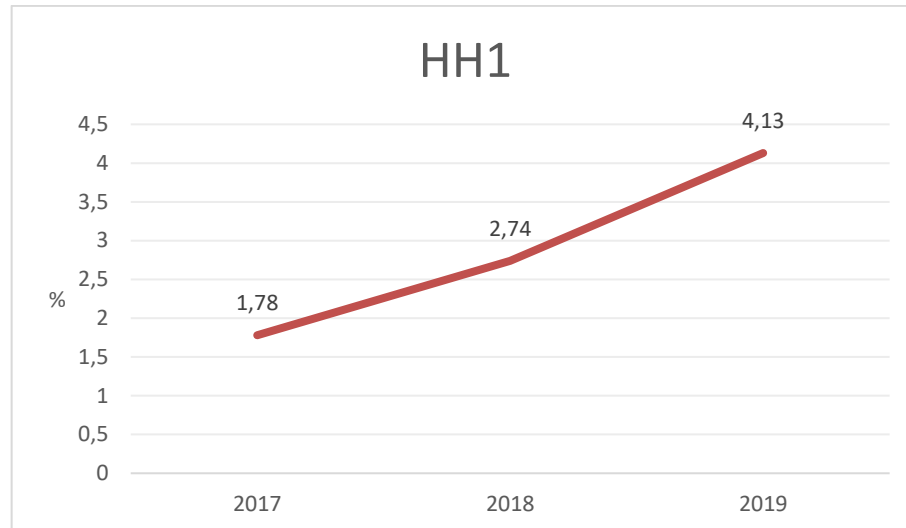
Tulokset on merkitty aineistoon seuraavasti: Vapaa, eläin on vapaa geenivirheestä eli terve yksilö. Tyhjä, eli ei tulosta kyseisestä geenivirheestä. Kantaja, eläin on geenivirheen kantaja. Kantaja tarkoittaa heterotsygoottia geenivirheen kantajaa. Yhtäkään geenivirheille homotsygoottia eläintä ei aineistosta löytynyt.

Geenivirheiden esiintyvyydet on laskettu genomitestillä todettavien defektien tulokset omaavista eläimistä. Joidenkin geenivirheiden kohdalla tuloksia on niukasti saatavilla. Ilman tulosta olevien eläinten prosentuaalinen osuus on ilmoitettu jokaisen geenivirheen esiintyvyydestä. Aineiston perusteella ei voida luoda täysin totuudenmukaista kuvaa geenivirheiden frekvenssistä, sillä osalta eläimistä puuttuu DNA-testien tuloksia. Genomitestillä selvitettäviä geenivirheitä on lisätty SNP-lastulle vähitellen niiden löytymisen ja tutkimisen jälkeen. Tästä syystä vanhemmille eläimille ei välttämättä ole saatavilla dataa kaikista nykyisin genomitestillä todettavista geenivirheistä. Mitä nuorempi eläin on kyseessä, sitä todennäköisemmin sille on saatavilla tulokset tutkimuksen kohteena olevista geenivirheistä.

Vuonna 2017 haplotyyppiin 1 kantajiksi testattiin 120 eläintä, mikä oli kyseisenä 1,78 % vuonna syntyneistä genomitestatuista lehmistä ja hiehoista. Haplotyyppistä vapaita eläimiä oli 98,2 % (6622 eläintä) ja ilman tulosta 23,24 % (2041 eläintä). Vuonna 2018 syntyneistä eläimistä todettiin kantajiksi 2,74 % eli 267 eläintä. Haplotyyppistä vapaita eläimiä oli 97,26 % (9489 eläintä). Ilman HH1-tulosta jäi 11,80 % eläimistä.

Vuonna 2019 haplotyyppiin 1 kantajiksi testattiin 4,13 % eli 484 eläintä, mikä on jo melko korkea lukema. 95,87 % (11228 eläintä) testattiin vapaiksi ja vain 1,52 % jäi ilman tulosta. Saatavilla olevan datan perusteella HH1 on toiseksi yleisin geenivirhe suomalaisilla holsteinnaarilla. Frekvenssi ylittää kanadalaisen populaation HH1 esiintyvyyden, sillä siellä vuonna 2018 esiintyvyys oli noin 2,3 % (Van Doormaal & Beavers, 2019). Tulos antaa aihetta haplotyyppiin 1 yleistymisen tarkkailuun ja kontrollointiin. HH1 tulokset on esitetty kuvassa 10.

Kuva 10. Haplotyyppin 1 prosentuaalinen esiintyvyys.

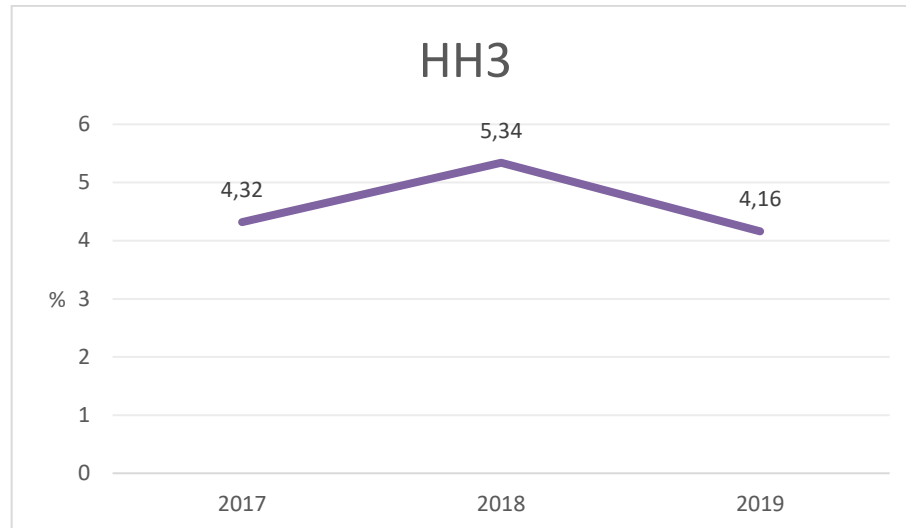


Tulosten perusteella haplotyyppi 3 on genomitestattujen naaraiden joukossa yleisin geenivirhe. Vaihtelu on osoitettu kuvassa 11. Vuonna 2017 syntyneistä eläimistä haplotyyppin kantajiksi osoittautui 4,32 % testatuista (291 eläintä), 95,68 % (6451 eläintä) oli haplotyyppistä vapaita ja 23,24 % jäi ilman tulosta. Vuonna 2018 syntyneistä haplotyyppiä kantoi jopa 5,34 % eläimistä eli 521 yksilöä, kun 94,66 % (9241 eläintä) oli vapaita ja 11,74 % oli tuloksetta. Kantajien prosenttiosuus vuonna 2018 syntyneillä eläimillä on hälyttävän korkea.

Vuonna 2019 kantajien määrä on hieman matalampi, mutta silti huomioitavan korkea verrattuna useisiin muihin haplotyypppeihin. Kantajia oli 4,16 % genomitestuista eli 488 eläintä. Ilman tulosta oli 1,29 % ja haplotyyppistä vapaita oli 95,84 % eli 11251 eläintä. Yhtä selittävää tekijää kantajien määrän laskulle välillä 2018-2019 on vaikeaa sanoa.

On mahdollista, että sonnivalikoimassa on vuonna 2017 ollut haplotyyppin kantaja tai useampia kantajia, joilla on siennetty samaisen haplotyyppin kantavia lehmiä ja näin on syntynyt enemmän haplotyyppiä kantavia vasikoita, mutta sonni/sonnit on seuraavana vuonna poistettu käytöstä. Haplotyyppien kantajien parituksia on siitä huolimatta tapahtunut runsaasti ottaen huomioon, että kantajia on edelleen 4,16 %. Haplotyyppin 3 esiintyvyys kanadalaisilla lehmillä on vuonna 2018 todettu olevan n. 3 %, mikä on reilusti vähemmän kuin kotimaisessa populaatiossa (Van Doormaal & Beavers, 2019).

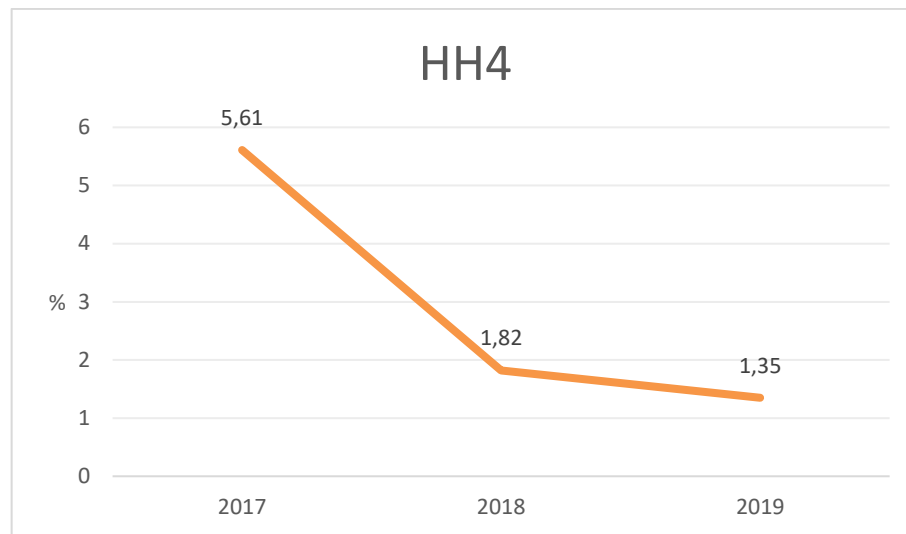
Kuva 11. Haplotyyppin 3 esiintyvyys.



Haplotyyppistä 4 ei ole juurikaan tuloksia vanhempien eläinten osalta, sillä se on lisätty osaksi genomitestiä vasta muutama vuosi sitten. 2017 syntyneistä eläimistä todettiin ainoastaan 6 haplotyyppin kantajaa, mikä on 5,61 % eläimistä, joilla on tulokset HH4:sta. Haplotyyppistä vapaita 2017 syntyneitä puolestaan oli 94,39 % tulokset omaavista eläimistä, eli 101 eläintä. Ilman tulosta jäi suurin osa aineiston eläimistä, 98,78 %.

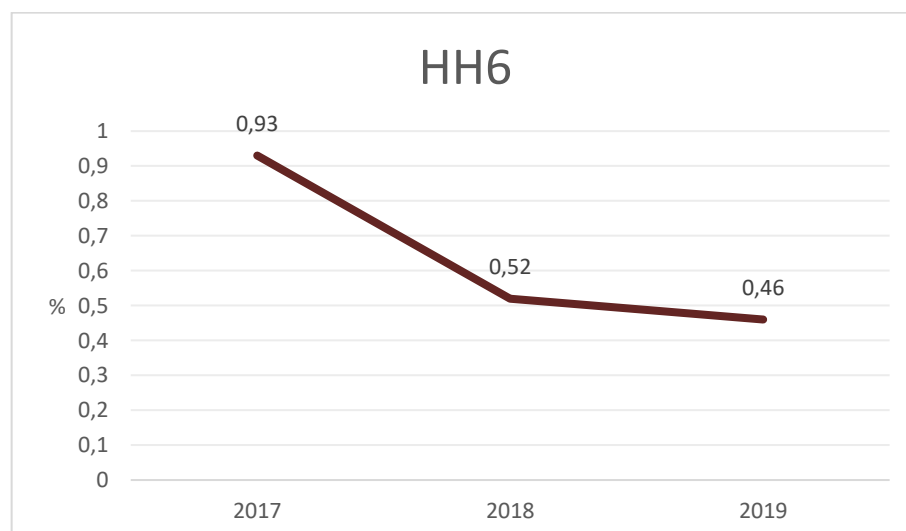
Vuonna 2018 syntyneitä kantajia testattiin 1,82 % (14 eläintä), haplotyyppistä vapaita 98,18 % testatuista (755 eläintä). 2019 genomitestattujen eläinten kesken esiintyvyys on 1,35 % ja sairauden kantajuus todettiin yhteensä 140 yksilöllä. Vapaita haplotyyppistä oli 98,65 % (10211 eläintä) ja ilman tulosta 12,97 %. Esiintyvyys vuonna 2019 tekee haplotyyppistä kolmanneksi yleisimmän geenivirheen genomitestattujen lehmien ja hiehojen joukossa. Tulokset ovat kuvassa 12. Käyrän laskusuunta on selitettävissä testattujen eläinten lukumäärän kasvulla.

Kuva 12. Haplotyyppin 4 esiintyvyys.



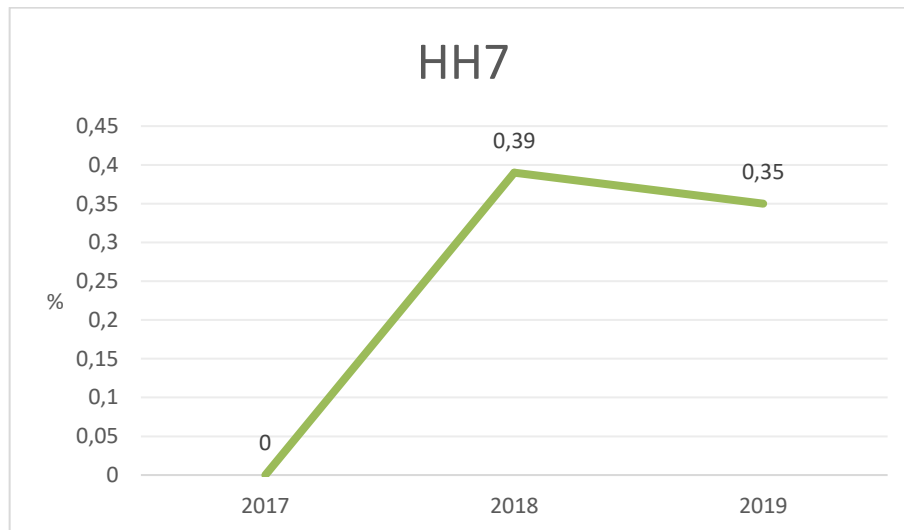
HH6:n testitulokset on osoitettu kuvassa 13. Vuonna 2017 syntyneille haplotyyppitestistä oli saatavilla 107 tulosta. Kyseisenä vuonna syntyneistä 0,93 % (1 eläin) todettiin haplotyyppin kantajaksi ja 99,07 % eli 106 eläintä vapaaksi ja ilman tulosta suuri määrä, 98,78 % eläimistä. Tämä selittyy sillä, ettei melko tuoretta haplotyyppilöydöstä oltu tuolloin vielä lisätty osaksi genomitestiä. 2018 syntyneistä eläimistä 0,52 % (4 eläintä) todettiin kantavan haplotyyppiä, 99,48 % (765 eläintä) testatuista olevan haplotyyppistä vapaita, mutta 93,05 % (10292 eläintä) 2018 syntyneistä jäi ilman tulosta. Vuonna 2019 syntyneitä kantajia havaittiin olevan 0,46 % eli 48 yksilöä. Vapaita haplotyyppistä testattiin 99,54 % (10301 eläintä) ja ilman tulosta jäi 12,98 % vuonna 2019 syntyneistä. Haplotyyppin 6 kantajien osuus populaatiossa on toiseksi matalin. Laskeva trendi on seurausta geenivirhetestin tulosten laajemmasta saatavuudesta.

Kuva 13. HH6 prosentuaalinen esiintyvyys.



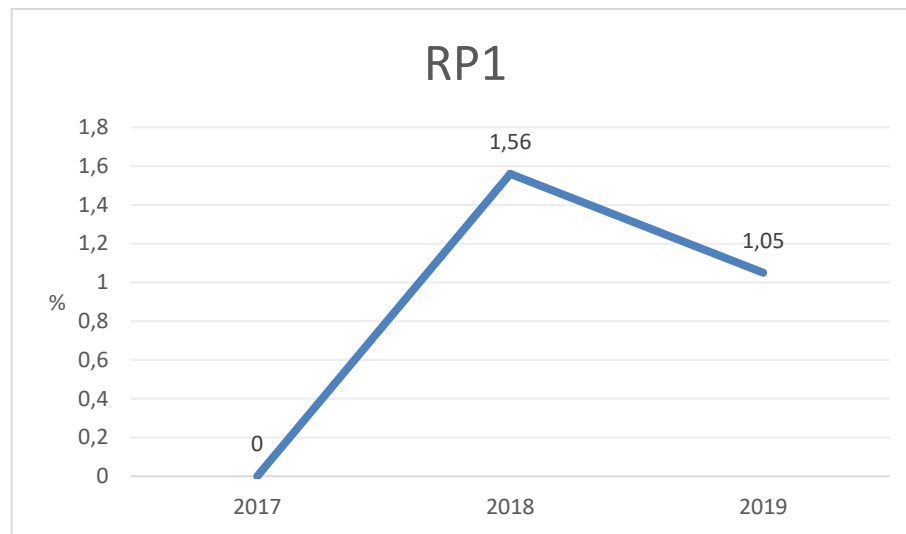
Haplotyyppiä 7 ei oltu vielä löydetty aineiston vanhimpien eläinten syntymän aikaan, tästä syystä niille ei ole juurikaan tuloksia. Vuonna 2017 syntyneistä DNA-testatuista 100 % (107 eläintä) oli vapaita haplotyyppistä, kantajia ei todettu. Samana vuonna syntyneistä 98,78 % eläimistä on ilman tulosta. Vuonna 2018 syntyneillä eläimillä HH7 kantajuus todettiin kolmella yksilöllä, mikä on 0,39 %. Haplotyyppistä vapaita oli 99,61 % (766 eläintä) testatuista ja ilman tulosta 93,05 %. Vuonna 2019 syntyneissä kantajia oli 0,35 %, yhteensä 36 yksilöä. Haplotyyppistä vapaita 99,65 % (10315 eläintä) ja ilman tulosta 12,97 %. Haplotyyppi 7 on DNA-testillä todettavista haplotyypeistä esiintyvyydeltään harvinaisin. Jakauma on osoitettu kuvassa 14.

Kuva 14. HH7 esiintyvyyden jakauma.



Kuvassa 15 nähdään etenevää sokeutta aiheuttavan RP1-geenivirheen esiintyvyyden jakauma eri ikäisten eläinten kesken. Vuonna 2017 syntyneistä eläimistä ei genomitestin perusteella löydetty yhtäkään kantajaa, joten 100 % testatuista (107 eläintä) olivat geenivirheestä vapaita. Ilman tulosta oli suuri määrä eläimiä, 98,78 %. Vuonna 2018 syntyneistä kantajiksi testattiin 1,56 % eli 12 eläintä. Tällöin sairaudesta vapaita eläimiä oli 98,44 % (757 eläintä) ja ilman tulosta oli 93,05 % eläimistä. Vuonna 2019 syntyneistä lehmistä geenivirheen kantajiksi osoittautui 109 yksilöä, mikä on 1,05 % testatuista kyseisessä ikäluokassa. Geenivirheestä vapaita oli 98,95 % eli 10240 yksilöä ja ilman tulosta jäi 12,98 %.

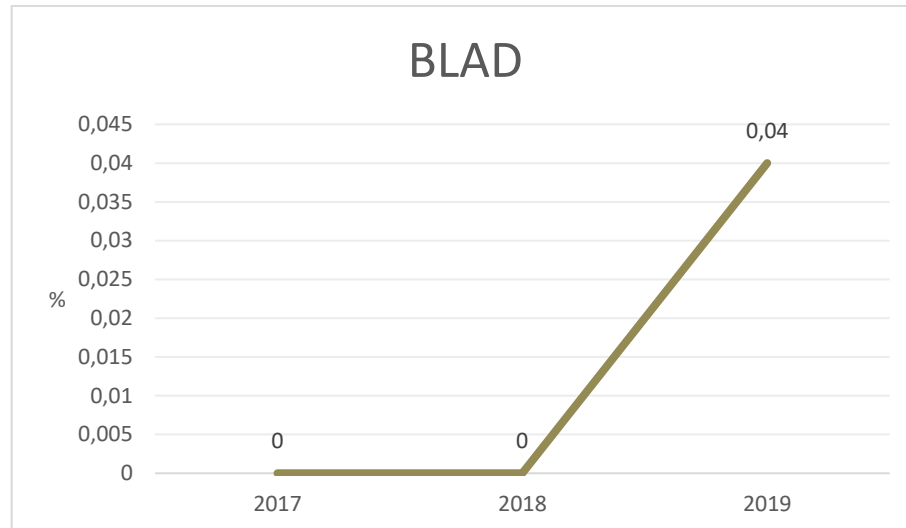
Kuva 15. RP1 prosentuaalinen esiintyvyys.



BLAD on hyvin harvinainen geenivirhe suomalaisilla holsteineilla. Koko aineistosta sen kantajia löydettiin ainoastaan neljä yksilöä. Nämä kaikki eläimet ovat syntyneet vuonna 2019. Vuosina 2017 ja 2018 testatuista ei löytynyt ainuttakaan kantajaa. Geenivirheelle vapaita vuonna 2017 syntyneitä eläimiä testattiin 112 yksilöä (100 %), ilman BLAD-tulosta aineistossa oli 98,72 %. Vuonna 2018 geenivirheestä vapaita oli 100%, yhteensä 769 eläintä ja ilman tulosta 93,05 %.

2019 syntyneiden eläimien kantajien osuus siis oli 0,04 % ja geenivirheestä vapaiden 99,96 % (10347 eläintä). Ilman tulosta jäi 12,97 % kyseisenä vuonna syntyneistä. Frekvenssin kehitystä on haasteellista vertailla vähäisten tulosten vuoksi, mutta voidaan kuitenkin todeta, ettei geenivirheen kehityssuunta ole huolestuttava kotimaisessa populaatiossa. BLAD:in esiintyvyys mukaillee geenivirheen esiintyvyyttä kanadalaisessa holsteinpopulaatiossa, jossa se myös hyvin harvinainen ja on todettu alle 0,2 %:lla populaatiosta.

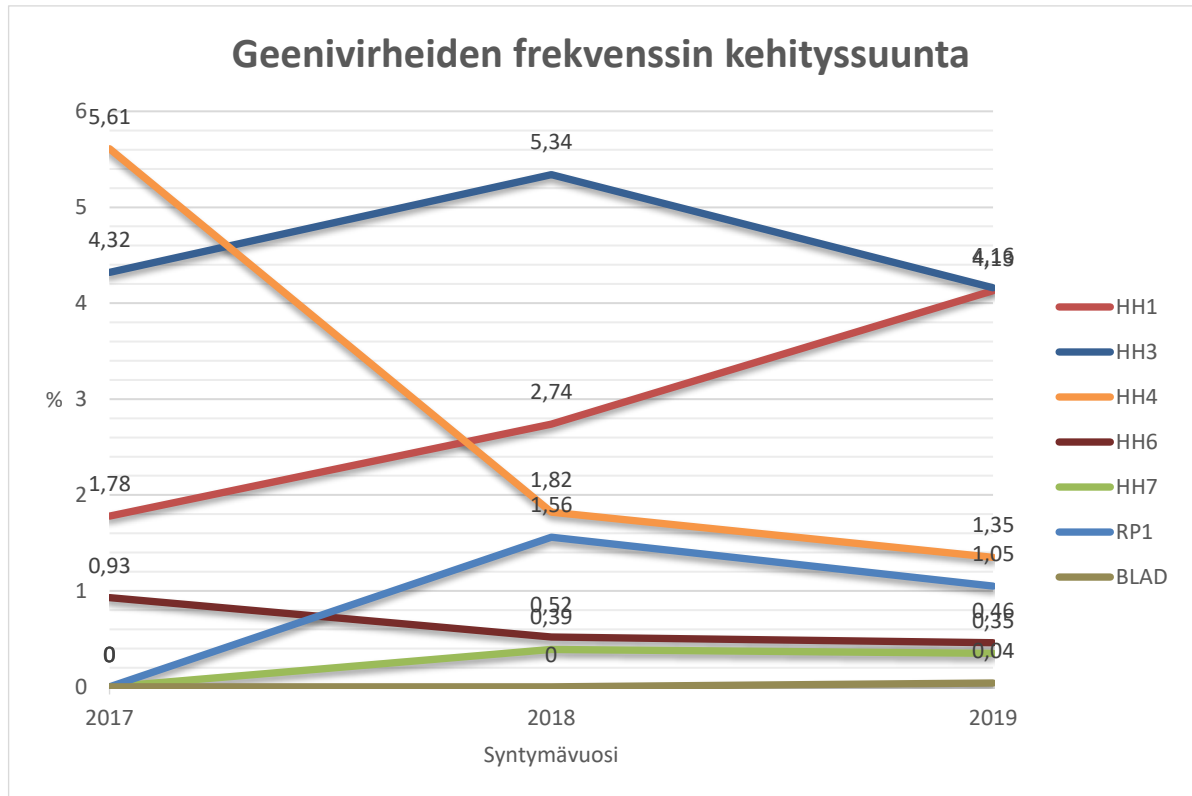
Kuva 16. BLAD:in esiintyvyys.



Kuvassa 17 on havainnollistettu geenivirheiden kehityssuunta kolmena peräkkäisenä vuonna syntyneiden lehmien ja hiehojen kesken. Joidenkin tarkastelussa olevien geenivirheiden trendi on nouseva. Nämä ovat HH1, HH7 ja BLAD. Geenivirheiden nousutrendille ei ole vain yhtä selittävää tekijää. Todennäköinen selittävä tekijä on saatavilla olevan genomitiedon lisääntyminen. Toinen mahdollinen syy on geenivirheiden yleistyminen.

Tarvittaisiin aineistoa pidemmältä aikaväliltä toteamaan varsinainen tautigeenien yleistyminen. HH3, HH4, HH6 ja RP1 kohdalla suuntaus on laskeva. Laskevan trendin selittävä tekijä voi olla uusien geenivirheiden DNA-testauksen yleistyminen, jolloin on mahdollista saada tietoa geenivirheistä suuremmasta otannasta eläimiä.

Kuva 17. Tautigeenien kehityssuunta.



Taulukkoon 1 on koottu eläinten syntymävuodet ja genomitestillä todettavien geenivirheiden tulosten prosentuaalinen jakautuminen. Vuosina 2017-2018 huomattava määrä tautigeenien datasta on tuloksella "Ei tulosta". Ainoastaan HH1 ja HH3 osalta tuloksia on merkittävämmiin saatavilla. Vuonna 2019 syntyneillä eläimillä tuloksia on jo selvästi laajemmin ja "Ei tulosta" -sarakkeessa on usean geenivirheen kohdalla alle 13 % aineiston eläimistä ilman tulosta.

Esiintyvyyssuhteet on laskettu saatavilla olevan aineiston perusteella niiden eläinten osalta, joille on olemassa tulokset. Sarake "Ei tulosta" kuvaa ilman tulosta kyseisestä geenivirheestä olevaa osuutta koko aineiston eläimistä. Viimeisimmässä sarakkeessa "Populaatio" on esitettyä holsteinaaraiden kotimaisen populaation kantajuusprosentti eri geenivirheiden suhteen.

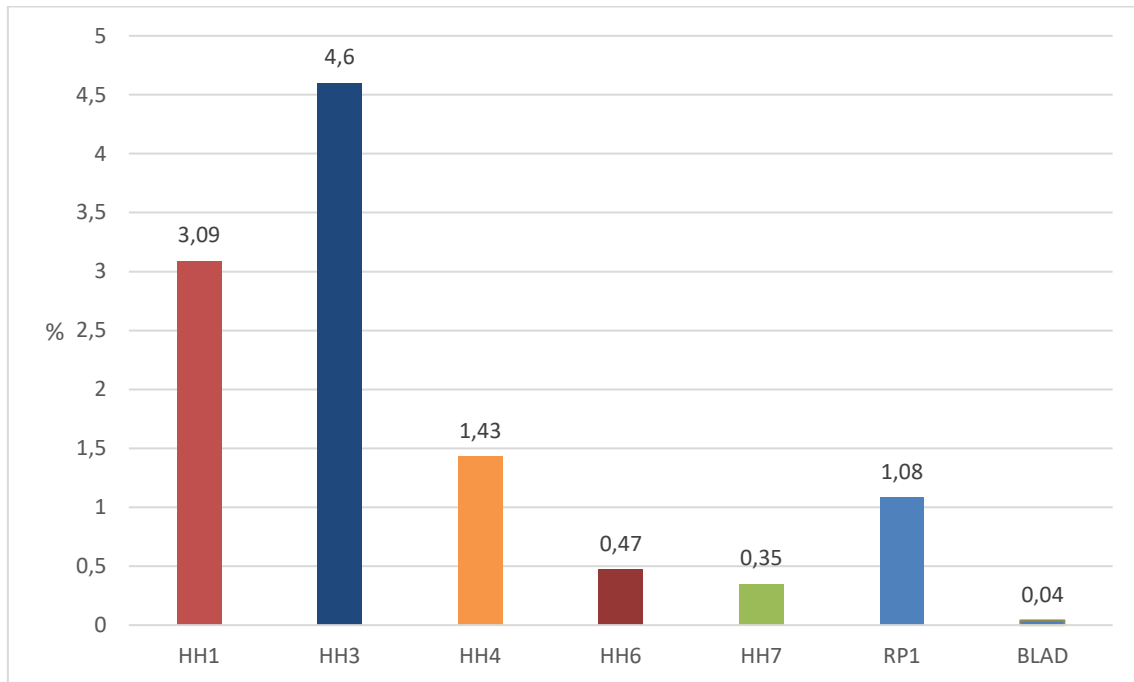
Taulukko 1. Prosentuaalinen jakauma geenivirheiden kantajien, vapaiden ja tuloksetta olevien eläinten kesken syntymävuosittain ja kantajien osuus koko populaatiossa.

Geeni virhe	2017			2018			2019			Populaatio
	Vapaita %	Ei tulosta %	Kantajia %	Vapaita %	Ei tulosta %	Kantajia %	Vapaita %	Ei tulosta %	Kantajia %	Kantajia %
HH1	98,2	23,24	1,78	97,26	11,80	2,74	95,87	1,52	4,13	3,09
HH3	95,68	23,34	4,32	94,66	11,74	5,34	95,84	1,29	4,16	4,60
HH4	94,39	98,78	5,61	98,18	93,05	1,82	98,65	12,97	1,35	1,43
HH6	99,07	98,78	0,93	99,48	93,05	0,52	99,54	12,98	0,46	0,47
HH7	100	98,78	0,00	99,61	93,05	0,39	99,65	12,97	0,35	0,35
RP1	100	98,78	0,00	98,44	93,05	1,56	98,95	12,98	1,05	1,08
BLAD	100	98,72	0,00	100	93,05	0,00	99,96	12,97	0,04	0,04

Kuvassa 18 on esitetty tarkastelussa olevien haplotyyppien ja geenivirheiden esiintyvyys populaatiossa. Tämä on kaikkien tarkastelussa olevien syntymävuosien tulosten keskiarvo. Tulosten perusteella selkeästi yleisimmät geenivirheet ovat haplotyyppi 1 frekvenssillä 4,6 % ja haplotyyppi 3 frekvenssillä 3,09 %. Seuraavaksi merkittävimmät tulokset ovat HH4 kohdalla, jonka esiintyvyys on 1,43 %. Neljänneksi yleisin geenivirhe on RP1, esiintyvyyden ollessa 1,08 %.

Geenivirheistä kolme jää esiintyvyydeltään alle prosenttiin. Vähiten kantajuuksia on todettu haplotyyppistä 6 (0,47 %) ja 7 (0,35 %) sekä BLAD:ista (0,04 %). BLAD on käytännössä saatu jalostettua populaatiosta ulos kokonaan. Aineiston lehmistä ja hiehoista useampaa kuin yhtä geenivirhettä kantoi yhteensä 44 eläintä, mikä on 0,14 % vuosina 2017-2019 syntyneistä genomitatuista naaraista.

Kuva 18. Geenivirheiden esiintyvyys populaatiossa.



Holsteinaaraiden kantamien geenivirheiden ja poistosityiden välistä yhteyttä tarkastellessa havaittiin, ettei varsinaista korrelaatiota eläinten kantamien geenivirheiden ja poistosityiden välillä pystytä toteamaan. Tutkimusaineiston eläinmäärä on melko pieni ja poistosityitä löytyi hajanaisesti kaikille geenivirheille. Suurin poistosityy aineiston eläimillä oli huono hedelmällisyys (4,06 % eläimistä) ja geenivirheen kantajia tällä poistosityyllä oli 89 eläintä. Geenivirheiden kantajuuksien ja heikon hedelmällisyyden välistä yhteyttä eläinten poistosityynä ei aineiston perusteella voida esittää.

9 Yhteenveto ja johtopäätökset

Holsteinin perinnölliset geenivirheet on aiheena laaja ja tutkimustietoa eri geenivirheistä löytyy runsaasti ympäri maailman. Holsteinin kantamia defektejä on viimeisen kymmenen vuoden aikana löydetty lähes vuosittain. Uusia geenivirheitä löydetään varmuudella yhä enemmän, kun tutkimusaineistoa eli eläinten genomidataa kertyy lisää ja tutkimusmenetelmät kehittyvät. Sukusiitoksen ja geenivirheiden yleistymisen hallinta sekä heteroosiin lisääminen ovat tulevaisuudessa holsteinin jalostuksen haasteita sekä maailmalla että Suomessa. Positiivinen asia on, että geenivirheisiin ja sukusiitokseen on viime vuosien

aikana alettu kiinnittää huomiota aiempaa enemmän. Myös tutkimustieto aiheesta lisääntyy jatkuvasti.

Geenivirheiden yleistymisen tarkkailu on Suomessa melko uutta. Genomitestaus, geenivirheiden yleistymisen seuranta ja niiden huomioiminen jalostussuunnittelussa ovat tärkeimmät avaimet geenivirheiden välttämiseksi. Uusien perinnöllisten geenivirheiden löytyessä olisi todennäköisesti hyödyllistä sisällyttää suurempi määrä geenivirhetutkimuksia osaksi genomitestiä. Tällöin saataisiin kattavammin tuloksia, mikä olisi toivottavaa etenkin vakavimpien, epämuodostumia aiheuttavien ja letaalien defektien kohdalla, kun niiden esiintyvyyttä halutaan hallita populaatiossa.

Geenivirheiden aiheuttamia taloudellisia tappioita ei ole pohjoismaalaisen holsteinpopulaation kohdalla tutkittu, mutta yhdysvaltalaisen ja kanadalaisen populaation kohdalla on. Esimerkiksi haplotyyppien aiheuttamia alkiokuolemia ja näiden aiheuttamia taloudellisia menetyksiä voitaisiin välttää yhä tehokkaammin genomitestaamalla enemmän lehmii. Saattaa olla, että karjanomistajan näkökulmasta tieto lisää tuskaa. Opinnäytetyön tekijän näkemys on, että tieto karjan kantamista geenivirheistä on pelkästään huojentava ja auttaa jalostussuunnittelun toteutuksessa. Tuntemalla karjan geenivirheiden kantajat voidaan riskiparitukset, eli kahden saman geenivirheen kantajan paritukset, välttää kokonaan. Tällä hetkellä genomitestaamattoman lehmän ja geenivirhettä kantavan sonnin parittaminen on arpapeliä.

Vaikka geenivirheiden yleistymistä halutaankin pyrkiä välttämään, ei esimerkiksi kaikkien haplotyyppien kantavien lehmien poisto karjasta tai haplotyyppiä kantavan sonnin käyttämättä jättäminen ole edunmukaista. Haplotyyppiä kantavat eläimet saattavat olla muilta geneettisiltä ominaisuuksiltaan tai esimerkiksi tuotokseltaan huippueläimiä. Geenivirheiden negatiiviset vaikutukset voidaan minimoida hyödyntämällä nykyaikaisia jalostussuunnitteluohjelmia. Täydellinen geenivirheiden kitkeminen populaatiosta tuskin on mahdollista, sillä genomitestaamattomia kantajia löytyy taatusti. Lisäksi poistamalla kaikki geenivirheiden kantajat populaatiosta, aiheutettaisiin samalla geneettistä eroosiota.

Opinnäytetyön tutkimuksessa geenivirheiden esiintyvyyden vertailu eläinten syntymävuosien välillä on haasteellista, sillä geenivirheitä on lisätty genomitestilastulle

testattavaksi vähitellen. Viime vuosina syntyneille löytyy siis enemmän geenivirheiden tuloksia kuin vuosia sitten syntyneille eläimille. Lisäksi on mahdollista, että joidenkin geenivirheiden osalta SNP-tiedon luku epäonnistuu laboratorio-olosuhteissa ja näin ollen joistakin geenivirheistä on voinut jäädä tuloksia puuttumaan.

Tutkimuksen perusteella voidaan todeta haplotyyppien 1 ja 3 olevan nykyään frekvenssiltään yleisimmät geenivirheet suomalaisten holsteinnaaraiden joukossa. Varsinkin haplotyyppin 3 esiintyvyys (4,6 %) on huomattavan korkea verrattuna muihin geenivirheisiin. Haplotyyppin 1 kohdalla luku on 3,09 %. Kolmanneksi yleisimmäksi osoittautuneen haplotyyppi 4:n tilanne on jo huomattavasti kahta yleisintä haplotyyppiä parempi, sen frekvenssin ollessa vain 1,43 %. Muiden, harvinaisempien geenivirheiden esiintyvyys vaihteli välillä 1,08 % - 0,04 %. Kahden yleisimmän geenivirheen frekvenssi ei ole hälyttävän korkea, mutta kuitenkin silmälläpidettävällä tasolla. Toisaalta verrattuna esimerkiksi ayrshire-rodun haplotyyppien AH1 ja AH2 frekvensseihin, joiden on arvioitu olevan jopa 20-25 % kanadalaisessa populaatiossa, on holsteinin yleisimpienkin haplotyyppien esiintyvyys matala meillä Suomessa (Van Doormaal, 2017; Rasi, 2018).

Geenivirheiden frekvenssin seuranta voitaisiin tehdä tulevaisuudessa myös nuoremmille holsteinsukupolville samaan tapaan, kuin tässä opinnäytetyössä on tehty. Siten geenivirheiden frekvenssin kehityssuunnan vertailusta voitaisiin tehdä johtopäätöksiä pidemmältä aikaväliltä.

Lähteet

Adams, H., Sonstegard, T., VanRaden, P., Van Tassel, C., Larkin, D. & Lewin, H. (2016) *Identification of a nonsense mutation in APAF1 that is likely causal for a decrease in reproductive efficiency in Holstein dairy cattle*. Journal of Dairy Science. Haettu 2.1.2021 osoitteesta [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(16\)30352-6/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(16)30352-6/fulltext)

Agerholm, J. & Peperkamp, N. (2007) *Familial occurrence of Danish and Dutch cases of the bovine brachyspina syndrome*. Haettu 2.3.2021 osoitteesta https://www.researchgate.net/figure/Bovine-brachyspina-syndrome-in-a-Dutch-Holstein-calf-case-NLD1-The-calf-has_fig6_6343900

Agerholm, J., DeLay, J., Hicks, B., & Fredholm, M. (2010) *First confirmed case of the bovine brachyspina syndrome in Canada*. The Canadian Veterinary Journal. Haettu 13.1.2021 osoitteesta https://www.researchgate.net/publication/50227984_First_confirmed_case_of_the_bovine_brachyspina_syndrome_in_Canada

Alhainen, S. (10.3.2021) [haastattelu]

Alhainen, S. (2019) *Uusi hedelmällisyydelle haitallinen haplotyyppi*. Semex-posti. s. 44-45

Ansio, T. (15.3.2021) [haastattelu]

Aro, J. (11.1.2021) [haastattelu]

Aro, J., Niemi, A-M., Toivonen, M. & Vahlsten, T. (2020) *Testaa ja valitse – Lypsykarjanjalostuksella tuloksiin*. Opetushallitus. s. 44-45 ja 194-195

Beavers, L. & Van Doormaal, B. (2016) *Managing recessives & haplotypes*. Haettu 10.1.2021 osoitteesta <https://www.cdn.ca/document.php?id=450>

Blowey, R. W. & Weaver, D. A. (2010) *Color Atlas of Diseases and disorders of cattle*, s. 2-6

Cole, J.B, Null D.J. & VanRaden, P.M. (2016) *Phenotypic and genetic effects of recessive haplotypes on yield, longevity, and fertility*. Journal of Dairy Science. Haettu 1.3.2021 osoitteesta [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(16\)30420-9/fulltext?code=jods-site](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(16)30420-9/fulltext?code=jods-site)

Cornell University, College of Veterinary Medicine. (2021) *HCD, or haplotype for cholesterol deficiency*. Haettu 6.2.2021 osoitteesta <https://www.vet.cornell.edu/animal-health-diagnostic-center/news/hcd-or-haplotype-cholesterol-deficiency>

Doekes, H., Veerkamp, R., Bijma, P., de Jong, G., Hiemstra, S. & Windig, J. (2019) *Inbreeding depression due to recent and ancient inbreeding in Dutch Holstein–Friesian dairy cattle*. Haettu 3.3.2021 osoitteesta <https://gsejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12711-019-0497-z>

Elischer, M. (2014) *History of dairy cow breeds: Holstein*. Haettu 17.1.2021 osoitteesta https://www.canr.msu.edu/news/history_of_dairy_cow_breeds_holstein

EuroGenes. (n.d.) *American Burket-Falls Sophia family at Roskam*. Haettu 7.2.2021 osoitteesta <http://eurogenes.com/american-burket-falls-sophia-family-at-roskam>

Faba. (n.d.) Webshop. <https://webshop.faba.fi/vh-dry-p-red>

Faba. (n.d.a) *Nautojen perinnölliset sairaudet*. Haettu 1.2.2021 osoitteesta <https://faba.fi/karjan-hyvinvointi/dna-maaritykset/nautojen-perinnolliset-sairaudet/>

Faba. (n.d.b) *Nautarodut*. Haettu 1.2.2021 osoitteesta <https://faba.fi/karjan-kehittaminen/jalostus/jalostustietoa/nautarodut/>

Fritz, S., Capitan, A., Djari, A., Rpdriquez, S., Barbat, A., Baur, A., Grohs, C., Weiss, B., Boussaha, M., Esquerre, D., Klopp, C., Rocha, D., ja Boichardt D. (2013) *Detection of haplotypes associated with prenatal death in dairy cattle and identification of deleterious mutations in GART, SHBG and SLC37A2*. PLOS ONE. Haettu 10.2.2021 osoitteesta: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0065550>

Gentile, A., Diana, A., Cipone, M. & Testoni, S. (n.d.) *Complex vertebral malformation (CVM) in and holstein calf: clinical and radiological (X-ray and CT-scan) aspects*. Haettu 8.3.2021 osoitteesta <http://www.arcangelogentile.it/Files/Posters/2004-CVM-XRray%20and%20CT.pdf>

Hansen, L. (2020) *The impact of genomics on rapid increase of inbreeding of Holsteins*. Haettu 8.3.2021 osoitteesta <https://www.progressivedairy.com/topics/a-i-breeding/the-impact-of-genomics-on-rapid-increase-of-inbreeding-of-holsteins>

Haton, B., Beever, J. & Robinson, J. (2000) *Mutation that Causes Factor XI Deficiency in Holstein Cattle*. Haettu 10.2.2021 osoitteesta <http://livestocktrail.illinois.edu/dairynet/paperDisplay.cfm?ContentID=332>

Helsingin yliopisto. (n.d.) *Maidon ja juuston proteiinit*. Haettu 31.3.2021 osoitteesta <https://www.mv.helsinki.fi/home/palojoki/OPETUS/RTPerusteet/RTP%204,%20maito%20juustotluento.pdf>

Holstein Association USA. (2018) *Interpreting and Utilizing Haplotype Information*. Haettu 29.12.2020 osoitteesta https://www.holsteinusa.com/pdf/Interpreting_and_Utilizing_Haplotype_Information_1218.pdf

Holstein Association USA. (n.d.) *History of the Holstein Breed*. Haettu 3.2.2021 osoitteesta https://www.holsteinusa.com/holstein_breed/breedhistory.html

Huitti, H. (9.3.2021) [haastattelu]

Iso-Touru, T. (2016) *Ihmisen ja evoluution jäljet näkyvät nykyaudan perimässä*. Haettu 1.2.2021 osoitteesta <https://www.utu.fi/fi/ajankohtaista/vaitos/ihmisen-ja-evoluution-jaljet-nakyvat-nykyaudan-perimassa-vaitos-fm-terhi-iso>

Jacinto, J., Häfliger, I., Letko, A., Drögemüller, C. & Agerholm, J. (2020) *A large deletion in the COL2A1 gene expands the spectrum of pathogenic variants causing bulldog calf syndrome in*

cattle. Acta Veterinaria Scandinavica. Haettu 8.3.2021 osoitteesta

<https://actavetscand.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13028-020-00548-w>

Jung, S., Pausch, H., Langenmayer, M., Schwarzenbacher, H., Majzoub-Altweck, M., Gollnick, N. & Fries, R. (2014) *A nonsense mutation in PLD4 is associated with a zinc deficiency-like syndrome in Fleckvieh cattle*, BMC Genomics. Haettu 6.2.2021 osoitteesta

<https://bmcbgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2164-15-623>

Kangasvuori, I. (2003) *Genetiikan ABC, helppoa perinnöllisyysoppia, IV osa*. s. 2

Kantanen, J. (2011) *Laaja DNA-tutkimus todisti nautojen perimän yksipuolistuneen*. Haettu

13.1.2021 osoitteesta <https://news.cision.com/fi/mtt/r/laaja-dna-tutkimus-todisti-nautojen-periman-yksipuolistuneen>

KMvet. (2017) *Kolmirotuinen lehmä kiinnostaa isojen karjojen omistajia maailmalla*. Numero 1/2017. Haettu 23.3.2021 osoitteesta <https://kmmvet.fi/kolmirotuinen-lehma-kiinnostaa-isojen-karjojen-omistajia-maailmalla/>

Koivula, M., Mäntysaari, E. & Strandén, I. (n.d.) *SNP-BLUP, G-BLUP ja H-BLUP - johdanto genomisiin arvosteluihin*, MTT:n julkaisu, s. 1-2

Kortesuo, U. (n.d.) *Miten ominaisuutemme määräytyvät?* Haettu 10.2.2021 osoitteesta <https://peda.net/p/ulla.kortesuo/ihminen/1pis>

Kovalainen, J. (2017) *Synnyttäiset kehityshäiriöt suomalaisessa nautapopulaatiossa*. Haettu 17.2.2021 osoitteesta

https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/198880/Kovalainen%20Jaana%20tutkielma2_2017.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Kumar, V., Singh, R. K. & Sharma, A. (2010) *Deficiency of Uridine Monophosphate Synthase: A Recessive Disorder in Holstein Friesian Cattle*. Veterinary World. Haettu 9.2.2021 osoitteesta <http://www.veterinaryworld.org/Vol.3/November/Deficiency%20of%20Uridine%20Monophosphate%20Synthase%20%20A%20Recessive%20Disorder%20in%20Holstein%20Friesian%20Cattle.pdf>

Leipold, H.W., Schmidt G.L., Steffen D.J., Vestweber J.G.E. & Huston K. (1998) *Hereditary syndactyly in Angus cattle*. Haettu 13.1.2021 osoitteesta

<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/104063879801000304>

Leifsson, P.S. & Agerholm, J.S. (2004) *Familial occurrence of bovine dilated cardiomyopathy in Denmark*. Haettu 1.4.2021 osoitteesta <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15533113/>

Machen, M., Montgomery T., Holland R., Braselton E., Dunstan R., Brewer G. & Yuzbasiyan-Gurkan, V. (1996) *Bovine hereditary zinc deficiency: lethal trait A 46*. Haettu 6.2.2021 osoitteesta <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8744744/>

Meydan, H., Yildiz, M., Ödzil, F., Gedik, Y. & Özbeyaz, C. (2009) *Identification of factor XI deficiency in Holstein cattle in Turkey*. Haettu 8.2.2021 osoitteesta <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2636816/>

Nagahata, H. (2004) *Bovine leukocyte adhesion deficiency (BLAD): a review*. Haettu 6.1.2021 osoitteesta <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15644595/>

Nart, P., Thompson, H., Barrett, D.C., Armstrong, S.C. & McPhaden, A.R. (2004) *Clinical and pathological features of dilated cardiomyopathy in Holstein-Friesian cattle*. Haettu 1.4.2021 osoitteesta <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15493603/>

Nauta-lehti. (2020) *Kuinka paljon sukusiitosta on liian paljon?* Haettu 8.3.2021 osoitteesta <https://nauta.fi/jalostus/kuinka-paljon-sukusiitosta-on-liian-paljon/>

NAV. (n.d.a) *Lista tunnetuista defekteistä*. Haettu 13.11.2020 osoitteesta https://www.nordicebv.info/wp-content/uploads/2020/06/Overview_FIN.pdf

NAV. (n.d.b) *DNA-määritykset*. Haettu 11.11.2020 osoitteesta <https://www.nordicebv.info/fi/ntm-ja-jalostusarvot/dna-maaritykset/>

Nokka, S. (2020) *Lypsykarjan tuotosseurannan tulokset 2019*. [webinaari] Haettu 19.12.2020 osoitteesta <https://etela-savo.proagria.fi/file/maidontuotannon-tulosseminaari-2020-maidontuotannon-tulokset-sanna-nokka>

Nokka, S. (2021) *Lypsykarjan tuotosseurannan tulokset 2020*. Haettu 29.3.2021 osoitteesta https://etela-savo.proagria.fi/sites/default/files/attachment/lypsykarjan_tuotosseurannan_tulokset_2020.pdf

Närkki, S. (2019) *Mitä tiedetään A2A2-maidosta?* Nauta-lehti. Haettu 9.2.2021 osoitteesta <https://nauta.fi/tuotanto-ja-talous/mita-tiedetaan-a2a2-maidosta/>

Närkki, S. (8.3.2021) [haastattelu]

OMIA. (n.d.a) *Cardiomyopathy dilated in Bos taurus*. Haettu 7.2.2021 osoitteesta <https://omia.org/OMIA000162/9913/>

OMIA. (n.d.b) *Factor XI deficiency in Bos taurus*. Haettu 10.2.2021 osoitteesta <https://omia.org/OMIA000363/9913/>

OMIA. (n.d.c) *Retinitis pigmentosa 1 in Bos taurus*. Haettu 1.2.2021 osoitteesta <https://omia.org/OMIA002029/9913/>

OMIA. (n.d.d) *Syndactyly (mule foot) in Bos taurus*. Haettu 1.2.2021 osoitteesta <https://omia.org/OMIA000963/9913/>

Pozovnikova, M., Lihacheva, T., Kudinov, A., Lejbova, V. & Dement'eva, N. (2018) *Cholesterol deficiency mutation HCD does not impact milk productivity and blood levels of cholesterol and triglycerides in Russian holstein black and white cattle*. Haettu 8.3.2021 osoitteesta <https://www.semanticscholar.org/paper/CHOLESTEROL-DEFICIENCY-MUTATION-HCD-DOES-NOT-IMPACT-Pozovnikova-Lihacheva/bc68e3b39993e778ed9229ec27fbaf7a7cf044a1>

Rasi, K. (2018) *Holsteinin haitalliset haplotyytit*. Haettu 1.3.2021 osoitteesta https://www.theseus.fi/bitstream/handle/10024/150977/Rasi_Kaisu.pdf?sequence=1

Ruokatieto. (2000) *Maidon juoksettuminen paranee sonnivalinnalla*. Haettu 31.3.2021 osoitteesta <https://www.ruokatieto.fi/uutiset/maidon-juoksettuminen-paranee-sonnivalinnalla>

- Saarinen, S. (2020) *A2-maidontuotanto*. Haettu 8.2.2021 osoitteesta
<https://www.theseus.fi/bitstream/handle/10024/339138/Saarinen%20Sinikka.pdf?sequence=2&isAllowed=y>
- Schütz, E., Scharfenstein, M. & Brenig, B. (2008) *Previous Implication of Complex Vertebral Malformation and Bovine Leukocyte Adhesion Deficiency DNA-Based Testing on Disease Frequency in the Holstein Population*. Journal of Dairy Science. Haettu 3.1.2021 osoitteesta
[https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(08\)70952-4/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(08)70952-4/fulltext)
- Schütz, E., Wehrhahn, C., Wanjek, M., Bortfeld, R., Wemheuer, W., Beck, J. & Brenig, B. (2016) *The Holstein Friesian Lethal Haplotype 5 (HH5) Results from a Complete Deletion of TBF1M and Cholesterol Deficiency (CDH) from an ERV-(LTR) Insertion into the Coding Region of APOB*. PLOS ONE. Haettu 17.3.2021 osoitteesta
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0154602>
- Segelke, D., Täubert, H., Reinhardt, F. & Thaller, G. (2016) *Considering genetic characteristics in German Holstein breeding programs*. Haettu 3.3.2021 osoitteesta
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022030215008383>
- Shaikh, K. (2016) *An overview on citrullinemia in cattle*. Haettu 8.2.2021 osoitteesta
https://www.researchgate.net/publication/303314655_AN_OVERVIEW_ON_CITRULLINEMIA_IN_CATTLE_KQSHAIKH_LIVESTOCK_DEVELOPMENT_OFFICER_LDO_MAHARASHTRA
- Suomalainen, K. (2013) *Genomitiedon lyhyt sanasto*. Haettu 13.12.2020 osoitteesta
<https://www.sitra.fi/artikkelit/genomitiedon-lyhyt-sanasto/>
- Säynäjärvi, M. (1986) *Sukusiitokset suomalaisessa ayrshirepopulaatiossa ja sukusiitoksen vaikutukset eri ominaisuuksiin*. Haettu 8.3.2021 osoitteesta
https://jukuri.luke.fi/bitstream/handle/10024/439754/keljal_tiedote74.pdf?sequence=1
- Tauren, P. (28.11.2019) *Viimeisimmät tiedot perinnöllisten vikojen yleisyydestä ja niiden jalostamisesta*. [webinaari] Haettu 16.1.2021 osoitteesta
<https://faba.fi/2019/11/viimeisimmat-tiedot-perinnollisten-vikojen-yleisyydesta-ja-niiden-jalostamisesta/>

Tenhunen, S. (2019) *Neljä kysymystä sukusiitoksesta – asiantuntija vastaa*. Nauta-lehti. Haettu 8.3.2021 osoitteesta <https://nauta.fi/jalostus/nelja-kysymysta-sukusiitoksesta-asiantuntija-vastaa/>

The Beaker. (2016) *How A Connecticut Bull Changed Dairy Farming Forever*. Haettu 3.1.2021 osoitteesta <https://thebeaker.org/post/90015783814/how-a-connecticut-cow-changed-dairy-farming-forever>

Todd, D. (2015) *Haplotypes, recessives and genetic codes explained*. Haettu 20.1.2021 osoitteesta <https://holstein-uk.org/media/legacyhw/Haplotypes-recessives-and-genetic-codes-explained.pdf>

Torikka, T. (2021) *Yhdysvalloissa holstein-lehmien vanhemmat ovat nyt läheisempää sukua kuin serkukset – Suomessa sukusiitosaste ei ole yhtä korkea, mutta kehitty huolestuttavaan suuntaan*. Maaseudun tulevaisuus. Haettu 3.3.2021 osoitteesta <https://www.maaseuduntulevaisuus.fi/maatalous/artikkeli-1.1305219>

Van Doormaal, B. (2013) *Researchers Identify the “Dominant Red” Gene in Holsteins*. Haettu 9.2.2021 osoitteesta <http://www.thebullvine.com/news/researchers-identify-dominant-red-gene-holsteins/>

Van Doormaal, B. (2017) *Haplotypes Affecting Fertility in the Ayrshire Breed*. Haettu 13.4.2021 osoitteesta <https://www.cdn.ca/images/uploaded/file/AH2%20in%20Ayrshires%20Article%20-%20October%202017.pdf>

Van Doormaal, B., & Beavers, L. (2019) *Current Status on Haplotypes and Genetic Recessives*. Haettu 1.3.2021 osoitteesta <https://www.cdn.ca/document.php?id=522>

VanRaden, P.M. (2011) Olson, K.M., Null, D.J. & Hutchison, J.L. *Harmful recessive effects on fertility detected by absence of homozygous haplotypes*. Journal of Dairy Science. Haettu 18.1.2021 osoitteesta [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(11\)00648-5/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(11)00648-5/fulltext)

Virgen-Méndez, A., Ayala-Valdovinos, M., Galindo-García, J., R. Sánchez-Chiprés, D., Lemus-Flores, C. & Duifhuis-Rivera, T. (2019) *Carrier frequency of autosomal recessive disorders (BC, BLAD, FXID and CVM) in Holstein cows in Jalisco, Mexico*. Haettu 28.1.2021 osoitteesta https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-736X2019000700481&script=sci_arttext

Weigel, K. A. (2011) *Haplotypes Affecting Fertility and their impact on Dairy Cattle Breeding Program*. Haettu 18.1.2021 osoitteesta https://www.holsteinusa.com/pdf/haplotypes_affecting_fertility_080511.pdf

Wilson, D. (2016) *HCD: How to identify and overcome cholesterol deficiency*. Haettu 6.2.2021 osoitteesta <https://www.progressivedairy.com/topics/calves-heifers/hcd-how-to-identify-and-overcome-cholesterol-deficiency>

Zoetis Genetics. (2014) *Haplotype factsheet*. Haettu 31.3.2021 osoitteesta https://www.zoetisus.com/404.aspx?aspxerrorpath=/_locale-assets/animal-genetics/documents/zoetis-haplotype-factsheet.pdf

Zhang, S. (2016) *The Dairy Industry Lost \$420 Million From a Flaw in a Single Bull*. The Atlantic. <https://www.theatlantic.com/health/archive/2016/10/the-dairy-industry-lost-420-million-from-a-flaw-in-a-single-bull/505616/>

