

Hunden – människans sjukaste vän

Olof Vadell

Populärvetenskaplig sammanfattning av Självständigt arbete i biologi 2012
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Hunden har varit en trogen kompanjon till människan i tusentals år. Då som ett livsnödvändigt verktyg för att assistera jakt, vakta boplatsen eller valla boskap. Idag har hundens position i vårt samhälle förändrats kraftigt och hundens roll är av mer sällskaplig natur. Den ursprungliga domesticerade hunden, som var avkommor till domesticerade vargar, var föga lik den moderna hunden som idag kan hittas iförd prinsesskläder och transporteras i handväskor. Den extrema fenotypiska variation som idag hittas hos hunden är ett resultat av hård avel på extrema individer. Tyvärr är inte de önskade fenotyperna, som till exempel taxens korta ben eller pulins "dreadlocks", de enda saker som aveln skapat. Bakom flera av de önskade fenotyperna döljer sig ibland ganska plågsamma och ibland till och med dödliga genetiska sjukdomar.

Vilka är då dessa sjukdomar och hur kan man förhindra dem?

I den här sammanfattningen presenteras först metoder för att utreda genetiken bakom sjukdomar, tre exempel på sjukdomar hos idag populära raser och till sist några förslag på åtgärder för att förhindra spridningen av problematiska gener.

Metoder för att identifiera genetisk sjukdomar

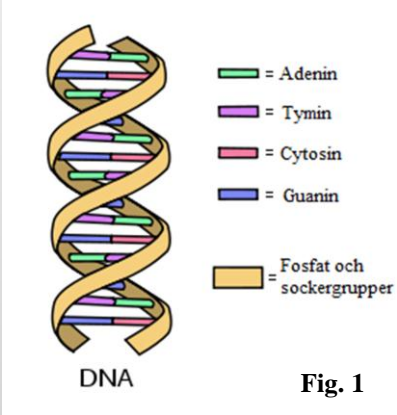
För att kunna behandla och förebygga genetiska sjukdomar måste man känna till vilka gener det är som kontrollerar dem. Detta gäller alla organismer på planeten och samma metoder används både för hundar och människor.

Det första problemet man stöter på är tid och pengar. Att sekvensera någons genom och undersöka varje baspar för att hitta eventuella sjukdomsskapande gener tar väldigt lång tid och kostar än idag en del pengar. Istället använder sig genetiker av så kallade genetiska markörer.

Genetiska markörer

Genetiska markörer används för att slippa undersöka hela genom. Istället tittar man på väl utvalda baspar eller korta sträckor av baspar som får representera mycket längre sträckor av baspar. Ett exempel på sådana markörer är "single nucleotide substitutions",

DNA



DNA

Fig. 1

Genomet innehåller vår arvs massa, DNA. DNA är två helixar som är bundna till varandra genom kvävebaser. Det finns 4 olika kvävebaser; Adenin, Tymin, Cytosin och Guanin. Dessa binder till varandra enligt följande schema:
 $A \leftrightarrow T$ och $C \leftrightarrow G$.
Det är den unika följden av kvävebaserna i DNA som står för den fenotypiska skillnaden man finner mellan olika individer av samma art.

eller SNP:s, vilket är positioner i genomet som man vet varierar mellan individer av samma art.

Ett annat sätt att upptäcka variationer inom en art är att ”klippa” genomet med restriktionsenzym. Restriktionsenzym klipper DNA vid specifika DNA sekvenser, varje restriktionsenzym har sin specifika igenkänningssekvens. Om det då finns variationer i genomet som råkar pricka in en sådan sekvens kommer restriktionsenzymet inte längre att känna igen sekvensen som en ”klippsekvens”. Resultatet av detta blir att olika individer genererar olika antal och olika längd på den samling DNA-fragment som restriktionsenzymet genererar. Detta används ofta för att koppla ett biologiskt prov till en individ.

Koppla en markör till en fenotyp

GWAS

För att undersöka vilken del av genomet som faktiskt orsakar den fenotyp man är intresserad av genomförs oftast först en så kallad ”Genom wide association study”, eller GWAS. Där delas rasen man undersöker upp i två grupper, de som visar fenotypen och de som inte visar fenotypen. Sedan jämförs SNP:s mellan dessa två grupper och med statistiska medel kan en eller flera SNP:s kopplas till fenotypen. Regionen kring dessa SNP:s undersöks sedan i detalj genom att sekvensera just den sträckan DNA för alla individer och förhoppningsvis kan man då hitta den gen som faktiskt styr sjukdomen.

S_i-test

Om man har en sådan ras att den fenotyp man undersöker är helt unik för en ras och nästan alla individer inom rasen visar fenotypen kan man använda sig av ett så kallat S_i-test. Detta är ett statistiskt verktyg som identifierar delar av rasens genom som visar väldigt låg variation. Om man då hittar en sträcka DNA som nästan alla individer inom rasen har kan man genast misstänka att denna sträcka innehåller någon gen som styr den för rasen unika fenotypen. Detta måste dock sedan bekräftas genom att sekvensera den sträcka man identifierat.

Genetiska sjukdomar hos hunden till följd av avel

Aveln är som sagt en källa till flera genetiska bekymmer som den domesticerade hunden får leva med. Avel fungerar som en flaskhals för det genetiska materialet och tar bort mycket av den naturliga variationen inom en ras. Detta leder dels till inavelsdepression, som i sin tur leder till att recessiva sjukdomar får mer uttryck inom populationen, och dels till att genetiska sjukdomar sprids till en större del av populationen.

Shar-pei feber

I den kinesiska hundrasen shar-pei's population finns en genetisk sjukdom som är helt unik för rasen. En stor del av den västerländska populationen lider av återkommande episoder av feber, så kallad "familial shar-pei fever" eller FSF. FSF är kopplat till en fenotyp som är unik hos västerländskt avlade shar-pei, dess extrema hudveck. En överproduktion av hyaluronansyra som lagras i huden är orsaken till dessa febertoppar.

Hyaluronansyra är ett protein som är inblandat i bland annat reparation av hud och vävnad. I det här fallet är det duplicering av en DNA-sekvens på kromosom 13 som kodar för hyaluronansyntas som är problemet.

Dupliceringen leder till att alldeles för mycket hyaluronansyntas bildas vilket in sin tur leder till att alldeles för mycket hyaluronan bildas. Den faktiska orsaken till febertopparna tros vara en immunrespons som identifierar överskottet av hyaluronan som "dåligt" och försöker slå ut det med feber, mer forskning krävs dock.

I det här fallet är det svårt att bli av med sjukdomen från populationen då orsaken till sjukdomen kan vara det som faktiskt definierar rasen shar-pei för väldigt många människor, den väldigt kraftiga hudveckan över hela kroppen.

Kinesisk shar-pei



Rasen shar-pei härstammar från Kina och har en väldigt lång historia. Så tidigt som på 200-talet e.Kr. användes rasen för hundkamp och som vakt hund av överklassen i Kina. I västvärlden började man avla på rasen på 1970-talet.

Addisons sjukdom

Portugisisk vattenhund



Portugisisk vattenhund härstammar som namnet avslöjar från Portugal. Där har hunden arbetet tillsammans med lokala yrkesfiskare långt tillbaka i historien. Hunden användes för att apportera de utlagda fisknäten och eftersom de är utmärkta simmare så fick dom ibland simma i land med medelanden från båtarna.

Addisons sjukdom är en autoimmun sjukdom som bryter ned binjurarnas yttersta vävnad, binjurebarken. Autoimmuna sjukdomar är sjukdomar till följd av en felaktig immunrespons av kroppens egna immunförsvar. Resultatet av sjukdomen är att drabbade hundar inte har kan producera glukokortikoider och mineralokortikoider, mer specifikt hormonerna kortisol och aldosteron. Då glukokortikoider har viktiga roller i både immunförsvaret och i metabolismen så är Addisons sjukdom dödlig om den lämnas obehandlad. I immunförsvaret är det glukokortikoiderna som nedreglerar inflammatoriska processer och i metabolismen så reglerar dom glukos koncentrationen i blodet. Hundar som saknar förmåga att producera de här hormonerna drabbas av kräkningar, kraftig viktning och trötthet med mera.

Den här sjukdomen är till skillnad från FSF inte rasspecifik utan det är ett antal raser som lider av en

kraftigt förhöjd risk för insjuknande. En av dessa raser, och den i sammanhanget mest studerade rasen, är den portugisiska vattenhunden. Efter en associationsstudie utförd 2006 har forskare funnit tre markörer som kan kopplas till sjukdomen. Två av dessa markörer har en position i genomet som är väldigt nära hundens motsvarighet till två gener som hos människan är inblandade i histokompatibilitetskomplex som kodar för immunförsvarets antigener. Det tredje genen man kunde associera till sjukdomen är i människans variant inblandad i nedregleringen av immunförsvaret. Det verkar ytterst troligt att generna bakom sjukdomen är kopplade till de tre gener som associationsstudien fann, men ytterligare studier krävs för att bekräfta detta. Studien fann också att sjukdomen är kopplad till individernas inavelsgrad, högre inavelsgrad leder till större risk att bli drabbad. Detta tillsammans med studier av drabbade individers släkträd indikerar att sjukdomen har genetisk bakgrund och nedärvs recessivt.

Dermoid sinus

En dominant duplicering på kromosom 18 hos rhodesian ridgeback ligger bakom deras väldigt särpräglade hårrand på ryggen, ridgeback. På ett begränsat område på ryggen växer pälsen åt motsatt håll från resten av kroppen. Detta är väldigt populärt att avla på och inskrivet som ett krav i rasstandard. Om dupliceringen finns på båda kopior av kromosom 18 löper hunden stor risk att födas med dermoid sinus. Detta är en åkomma som resulterar i att ett neuralrör växer fel under fosterutvecklingen. Neuralröret växer ut genom ryggen och öppnar en kanal från utsidan av ryggen rakt in i ryggraden. En öppning in till ryggraden betyder att hunden riskerar att få svåra infektioner som hjärnhinneinflammation och ryggmärgsinflammation. De flesta hundar som föds med dermoid sinus avlivas så snart det upptäcks men en del opereras. Eftersom man inte vet om båda kopiorna av kromosom 18 har dupliceringarna när man sätter en hund med ridgeback i avel så kan resultatet bli att man parar två individer med båda dupliceringarna och får en kull där alla valpar riskerar dermoid sinus.

Rhodesian ridgeback



Rhodesian ridgeback kallas också för lejonhund. Den kommer ursprungligen från Sydafrika och avlades då för sin förmåga att ställa lejon vid jakt. Idag avlas rhodesian ridgeback som en familjehund och man koncentrerar aveln hårt på hårkammen på ryggen.

Hur kan vi förbättra hundens hälsa?

För att förhindra vidare spridning av sjukdomar hos hunden föreslår jag en ökad kommunikation mellan forskare och uppfödare. Jag anser även att genetiker inom ämnet borde vara med och sätta regler om uppfödning för de uppfödare som vill vara med i Svenska Kenelklubben. För övrigt så kan privatpersoner börja kräva sjukdomsinformation för föräldrarna till den hund man tänker köpa. Finner man då sjukdomar hos dessa individer borde man låta bli att köpa hunden. Detta kan vara ett bra alternativ fram till dess att alla uppfödare faktiskt gör en GWAS på varje hund som dom planerar avel på.

Mer information

Vadell O. 2012. Genetiska sjukdomar hos *Canis lupus familiaris* till följd av avel på populära fenotyper.

Bildreferenser

Figur 1.

http://commons.wikimedia.org/wiki/File:DNA_simple2.svg

Figur 2.

http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Shar-Pei_Joy22.jpg

Figur 3.

Upphovsman: Plepe2000.

http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Portugalski_pies_wodny_2322.jpg

Figur 4.

Foto av Henryk Kotowski.

http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ridgeback_on_trail.jpg