

# Avel för bättre ledhälsa – lika aktuellt nu som då

SOFIA MALM, AgrDr, genetiskt sakkunnig\*

Höft- och armbågsledsdysplasi (HD och ED) är vanligt förekommande hos många, framför allt storvuxna, hundraser. Införandet av modern avelsvärderingsmetodik kan förväntas bidra till ett effektivare avelsarbete för bättre ledhälsa än vad som hittills varit möjligt.



forskning  
hundavel

Vid symposiet om ärftligt betingade sjukdomar hos hund i mitten av 1980-talet var utvecklingsrubbnings i hundens skelett och leder ett aktuellt ämne. Höftledsdysplasi (HD) hade redan varit känd i åtskilliga år. De bekämpningsprogram som införts visade på en gynnsam effekt i form av minskad HD-förekomst i flera raser (1) (Figur 1a och 1b). Även

förändringar i armbågslederna hade uppmärksammats hos berner sennenhund och rottweiler. De preliminära studierna indikerade en ärftlig bakgrund och röntgenundersökning av armbågsleder initierades (2). Trots de åtgärder för bättre ledhälsa som vidtogs redan vid denna tid är ämnet fortfarande, 25 år senare, lika aktuellt. Såväl höft- som armbågsledsdysplasi orsakar alltför funktionsnedsättning och lidande hos våra hundar. Varför är det så och hur kommer vi framåt?

Höft- och armbågsledsdysplasi (HD och ED) är vanligt förekommande hos många, framför allt storvuxna, hundraser. Trots mångåriga hälsoprogram orsakar dessa sjukdomar fortfarande lidande för såväl hundar som hundägare (3, 5, 10). Åtskilliga studier har visat att HD och ED är kvantitativa egenskaper där fenotypen (det vi kan se eller mäta) påverkas av många gener och olika miljöfaktorer (4, 6, 8, 9). Arvets inverkan på dessa egenskaper är relativt stor, arv-

barheten ligger i de flesta studier på 30 till 40 procent. Detta innebär att man kan förvänta sig goda möjligheter att genom avelsurval minska frekvensen av HD och ED.

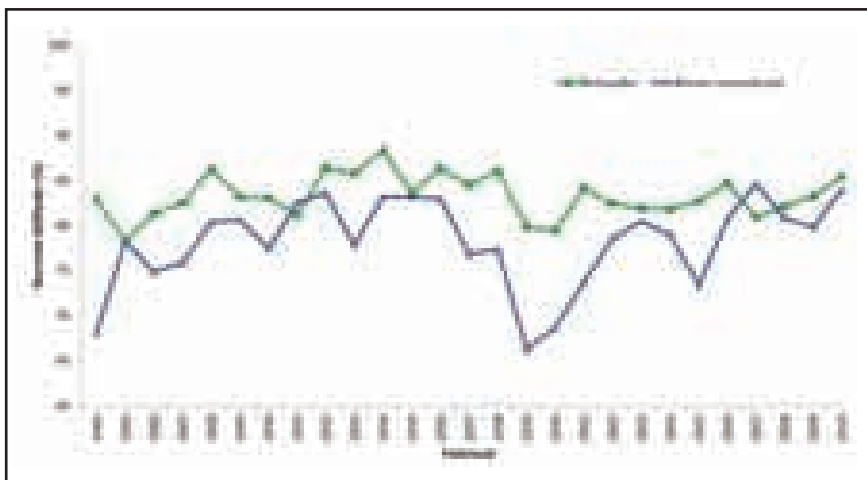
## BEGRÄNSADE MÖJLIGHETER MED RÖNTGEN

Den relativt höga arvbarheten till trots visar utvärderingar av dysplasiförekomsten i olika länder att uppställda hälsoprogram i de flesta fall har varit ineffektiva (3, 4, 10). I Sverige har selektionen för bättre ledstatus varit effektivare än i många andra länder och gett en viss nedgång i såväl HD- som ED-förekomst (6, 8, 9). I flertalet raser har dock de framsteg som man initialt, åren 1976–1984, såg för HD när hälsoprogrammen infördes planat ut (Figur 2). Vad beror detta på?

En viktig orsak är sannolikt att röntgenbilden ger begränsade möjligheter att beskriva skillnader i ledens kvalitet, framför allt för hundar med normala ►



FIGUR 1A OCH 1B. HD graderas vid röntgenbedömning i fem klasser: A – normala höftleder, B – ej dysplasi, C – lindrig dysplasi, D – måttlig dysplasi och E – höggradig dysplasi. Figur 1a visar normala höftleder medan 1b visar höggradig dysplasi.



FIGUR 2. Andel hundar med normala höftleder (utan anmärkning alternativt grad A eller B) vid röntgen fördelat på födelseår. Data från Svenska Kennelklubben.

► leder. Även om HD och ED är kvantitativa egenskaper, med en underliggande kontinuerlig variation, graderas leden i ett fåtal klasser. Många hundar hamnar i samma klass trots att deras genupsättning kan skilja sig åt. Detta, i kombination med inverkan av miljöfaktorer, medför att den enskilda hundens röntgenresultat ger en ofullständig bild av dess genetiska förutsättningar (5).

De hälsoprogram som upprättats för bättre ledhälsa baseras enbart eller huvudsakligen på individens eget röntgenresultat, så kallad individselektion. Ett sådant urval innebär i praktiken att samtliga hundar med samma HD/ED-grad bedöms som likvärdiga från avelsynpunkt för den aktuella egenskapen. Selektionen inom denna kategori, t ex hundar med normala armbågsleder, blir därmed slumpmässig och ineffektiv. Ju större andel av hundarna som har normala leder, desto mer ineffektiv blir individselektionen. I raser där man länge använt enbart hundar med normala leder i avel kommer man nu inte längre med individselektion, instrumentet blir för trubbigt.

#### SKATTNING AV AVELSVÄRDEN

För ett fortsatt avelsframsteg krävs att man i dessa raser tar ökad hänsyn också till ledstatusen hos släktingar. Redan i dokumentationen från symposiet i mitten av 1980-talet påtalas av Lennart Swenson att man för en ökad säkerhet i avelsurvalet utöver hundens egen HD-

status även bör beakta föräldradjurs, syskons och eventuell tidigare avkommas röntgenresultat (7). Denna information går att systematisera genom skattning av avelsvärden, så kallat HD-index respektive ED-index.

Skattning av avelsvärden görs med en statistisk modell (BLUP-metoden) som tar hänsyn till och korrigerar för inverkan av olika icke-genetiska faktorer (systematiska miljöfaktorer). Dessutom inkluderas vid skattningen all tillgänglig information om släktingars HD-/ED-status. Hundens HD-index respektive ED-index är ett bättre mått på hundens nedärvningsförmåga avseende dessa sjukdomar än enbart dess röntgenresultat. Indexvärdet gör det möjligt att skilja individer med samma fenotypiska HD-/ED-status åt. Detta ger en säkrare värdering av individens nedärvningsförmåga och gör det möjligt att med större säkerhet förutsäga i vilken utsträckning en hund kan förväntas bidra till HD eller ED hos avkommorna.

Svenska Kennelklubben, SKK, har från årsskiftet 2011–2012 infört HD- och ED-index i de fem första pilotraserna rottweiler, berner sennenhund, labrador retriever, golden retriever och flatcoated retriever. De skattade avelsvärdena publiceras på SKKs webbplats via tjänsten Avelsdata. Införandet av modern avelsvärderingsmetodik kan förväntas bidra till ett effektivare avelsarbete för bättre ledhälsa än vad som hittills varit möjligt. På längre sikt kommer

sannolikt också de stora framstegen inom molekylärgenetisk forskning att innebära nya möjligheter i avelsurvalet även för kvantitativa egenskaper såsom HD och ED.

#### Referenser

- Hedhammar Å. Dagsläget avseende bekämpning av höftledsdysplasi i Sverige. Symposium om Årftligt betingade sjukdomar hos hund. Svensk VetTidn, 1986, 38, suppl 11.
- Klingeborn B. Indikationer på en ärftlig bakgrund till armbågsledsförändringar hos berner sennenhund. Symposium om Årftligt betingade sjukdomar hos hund. Svensk VetTidn, 1986, 38, suppl 11.
- Leppänen M, Mäki K, Juga J & Saloniemi H. Factors affecting hip dysplasia in German shepherd dogs in Finland: efficacy of the current improvement programme. J Small Anim Pract, 2000, 41, 1, 19–23.
- Lingaas F & Klemetsdal G. Breeding values and genetic trend for hip-dysplasia in the Norwegian golden retriever population. J Anim Breed Genet, 1990, 107, 6, 437–443.
- Malm S. Breeding for improved hip and elbow health in Swedish dogs. Doktorsavhandling 2010:79, SLU, 2010.
- Malm S, Fikse WF, Danell B & Strandberg E. Genetic variation and genetic trends in hip and elbow dysplasia in Swedish rottweiler and bernese mountain dog. J Anim Breed Genet, 2008, 125, 403–412.
- Swenson L. Betydelsen av föräldradjurens egenstatus för uppkomsten av höftledsdysplasi hos avkomman. Symposium om Årftligt betingade sjukdomar hos hund. Svensk VetTidn, 1986, 38, suppl 11.
- Swenson L, Audell L & Hedhammar Å. Prevalence and inheritance of and selection for hip dysplasia in seven breeds of dogs in Sweden and benefit: cost analysis of a screening and control program. J Am Vet Med Ass, 1997, 210, 2, 207–214.
- Swenson L, Audell L & Hedhammar Å. Prevalence and inheritance of and selection for elbow arthrosis in bernese mountain dogs and rottweilers in Sweden and benefit: cost analysis of a screening and control program. J Am Vet Med Ass, 1997, 210, 2, 215–221.
- Willis MB. A review of the progress in canine hip dysplasia control in Britain. J Am Vet Med Ass, 1997, 210, 10, 1480–1482.

\*SOFIA MALM, AgrDr, genetiskt sakkunnig, Avdelningen för avel och hälsa, Svenska Kennelklubben, 163 85 Spånga.

# Tumörsjukdomar hos hund

Alla hundar kan drabbas av cancer och sjukdomen medför stort lidande för såväl hund som ägare. Specifika tumörformer som juvertumörer och osteosarkom visar stora skillnader i prevalens mellan raser vilket stödjer att det finns en stark genetisk komponent bakom dessa sjukdomar.



forskning  
hundavel

För 25 år sedan var forskningen om genetisk predisposition för cancer hos hund i sin linda. Ett cancerregister baserat på samarbete mellan laboratoriet för jämförande patologi och strålskydd vid dåvarande Statens Strålskyddsinstitut, SSI, i Stockholm och BioVet AB registrerade tumörbiopsier och obduktionsfall under två år (10). Fynden analyserades mot Svenska Kennelklubbens register för att få en bild över eventuell raspre-disposition. Därefter följde flera större studier baserade på djurförsäkringsdata av total sjukdomsfrekvens och dödsorsaker (1, 2).

Cancer visades vara en stor orsak till veterinärbesök och mortalitet. Specifika tumörformer som juvertumörer och osteosarkom har detaljgranskats och visar stora skillnader i prevalens mellan raser (3, 4), vilket stödjer att det finns en stark genetisk komponent bakom dessa sjukdomar.

Vid sjukdom får hundar idag lik-

nande sjukvård som sina ägare. Hundar delar människors miljö och tumörer uppstår spontant vilket gör hunden unik i jämförelse med andra modellorganismer för cancerstudier. Detta gör hunden till en naturlig "brygga" mellan prekliniska studier i laboriemiljö och fullskaliga fas I+II-studier hos människa.

Sedan 1980-talet har genetikforskningen ökat lavinartat, mycket på grund av teknikutvecklingen. Kartläggningen av hundens hela genom 2005 visade hög homologitet med humangenomet (8) vilket har ökat intresset för komparativ hundforskning ytterligare. Vid SLU har vi i flera studier visat styrkan i hunden som komparativ tumörmodell (5, 7, 8, 9).

**HENRIK VON EULER**, leg veterinär, VMD, docent, steg 2-specialist onkologi, DipECVIM-CA (oncology),

**SARA WESTBERG**, leg veterinär, civilingenjör, specialist i hundens och katten sjukdomar, resident i onkologi,

**MALIN MELIN**, civilingenjör, FD,

**EMMA IVANSSON**, molekylärbiolog, FD och

**MAJA ARENDT**, leg veterinär, VMD\*

## STORSKALIGA STUDIER

I Uppsala arbetar en grupp forskare från SLU och Uppsala Universitet med Broad Institute, USA, och LUPA (europeiskt samarbete) för att kartlägga genetiska orsaker till en rad olika tumörformer hos hund (Figur 1). I dagsläget genomför vi storskaliga studier för att lokalisera och studera genetiska förändringar som predisponerar för en viss tumörform (Tabell 1). Utöver de medfödda riskgenerna studeras också de genetiska förändringar som sker i tumören under tumörutvecklingen. Sådana somatiska mutationer kartläggs och effekter på signalvägar utvärderas. Cancerbehandling hos människor har på ▶



FOTO: HENRIK VON EULER

FIGUR 1. Malignt melanom hos hund i munhåla, ögon och klofals är ytterst spridningsbenägna trots lokalt aggressiv terapi. Lovande kliniska studier pågår nu vid SLU med immunterapi i samarbete med Akademiska Sjukhuset i Uppsala.



FOTO: HENRIK VON EULER

FIGUR 2. Juvertumör hos hund är vanligare i vissa raser, där engelsk springer spaniel är en ras som forskning fokuserats på. Det finns även flera komparativa aspekter till bröstcancer hos människa som undersöks.

- senare år tagit stora språng framåt för vissa tumörtyper genom att man har upptäckt tumörmutationer som det går att rikta behandling mot. Detta gör att man kan subklassificera patienterna efter tumörens molekylärbioologi och administrera behandlingen till dem man förutspår kommer att svara.

Genom att bedriva genetisk forskning i kombination med klinisk forskning kring tumörbehandling och diagnostik kan vi utveckla behandlingsmetoder för hundar som senare kan överföras till människa istället för vice versa (Figur 2). Förhoppningen är att ökad kunskap om medfödda anlag såväl som mutationer under tumörutveckling och samspelet inom viktiga molekylärbiologiska signalvägar kommer att påskynda utveckling av bättre diagnostik och optimerad terapi för cancersjukdom hos både hund och människa.

## Referenser

- Egenvall A, et al. Gender, age, breed and distribution of morbidity and mortality in insured dogs in Sweden during 1995 and 1996. *Vet Rec*, 2000, 146, 18, 519–525.
- Egenvall A et al. Gender, age and breed pattern of diagnoses for veterinary care in insured dogs in Sweden during 1996. *Vet Rec*, 2000, 146, 19, 551–557.
- Egenvall A et al. Incidence of and survival after mammary tumors in a population of over 80 000 insured female dogs in Sweden from 1995 to 2002. *Prev Vet Med*, 2005, 69, 1–2, 109–127.
- Egenvall A, Nodtvedt A & von Euler H.

**Tabell 1. FÖRTECKNING ÖVER PÅGÅENDE STUDIER AV TUMÖRFORMER DÄR SLU SAMLAR IN BLODPROV OCH VÄNVAD VIA HUNDBIOBANKEN. VI VÄLKOMNAR VARMT SAMARBETE MED VETERINÄRKLINIKER RUNT OM I LANDET FÖR INSAMLINGEN AV FRAMFÖR ALLT TUMÖRVÄNVAD. FÖR UPPDATERAD INFORMATION OM PÅGÅENDE TUMÖRSTUDIER VID SLU BESÖK [WWW.C3O.SE](http://WWW.C3O.SE) OCH [HTTP://HUNDDNA.SLU.SE](http://HUNDDNA.SLU.SE).**

Tumör	Ras
Juvertumörer	Engelsk springer spaniel, schäfer, boxer, dobermann, cocker spaniel
Lymfom/Leukemi	Alla raser
Osteosarkom	Alla raser
Mastocytom	Golden retriever, nova scotia duck tolling retriever, labrador retriever, boxer
Melanom	Riesenschnauzer, pudel, golden retriever

- Bone tumors in a population of 400 000 insured Swedish dogs up to 10 y of age: incidence and survival. *Can J Vet Res*, 2007, 71, 4, 292–299.
- von Euler H & Eriksson S. Comparative aspects of the proliferation marker thymidine kinase 1 in human and canine tumour diseases. *Veterinary and Comparative Oncology*, 2011, 9, 1, 1–15.
  - von Euler H et al. Efficient adenovector CD40 ligand immunotherapy of canine malignant melanoma. *J Immunother*, 2008, 31, 4, 377–384.
  - von Euler H et al. Time-dependent RNA degradation affecting cDNA array quality in spontaneous canine tumours sampled using standard surgical procedures. *Int J Mol Med*, 2005, 16, 6, 979–985.
  - Lindblad-Toh K et al. Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature*, 2005, 438, 7069, 803–819.
  - Lee JJ et al. A dog pedigree with familial medullary thyroid cancer. *Int J Oncol*,

- 2006, 29, 5, 1173–1182.
- Olsson S-E et al. An epidemiological studie av tumörsjukdomar hos hund. *Svensk VetTidn*, 1986, 38, Suppl 11, 212–224.

**\*HENRIK VON EULER**, leg veterinär, VMD, docent, steg 2-specialist onkologi, DipECVIM-CA (oncology), Institutionen för kliniska vetenskaper, SLU, Box 7052, 750 07 Uppsala.

**SARA WESTBERG**, leg veterinär, civilingenjör, specialist i hundens och katten sjukdomar, resident i onkologi, Universitetsdjursjukhuset, SLU, Box 7040, 750 07 Uppsala.

**MALIN MELIN**, civilingenjör, FD, Institutionen för medicinsk biokemi och mikrobiologi, Uppsala Universitet, Box 582, 751 23 Uppsala.

**EMMA IVANSSON**, molekylärbioleg, FD, Institutionen för medicinsk biokemi och mikrobiologi, Uppsala Universitet, Box 582, 751 23 Uppsala.

**MAJA ARENDT**, leg veterinär, VMD, Institutionen för medicinsk biokemi och mikrobiologi, Uppsala Universitet, Box 582, 751 23 Uppsala.