

DNA, tester och avel

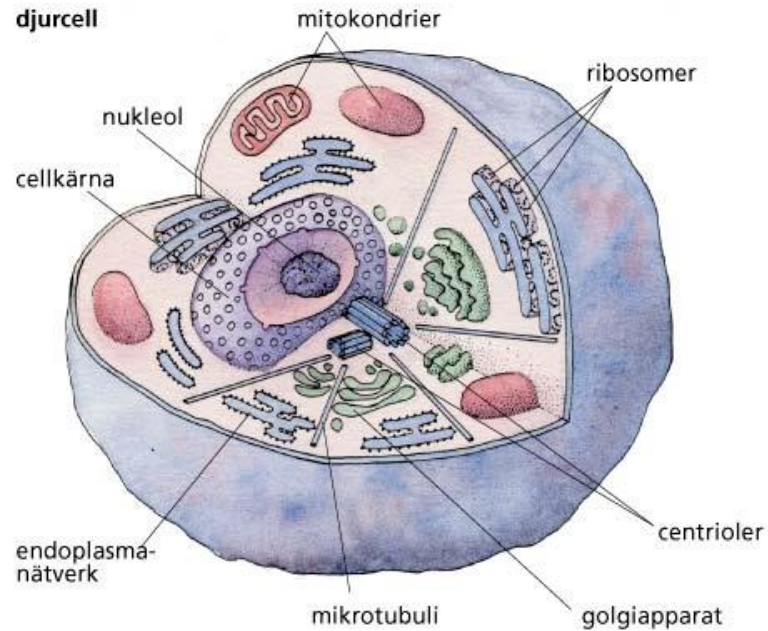
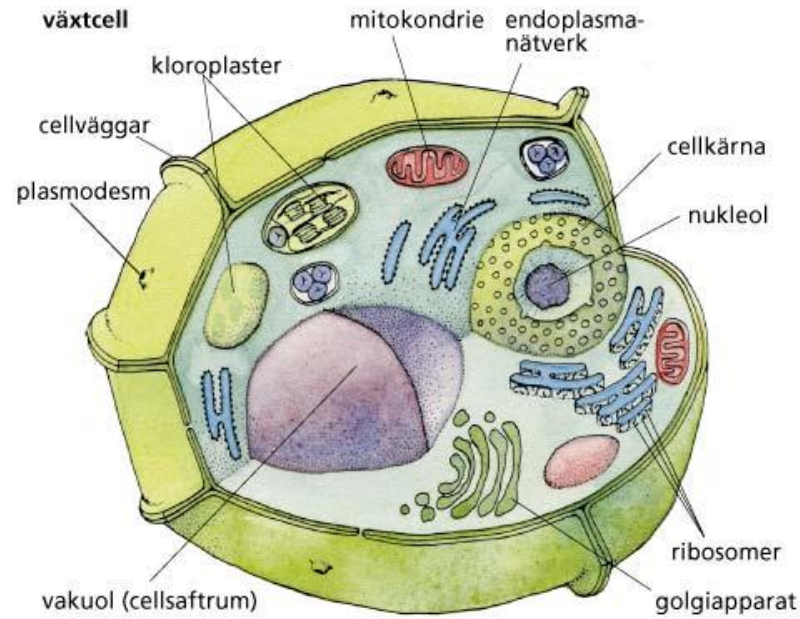


- Lena Vikmång

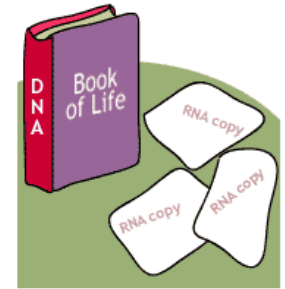
Agenda

- Genetisk grundbegrepp
- DNA tester
- Komplexa sjukdomar
- Frågor – diskussion

Cell



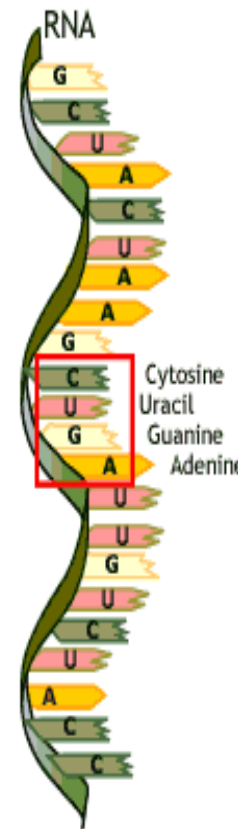
Vad är DNA?



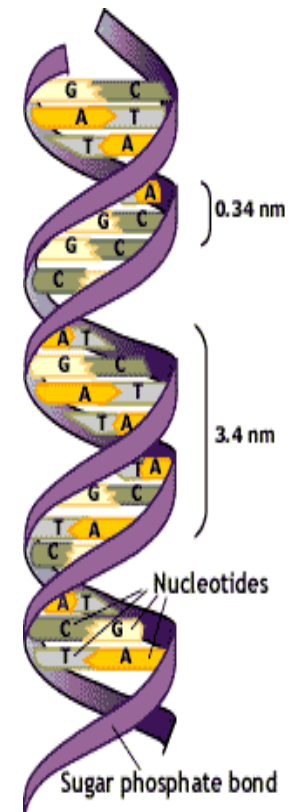
- DNA förpackas i kromosomer, hund 78 st
- 20-25 000 gener (mus, råtta, människa)
- Ligger parvis, en från mamma + en från pappa

| Organism | Antal kromosomer | Organism | Antal kromosomer |
|------------|------------------|----------|------------------|
| bananfluga | 8 | råg | 14 |
| duva | 16 | snigel | 24 |
| daggmask | 32 | gris | 40 |
| vete | 42 | människa | 46 |
| apa | 48 | får | 54 |
| häst | 64 | marsvin | 64 |
| kyckling | 78 | karp | 104 |
| fjäril | ~380 | ormbunke | ~1200 |

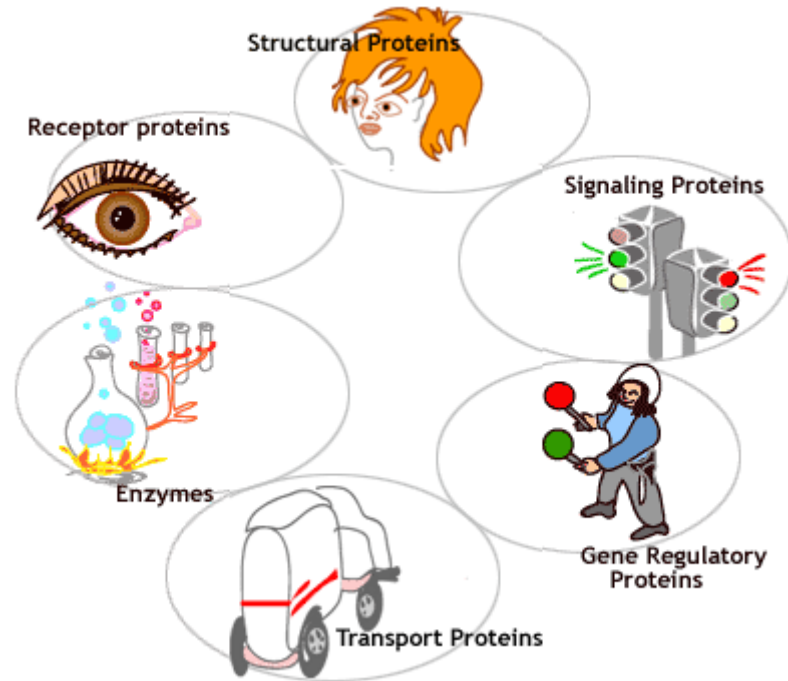
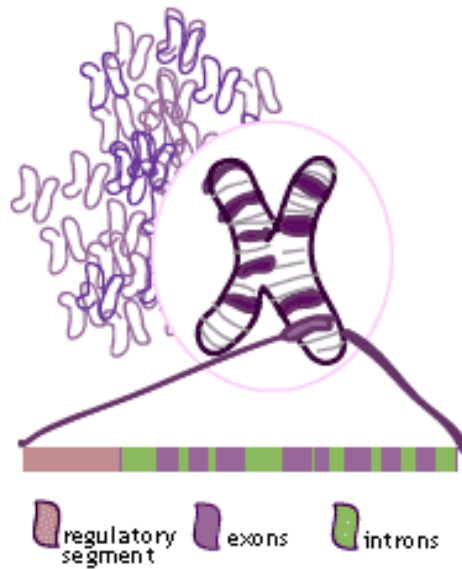
RNA - Ribonucleinsyra



DNA - Deoxyribonucleinsyra



Gen - Protein



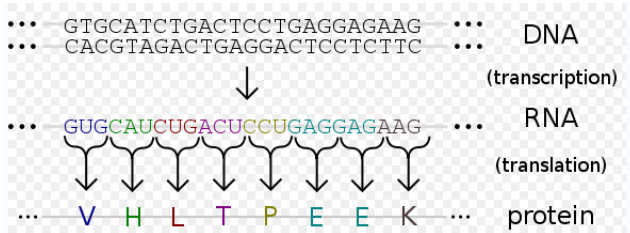
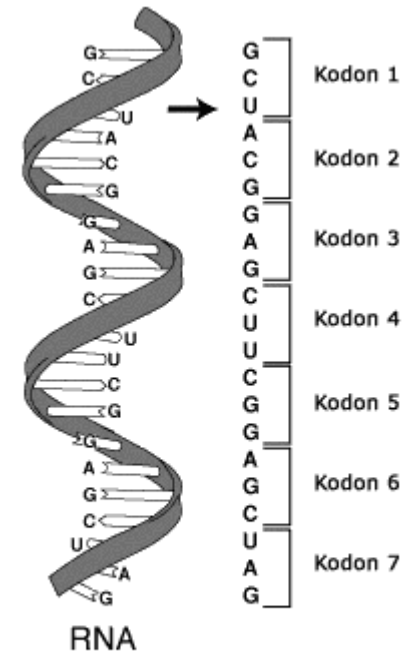
Aminosyror, Tripletter

| second base | U | C | A | G | third base |
|-------------|---------|---------|----------|----------|------------|
| U | UUU Phe | UCU | UAU Tyr | UGU Cys | U |
| U | UUC | UCC Ser | UAC | UGC | C |
| U | UUA Leu | UCA | UAA Stop | UGA Stop | A |
| U | UUG | UCG | UAG Stop | UGG Trp | G |
| C | CUU | CCU | CAU His | CGU | U |
| C | CUC Leu | CCC Pro | CAC | CGC | C |
| C | CUA | CCA | CAA | CGA Arg | A |
| C | CUG | CCG | CAG Gln | CGG | G |
| A | AUU | ACU | AAU Asn | AGU Ser | U |
| A | AUC Ile | ACC Thr | AAC | AGC | C |
| A | AUA | ACA | AAA Lys | AGA Arg | A |
| A | AUG Met | ACG | AAG | AGG | G |
| G | GUU | GCU | GAU Asp | GGU | U |
| G | GUC Val | GCC Ala | GAC | GGC Gly | C |
| G | GUA | GCA | GAA Glu | GGA | A |
| G | GUG | GCG | GAG | GGG Gly | G |

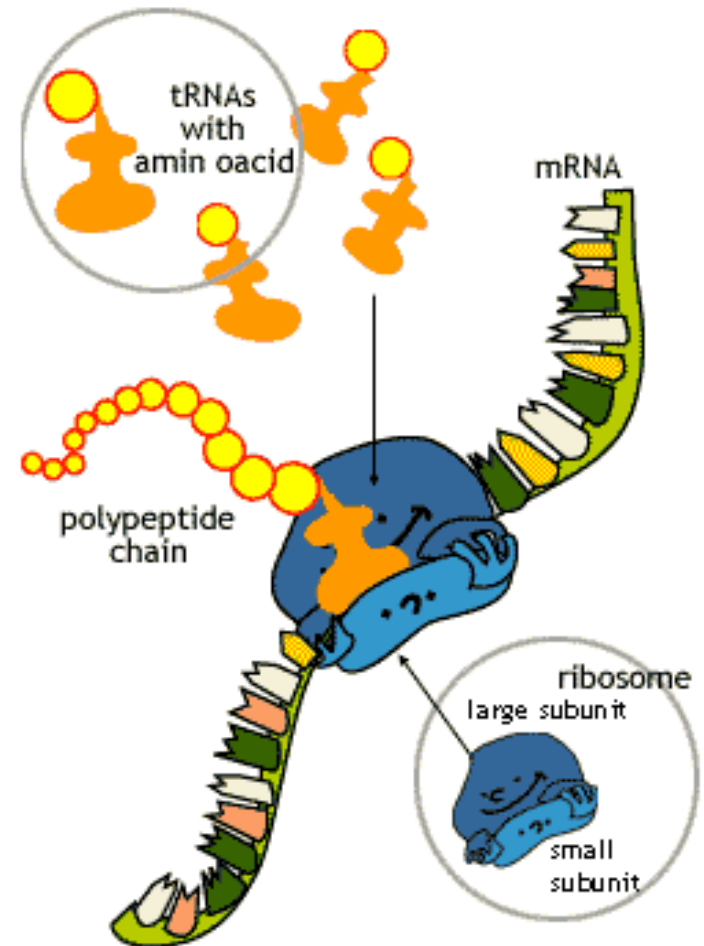
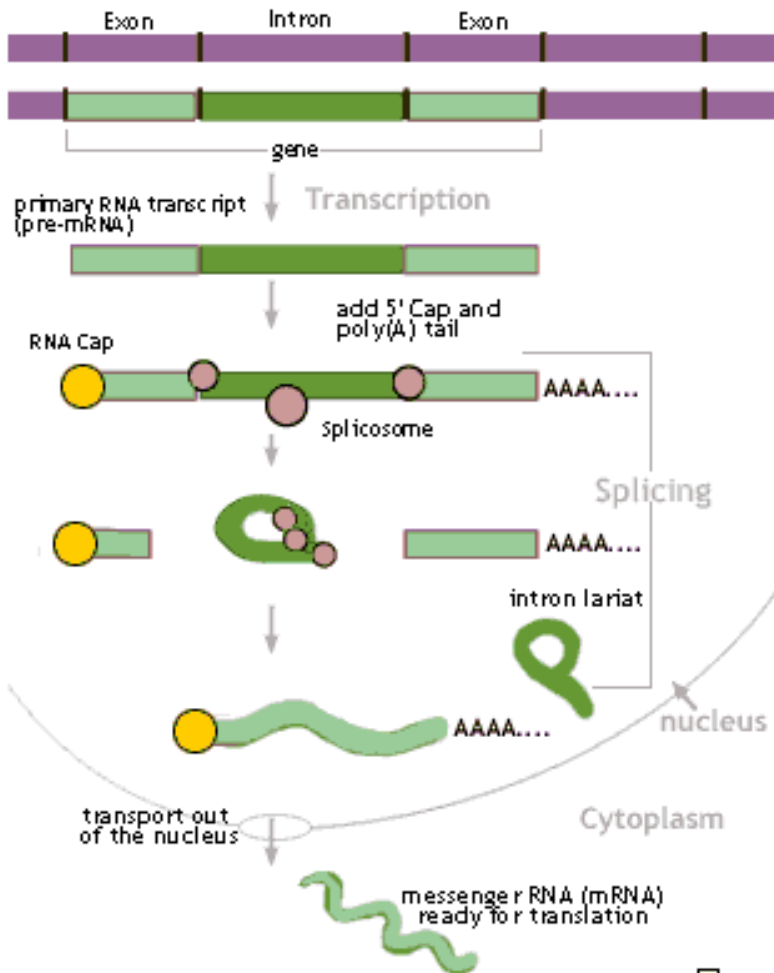
 = initiation codon
 = termination codon

4 bokstäver

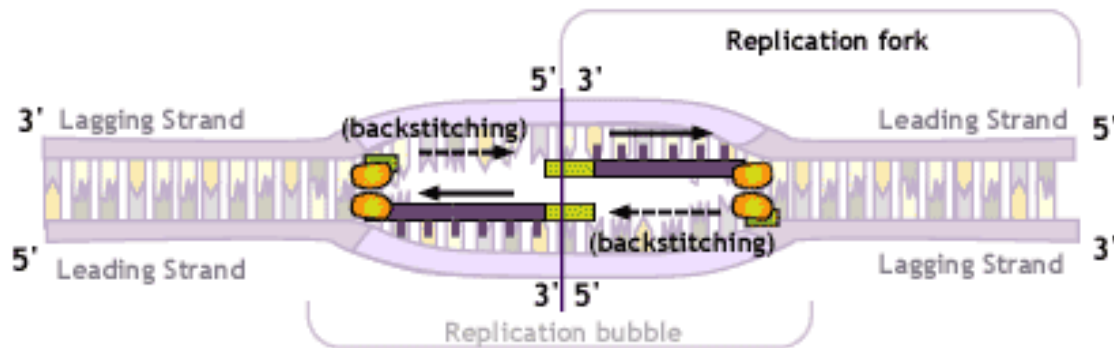
20 aminosyror



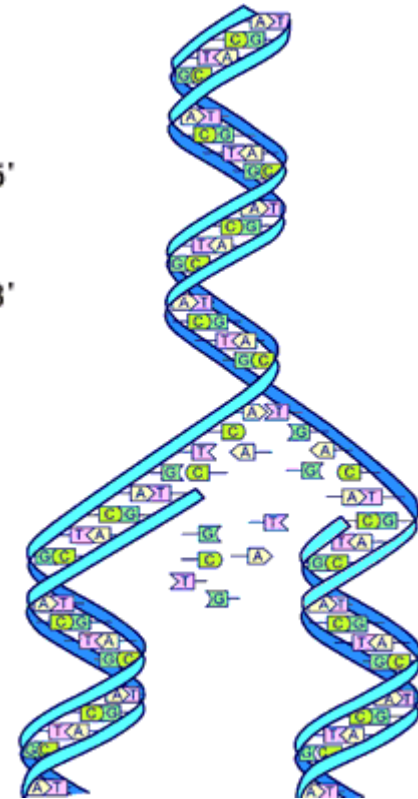
Transkription, Translation

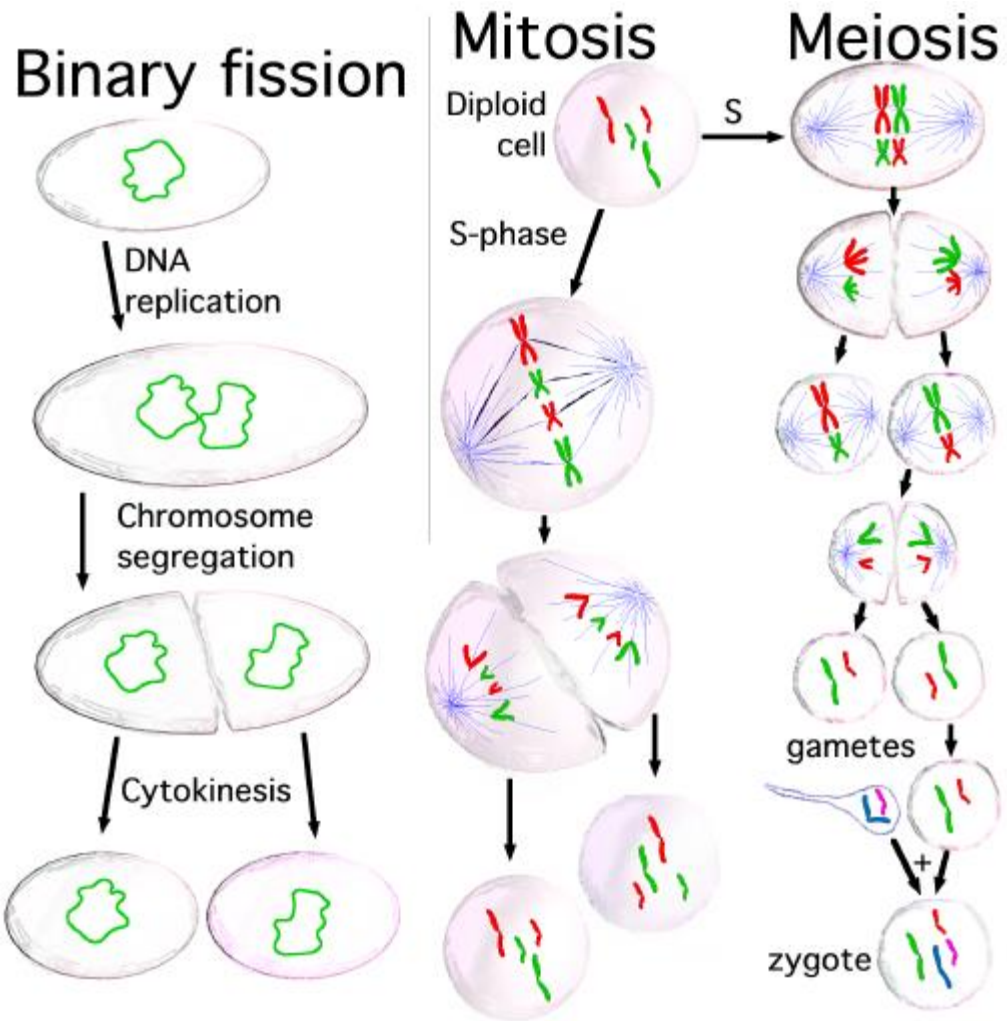


DNA replikation



Vid DNA transkription får de varje kopia en ny halva och en gammal halva. Detta säkerställer att de nya strängarna ser likadana ut som de gamla, sk semikonservatism.





Rekombination

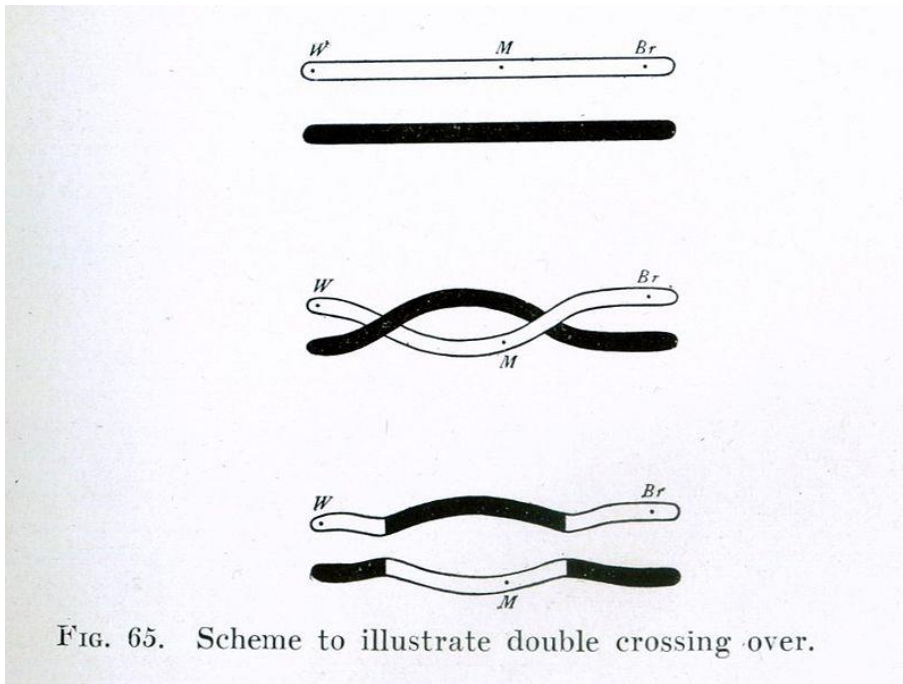
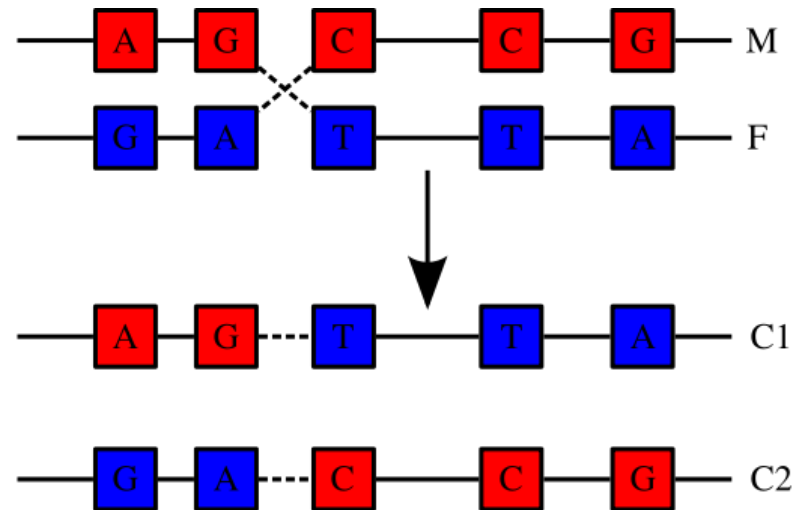


FIG. 65. Scheme to illustrate double crossing over.



Genetisk variation - Mutationer

Förändring som uppkommer i arvsanlagen. Effekten beroende av var och hur anlagen ändras. Kan vara positiva, negativa eller neutrala.

Flesta mutationer är mer eller mindre skadliga

Deletion

Insertion

Basförändring

Mutationer är det enda sättet att generera ny genetisk variation utan att ta in nytt genetiskt material.

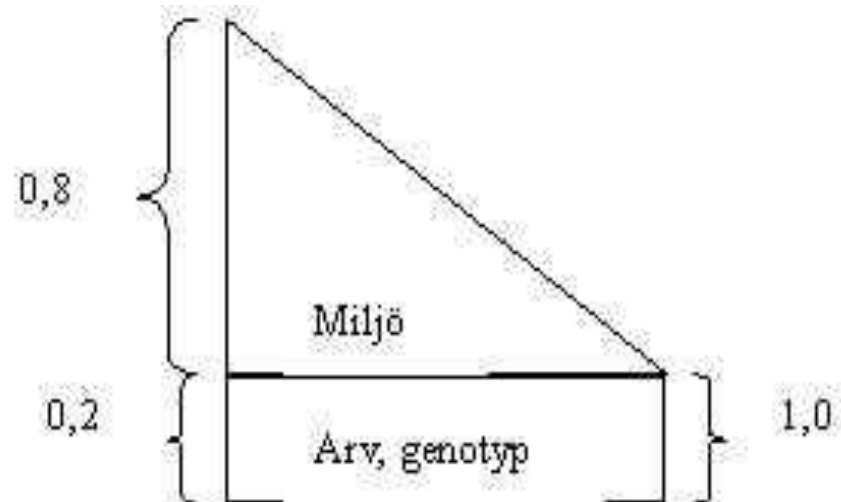
Nedärvningsmodeller

- Genotyp, Fenotyp
- Recessiv – Kodominant – Dominant
- Könsbunden nedärvning
- Polygen nedärvning

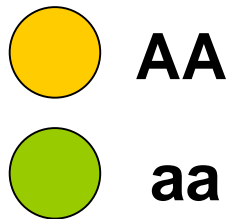
Nedärvningsmodeller – Genotyp - Fenotyp

Genotyp = Arv

Fenotyp = Arv + miljö



Nedärvningsmodeller – Autosomalt recessiv







Dominanta anlag skrivs med stor bokstav (A)



Recessiva anlag skrivs med liten bokstav (a)

Alleler betecknas A^x , A^y , A^z , respektive a^a , a^b , a^c





Homozygot båda gener lika (AA)



Heterozygot olika gener från föräldrarna (Aa)

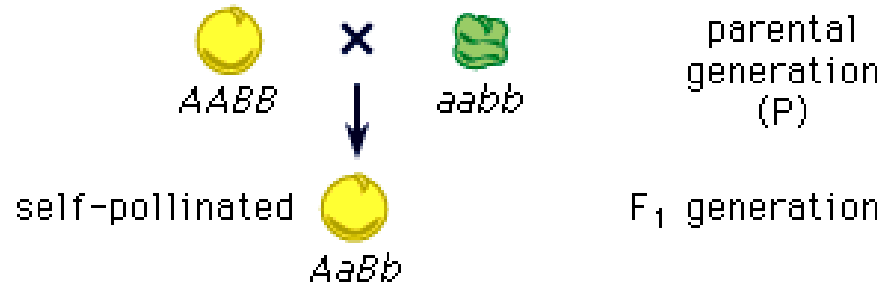
| | | gametes | |
|---------|--------------------|---|---|
| | | A $\frac{1}{2}$ | a $\frac{1}{2}$ |
| gametes | A $\frac{1}{2}$ | AA  | Aa  |
| | a $\frac{1}{2}$ | Aa  | aa  |

















3  yellow : 1  green

Nedärvningsmodeller – Autosomalt recessiv – 2 gener inverkan

| | | gametes | |
|---------|--------------------|---|---|
| | | A $\frac{1}{2}$ | a $\frac{1}{2}$ |
| gametes | A $\frac{1}{2}$ | AA  | Aa  |
| | a $\frac{1}{2}$ | Aa  | aa  |

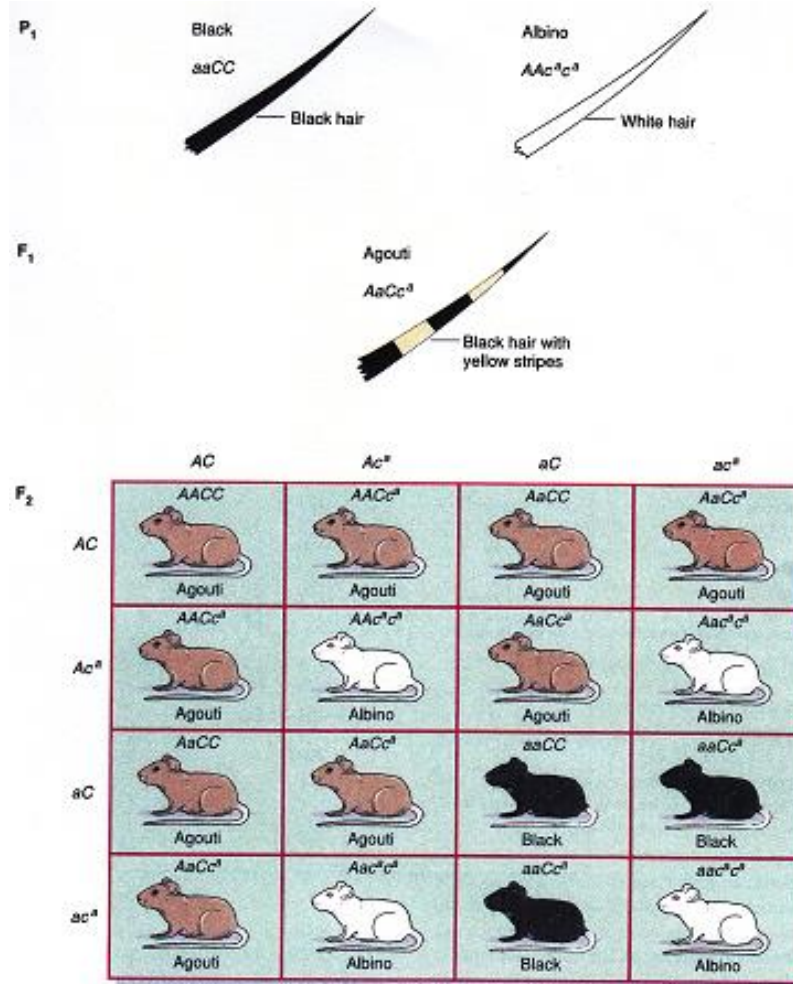
3  yellow : 1  green



| | | ♀ | ♂ | pollen | | | |
|--------|----|--|---|--|--|----|----|
| | | | | AB | Ab | aB | ab |
| ovules | AB |  $AABB$ |  $AABb$ |  $AaBB$ |  $AaBb$ | | |
| | Ab |  $AABb$ |  $AAbb$ |  $AaBb$ |  $Aabb$ | | |
| | aB |  $AaBB$ |  $AaBb$ |  $aaBB$ |  $aaBb$ | | |
| | ab |  $AaBb$ |  $Aabb$ |  $aaBb$ |  $aabb$ | | |

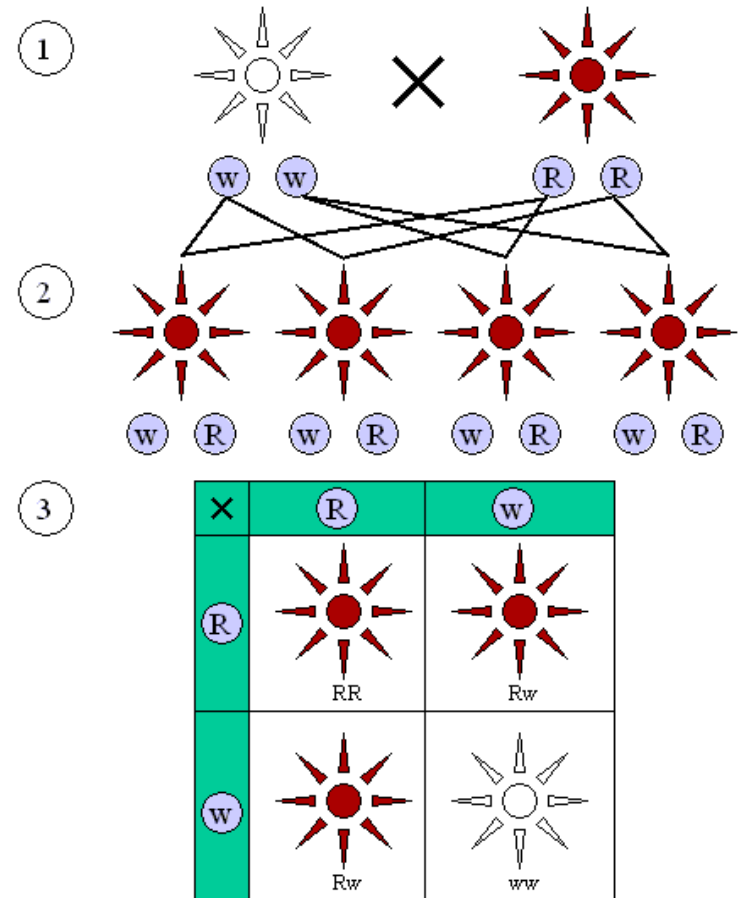
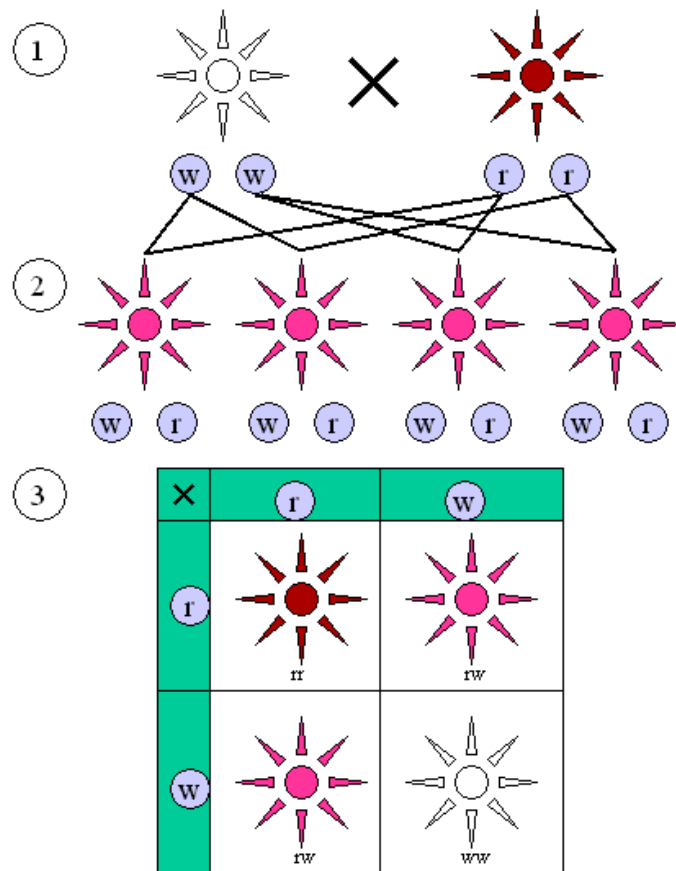
F₂ generation

Nedärvningsmodeller – Autosomalt recessiv – 2 geners inverkan



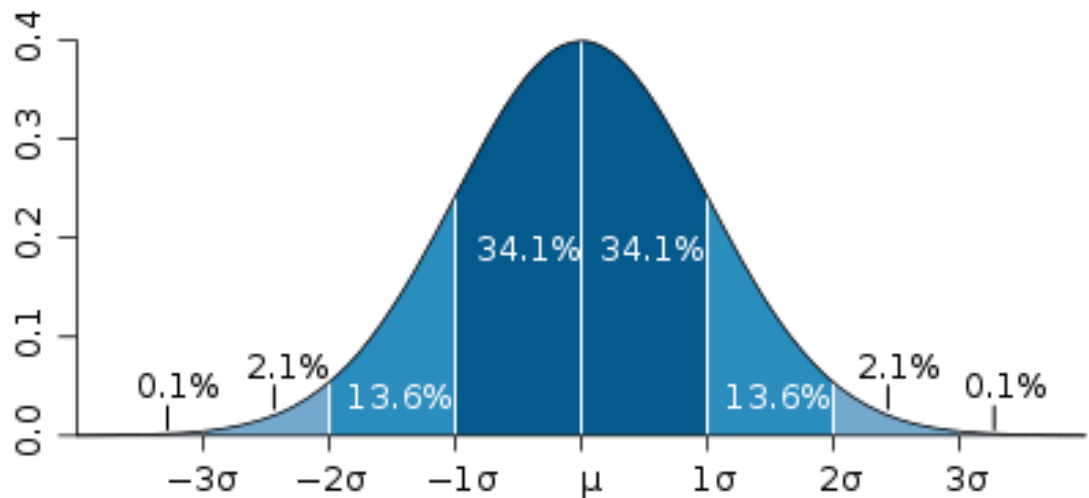
Agouti : Black : Albino
9 : 3 : 4

Nedärvningsmodeller – Kodominans



Nedärvningsmodeller – Polygen nedärvning

Poly = många gener inblandade
Allra flesta egenskaper är
polygena
Ex HD, mentala egenskaper



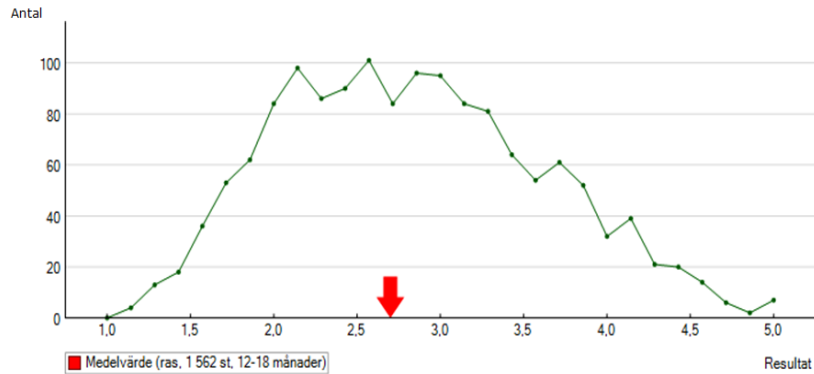
Urval polygena egenskaper



Nedärvningsmodeller – Polygen nedärvning

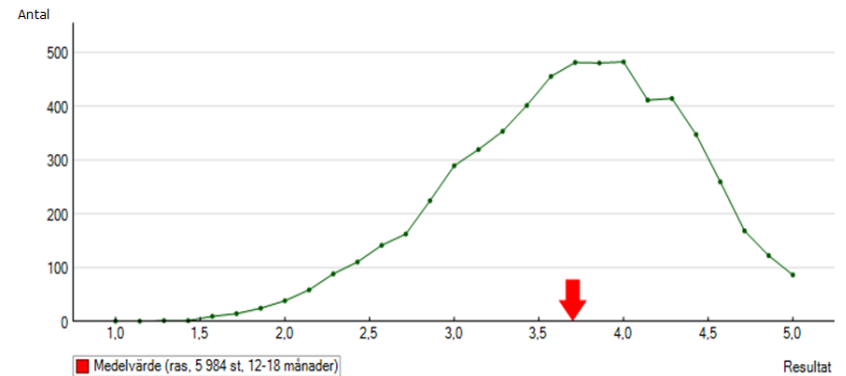
Långhårig Collie

Nyfikenhet/Orädsla (ras, 1 562 st, 12-18 månader)

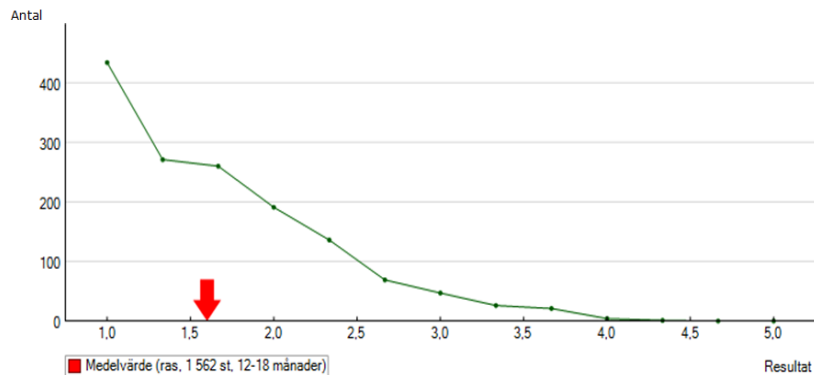


Rottweiler

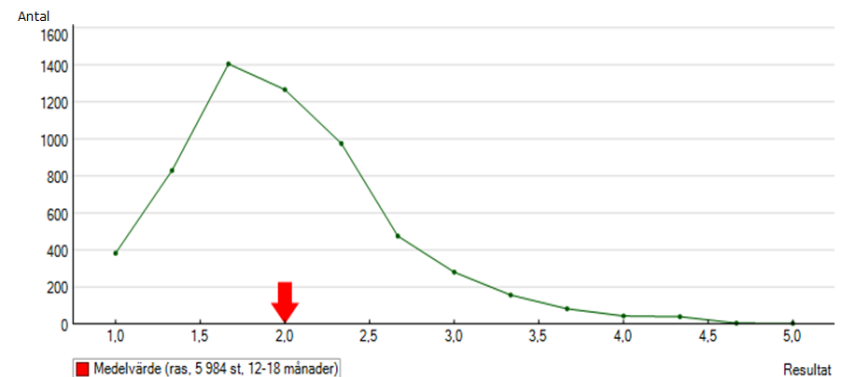
Nyfikenhet/Orädsla (ras, 5 984 st, 12-18 månader)



Aggressivitet (ras, 1 562 st, 12-18 månader)

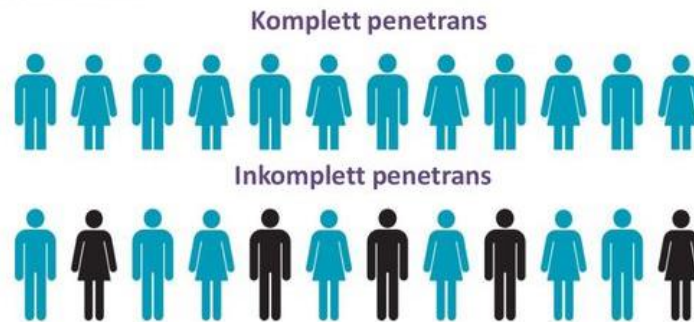


Aggressivitet (ras, 5 984 st, 12-18 månader)



Nedärvningsmodeller – Penetrans - Expressivitet

Penetrans: Frekvensen (%) bärare som får symptom -sannolikheten att drabbas av sjukdomen



Expressivitet: Den fenotypiska variationen mellan individer som är bärare av en specifik genotyp



Nedärvningsmodeller – Penetrans

Penetrans – begreppet används ofta i genetiska studier för att ange sannolikheten för att en individ med en viss genvariant också ska visa denna i sin fenotyp. Om 5 % av de hundar som har en viss sjukdomsallel trots detta inte blir affekterade av sjukdomen säger man att penetransen är 95 %

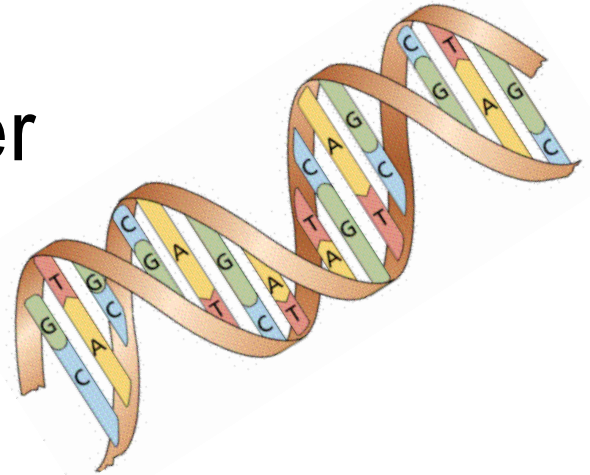
Epilepsi

- Avel med kompleks sjukdom

Genetiska tester i hundaveln

Test för specifika genvarianter

- Sjukdomsgenetiska tester
- Färgtester
- Tester för andra egenskaper
- Härstamningstest
- Analyser av släktskap mellan raser/rastillhörighet
- Genetisk variation inom ras
- DNA-profiler



Vilka är fördelarna med genetiska test?

Fastställer genotypen i specifikt locus

Behöver bara göras vid ett tillfälle

Kan göras tidigt i livet

Underlag för urval av potentiella avelsdjur
(vilken tik ska stanna i kenneln?)

Möjliggör en bättre avelsvärdering och avelsurval, utan att i "onödan" utesluta potentiella anlagsbärare

Identifierar genetiskt affekterade individer tidigt

Kan underlätta för veterinären att ställa rätt diagnos och ge lämplig/individ Anpassad behandling

Genetiska tester är av särskilt stor vikt för sjukdomar som är svåra att diagnosticera, debuterar sent och/eller är av stor klinisk betydelse.



Hur tolka resultatet från ett genetiskt test?

Ger svar på vilka genvarianter hunden bär på för just den mutation testet avser



För sjukdom med autosomal recessiv nedärvning:

- ✓ Normal/fri (t ex A/A , där A är den normala genvarianten)
- ✓ Anlagsbärare (t ex a/A , där a är den sjukdomsorsakande mutationen)
- ✓ Genetiskt affekterad (t ex a/a , mutationen har nedärvts från båda föräldrarna)

Ger inte svar på allt

- Visar inte hundens status för eventuella andra former av den aktuella sjukdomen
- Samma gen och mutation i olika raser?
- Samma gen och mutation i olika populationer av samma ras?

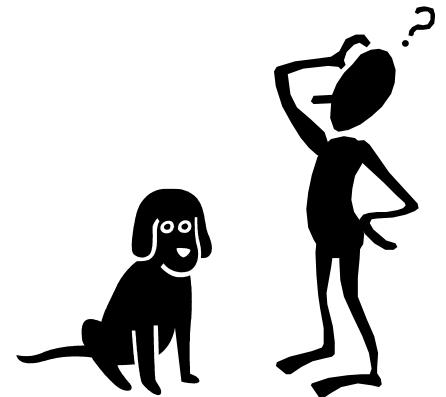


Mutationen, och det genetiska testet, är ofta rasspecifikt

SKK/AK vill betona att en hund som uppvisar kliniska symptom på en allvarlig sjukdom inte är lämplig för avel, oavsett vad DNA-testet visar. Hundens kliniska sjukdomsstatus är i det avseendet alltid överordnad den genetiska.

Vad betyder resultatet i ett avelsperspektiv?

- Om hunden testas måste hundägaren/uppfödaren ta hänsyn till resultatet i sitt avelsarbete
- Anlagsbärare får bara paras med fritestad hund
- Genetiskt affekterade hundar får inte användas i avel
- Syftet är inte att utrota defektallelen från populationen utan att undvika att sjuka hundar föds



Vad säger lagstiftningen och SKKs regelverk?

Enligt avelsparagrafen i Jordbruksverkets föreskrifter och allmänna råd om hållande av hund och katt från 2008 (Saknr L102, kap 1, 24 §) får djur inte användas i avel om *”de är eller med stor sannolikhet är bärare av enkelt recessivt anlag för sjukdom såvida inte parning sker med individ som är konstaterat fri från motsvarande anlag”*.



Vad säger lagstiftningen och SKKs regelverk?

”Det åligger varje medlem i SKK-organisationen:

2:5 att inte använda hund i avel som vid DNA-test visat sig vara bärare av dubbla anlag för allvarlig sjukdom med recessiv nedärvning. Hund som visat sig vara bärare av enkelt anlag för allvarlig sjukdom med recessiv nedärvning får användas i avel, men endast i kombination med genetiskt/hereditärt friförklarad hund och under förutsättning att detta inte står i strid med gällande hälsoprogram.” (Ur SKKs Grundregler)

Om du väljer att DNA-testa din hund för en sjukdom är du enligt SKKs regelverk alltid är skyldig att lämna sanningsenliga uppgifter om resultatet (se SKKs Grundregler 3:2)

Vad säger lagstiftningen och SKKs regelverk?

- Föreskrifter och regelverk i stor utsträckning framtagna med hänsyn till tester för sjukdomar med enkel recessiv nedärvning
- Hur tolka för sjukdomar med kvantitativ/komplex nedärvning?
- § 2:3 i SKKs Grundregler: *”att i avelsarbetet undvika parningskombination som utifrån tillgänglig information ökar risken för allvarlig sjukdom/funktionshinder hos avkomman.”*

Vad säger SKKs avelskommitté?



SKK/AK vill understryka vikten av att man som uppfödare och/eller hundägare noga utvärderar nyttan, tillförlitligheten och konsekvenserna av ett genetiskt test innan detta utförs. Ingen hund, eller annan levande varelse, är helt fri från sjukdomsanlag. Använd endast tester som är ordentligt validerade och för de sjukdomar som är av klinisk betydelse i rasen. Ogenomtänkt och utbredd användning av DNA-tester kan i värsta fall medföra negativa konsekvenser för rasens hälsa och avelsbas. Kontakta gärna avelsfunktionär i rasklubben om du känner dig osäker.

SKKs hälsoprogram baserade på DNA-tester

Rekommendationer på klubbnivå

Resultaten registreras inte av SKK och testet är inte validerat av SKK (DNA-gruppen)

Central registrering

(SKKs hälsoprogram, nivå 1)

Central registrering av testresultatet, frivilligt att testa

Krav på DNA-test för registrering av valpkull

(SKKs hälsoprogram, nivå 2 och 3)

Genetiskt affekterade får ej användas i avel

Anlagsbärare får paras med fritestad hund

Ev. begränsning av antal generationer för användning av anlagsbärare i avel



DNA-tester som registreras av SKK

| | |
|---------------------------------------|-----------------------|
| Cerebellär ataxi (NCL-A) | amstaff |
| Ceroid lipofuscinosis (CL) | engelsk setter |
| CLAD | irländsk setter |
| Familjär nefropati (FN) | cocker spaniel |
| GR_PRA1 och 2 | golden retriever |
| Kongenital myastheni (muskeltrötthet) | gammeldansk hönsehund |
| Pap-PRA1 | papillon, phalène |
| Polyneuropati | alaskan malamute |
| PRA3 | tibetansk spaniel |
| Prcd-PRA | flera olika raser |
| Rcd4-PRA | engelsk setter |
| Retinal dystrofi (nattblindhet) | briard |
| SPAID | shar pei |
| Tidig (juvenil) katarakt | bostonterrier |
| Trombopati | landseer |
| Von Willebrands sjukdom | kooikerhondje |

**JLPP -
rottweiler
Merle - alla**

Samtliga testresultat registreras och publiceras i Hunddata/Avelsdata!

SKKs krav för registrering av DNA-testresultat

- ✓ **Tillförlitligt- vetenskaplig publikation till grund för mutationen?**
- ✓ **Validerat för rasen/populationen**
- ✓ **Relevant för rasen – hur frekvent är sjukdomen?**
- ✓ **Testet tas av veterinär som kontrollerar hundens ID**
- ✓ **SKKs sjukdomsspecifika remiss/blankett ska användas**

**Testet utvärderas av DNA-gruppen,
SKKs avelskommitté beslutar om
hälsoprogram**



Vilka är utmaningarna med genetiska test?

- Inte alltid validerade/tillförlitliga för alla de raser inom vilka testet erbjuds
- Inte alltid relevanta eller motiverade med hänsyn till sjukdomens förekomst eller allvarlighet
- Risk för överdriven fokus på "fel" saker
- Den genetiska bakgrunden mer komplicerad än vad testet tar hänsyn till
- Svåra att tolka och/eller tillämpa i avelsarbetet
- Genetiska hälsopass/paketttester kan ge oönskade och vilseledande information



Sjukdomar som styrs av flera gener

- DNA-tester även för sjukdomar med komplex/kvantitativ genetisk bakgrund
- Mutationen/mutationerna innebär ökad risk för sjukdom
- Hur mycket variation förklarar testet – hur mycket ökad risk?
- Kan underlätta diagnos och behandling
- Svårare att tillämpa i avelsarbetet
- Risk för att alltför många hundar utesluts från avel
- Hur tolka lagstiftning och regelverk i fråga om avel, inte solklart





Vad säger SKKs avelskommitté?

SKK/AKs generella hållning är att avråda från DNA-tester för sjukdomar och defekter där nedärvningen är oklar. Tester för sjukdomar som påverkas av många gener bör endast tillämpas i de fall där det genom god vetenskaplig dokumentation kan fastställas att den/de aktuella mutationen/mutationerna medför en betydande och definierad risk för en sjukdom, och under förutsättning att åkomman är av klinisk betydelse i rasen.

Pakettester för många olika mutationer

- Bara några av de ingående mutationerna är relevanta och validerade för just din ras
- Sjukdomar/egenskaper med olika nedärvning – hur tolka resultatet?
- Termen “genetiskt hälsopass” vilseledande – många aspekter som inte går att testa för
- Svårt att matcha avelsdjur
- Riskerar ta fokus från mer kliniskt relevanta åkommor



Vad säger SKKs avelskommitté?



*SKK/AK avråder mot bakgrund av ovanstående från de pakettester/multitester som i dagsläget finns tillgängliga. Ställningstagandet baseras på de brister i validering och/eller relevans som finns för en del av de ingående testerna samt de negativa konsekvenser för avelsarbetet ett okritiskt testande riskerar att få. SKK/AK rekommenderar istället hundägare/
uppfödare att testa för den eller de specifika genvarianter som är av betydelse i den aktuella hundrasen, givetvis under förutsättning att dessa tester är validerade.*

Några råd på vägen

- Testa inte för "allt", bara för att det går
- Utgå från hur vanligt förekommande och allvarlig sjukdomen är
- Försök ta reda på hur den aktuella sjukdomen nedärvs – vad säger egentligen provsvaret?
- Är testet validerat för din ras? – stäm gärna av med rasklubben
- Tappa inte bort helheten!



Några råd på vägen

SKK/AK vill särskilt poängtera vikten av att den information som DNA-testet ger ställs i relation till övriga egenskaper, t ex andra sjukdomar, som ingår i avelsmålet för en viss hundras. Det finns annars en uppenbar risk att avelsarbetet fokuseras på de sjukdomar och defekter som är lätta att "mäta" och registrera. Därför är det av stort värde att det i avelsstrategin, RAS, för varje hundras framgår vilka prioriteringar som bör göras i avelsarbetet med hänsyn till alla de egenskaper som ingår i avelsmålet. Hundarnas övergripande hälsostatus och långsiktigheten avseende genetisk variation är viktiga komponenter i denna prioritering.

SKK/AKs policyuttalande avseende genetiska tester i avelsarbetet

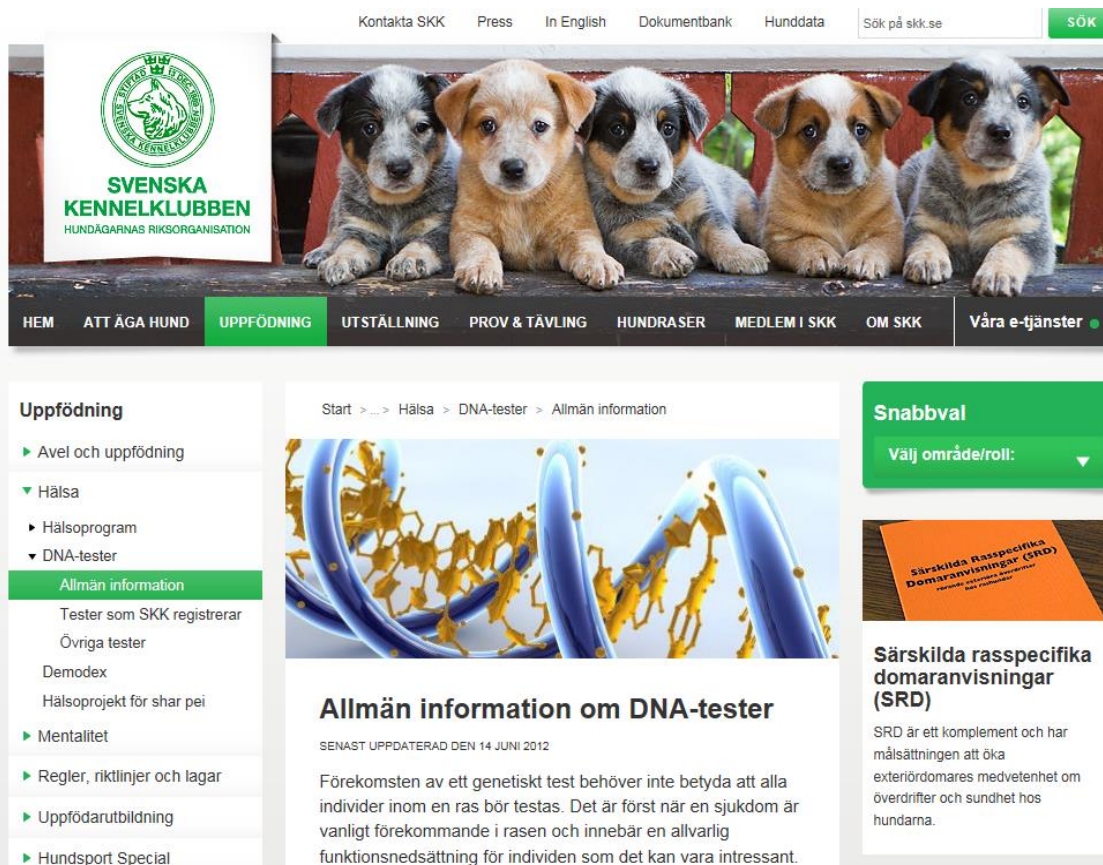


Genetiska tester är ett utmärkt verktyg i avelsarbetet för bättre hälsa hos våra hundar, förutsatt att dessa tester är tillförlitliga, relevanta och används på ett klokt sätt. Uppfödare och hundägare bör noggrant utvärdera nyttan med och konsekvenserna av ett genetiskt test innan detta utförs. Risken med ett ensidigt eller överdrivet fokus på DNA-testresultat är att andra viktiga åkommor eller egenskaper hamnar i skymundan. SKKs avelskommitté vill understryka vikten av att man i avelsarbetet utgår ifrån hur vanligt förekommande och hur stort kliniskt problem en sjukdom är, snarare än att utgå ifrån vilka tester som finns tillgängliga. Om en sjukdom inte utgör ett kliniskt problem i rasen och/eller det DNA-test som erbjuds för denna åkomma inte anses tillförlitligt är det bättre att avstå från att testa sin hund. Risken är annars att avelsbasen begränsas på felaktiga grunder, eftersom du som uppfödare är skyldig att ta hänsyn till testresultatet i ditt avelsarbete. Det är viktigt att ha i åtanke att hundavel handlar om mycket mer än enstaka sjukdomar, och att genetiska tester, även om de idag är många, inte ger hela bilden.

Var finns mer information om genetiska test?

SKKs webbsida

<http://www.skk.se/uppfodning/halsa/dna-tester/>



Kontakta SKK Press In English Dokumentbank Hunddata **SÖK**

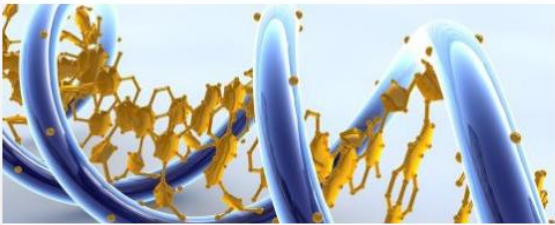
SVENSKA KENNELKLUBBEN
HUNDÄGARINAS RIKSORGANISATION

HEM ATT ÄGA HUND **UPPFÖDNING** UTSTÄLLNING PROV & TÄVLING HUNDRASER MEDLEM I SKK OM SKK Våra e-tjänster

Uppfödning

- ▶ Avel och uppfödning
- ▼ Hälsa
 - ▶ Hälsoprogram
 - ▼ DNA-tester
 - Allmän information**
 - Tester som SKK registrerar
 - Övriga tester
 - Demodex
 - Hälsoprojekt för shar pei
 - ▶ Mentalitet
 - ▶ Regler, riktlinjer och lagar
 - ▶ Uppfödutbildning
 - ▶ Hundsport Special

Start > ... > Hälsa > DNA-tester > Allmän information




Allmän information om DNA-tester

SENAST UPPDATERAD DEN 14 JUNI 2012

Förekomsten av ett genetiskt test behöver inte betyda att alla individer inom en ras bör testas. Det är först när en sjukdom är vanligt förekommande i rasen och innebär en allvarlig funktionsnedsättning för individen som det kan vara intressant.

Snabbval

Välj område/roll: ▼



Särskilda rasspecifika domaranvisningar (SRD)

SRD är ett komplement och har målsättningen att öka exteriördomares medvetenhet om överdrifter och sundhet hos hundarna.

Var finns mer information om genetiska test?

SKKs avelskommitté uttalar sig om genetiska test

Policyuttalande även översatt till engelska och antaget av NKU/VK

Publicera eller länka gärna till den information som finns på skk.se



SKK Play om dna- tester



[Hem](#) [Kategorier](#) [Livekalender](#) [Om oss](#) [Hjälp](#)

A central image showing a woman with blonde hair sitting at a desk in a studio setting. A large microphone is in the foreground. A green and white logo for 'SKK play SVENSKA KENNELKLUBBEN FÖR UPPFÖDARE' is overlaid on the image. Below the image, there is a dark banner with white text.

DNA-tester – värdefulla eller vilseledande?
Se det första avsnittet i SKKs serie SKK Play för uppfödare. Det här programmet handlar om ...



Tack för mig!

