

SH-test och HSIMS

Av Birgitte Damsgaard. Översatt till svenska av Emelie Gemzell

I den här artikeln ska jag försöka att förklara hur den franska SH-testet (fransk: Sarcome Histiocytaire) och det tillhörande avelsverktyget HSIMS fungerar.

2002 var första gången som jag i egenskap av medlem i danska berner sennenklubbens avelsråd deltog på ett internationellt symposium för bernernas hälsa i Lenzburg i Schweiz. Sedan dess har jag deltagit på alla de efterföljande symposierna och har följt framtagningen steg för steg av DNA-testet för den förfärliga sjukdomen histiocytärt sarkom som drabbar allt för många av våra berner sennenhundar.

2006 flyttade jag till Sverige och föder nu upp berner sennenhundar under kennelnamnet Bernerbandens. Samma år förlorade jag min första berner till SH.

Jag är biolog. Har en masterexamen i biologi från Köpenhamns universitet och undervisar sedan 1987 i biologi på Vestskovens Gymnasium i Danmark, så ämnet intresserar mig både på ett professionellt och ett privat plan.

Vad är cancer och hur får man det?

Kroppen består av miljarder celler. Cellerna kommer till genom upprepade kopieringar och delningar av bara en stamcell, det befruktade ägget. Därför har alla celler samma genetiska information. Efterhand som kroppen växer och utvecklas kan cellerna specialisera sig på olika funktioner som muskelceller, hjärnceller, blodceller och så vidare, men alla celler bär fortfarande på den ursprungliga informationen. Därför får man samma svar på en gentest oavsett vilka celler hos individen man använder för att utföra testet.

Hos den vuxna individen så vet alla celler vilket arbete respektive cell ska utföra. Om det sker ändringar i en cells gener, en s.k. mutation, så kan det hända att cellen slutar att utföra sitt arbete och istället börjar dela sig okontrollerat. Det är början till att cancer kan bildas. Det ska mer till än en mutation för att utveckla cancer, då det är många regleringsmekanismer som ska sättas ur spel innan en färdigutvecklad elakartad cancersjukdom uppstår. Mutationerna kan ske helt spontant eller så kan de framkallas av olika miljöpåverkningar som rökning, strålning, kemikalier etc. Därför är många cancerformer ett resultat av det som vi har utsatts för under vår livstid.

De flesta mutationer sker i kroppsceller som t.ex. i hud och leder och de mutationerna påverkar bara den individ som de uppstår i. Däremot om en mutation sker i en av de stamceller som ska bli till en äggcell eller sädescell så går mutationen vidare till den avkomma som utvecklas från detta ägg eller denna sädescell. Avkomman kommer därefter att ha mutationen i alla sina celler, inklusive i framtida ägg- och sädesceller och kommer därför också att kunna föra den vidare till sin egen avkomma. Nu har mutationen blivit ärftlig.

Om individen har ärvt en hög förekomst av några av de mutationer som får cellerna att dela sig okontrollerat, så behövs det inte så många ytterligare mutationer innan individen utvecklar cancer, man kan säga att individen är född med en hög genetisk risk för att utveckla cancer.

Vad är typiskt för SH?

På 1970-talet uppstod det några mutationer i den europeiska bernerpopulationen som gav en hög risk för en annars mycket sällsynt form av cancer, histiocytärt sarkom (SH). Det typiska för denna form av cancer är att den drabbar histiocyterna som är vita blodceller vars jobb är att färdas runt i kroppen och äta bakterier. Eftersom histiocyterna finns överallt i kroppen så kan en cancer som uppstår i dessa celler finnas i alla möjliga organ som då påverkas samtidigt. Därför är SH en mycket

aggressiv form av cancer som oftast drabbar flera organ i kroppen som då förstörs samtidigt. Det finns ännu ingen känd verksamt behandling mot SH och tiden från att hunden blir sjuk tills att hunden är död brukar vara från två till sex veckor. Säker diagnos kan endast ställas genom vävnadsprover från drabbade organ och eftersom flera organ är involverade så är symtomen otypiska och kan skilja sig mycket från fall till fall.

I början var det en enda berner som bar på mutationerna och denna hund var troligen helt frisk då det ofta krävs att avkomman får mutationerna från båda föräldrarna för att utveckla sjukdom. Då användning av s.k. linjeavel och avelsmatadorer var vanligt på den tiden så förekom mutationerna med tiden allt oftare i rasen. Omkring år 2000 började man se fler och fler fall av SH hos bernern och idag tror man att sjukdomen är 250 gånger vanligare hos berner sennenhundar än hos de flesta andra raser.

DNA, mutationer och DNA-test

Vi ärver två exemplar av alla våra gener, ett från far som kommer med hans sädescell och ett från mor som finns i äggcellen. DNA är det kemiska ämnet som generna är sammansatta av. DNA är långa kedjor av mindre byggstenar som finns i fyra olika varianter. Vi kallar dem A, T, C och G på grund av de ämnen de är sammansatta av. Ordningen på dessa fyra byggstenar utgör "receptet" för de proteiner som en cell kan producera. Proteinerna får alla processer i cellen att fungera. Om det blir ett fel i ordningen av byggstenarna så bildas inte de proteiner som krävs och cellens funktion blir förstörd. Det är det vi kallar en mutation.

Om individen endast har ärvt en mutation från den ena föräldern så kommer "original"-genen från den andra föräldern oftast att klara av att kompensera så att de rätta proteinerna produceras ändå. Vi kallar det en recessiv mutation. Har individen däremot ärvt mutationen från båda föräldrarna så kan inte cellen kompensera och den har därmed förlorat sin möjlighet att fungera som den ska. Det kan t.ex. vara förmågan att förhindra att cellen delar sig okontrollerat.

När man utvecklar en DNA-test så använder man biokemiska metoder för att undersöka ordningen på byggstenarna A, T, C och G i ett bestämt område av DNA:t. Man kan då se om individen har två normala gener, två muterade gener eller en av varje.

Testutveckling och validering

2001 bjöd den schweiziska berner sennenhundklubben in till det första internationella symposiet. Rasklubbar från hela världen samlades för att diskutera bernerns hälsa. Åren som följde var det ett symposium nästan varje år och intresset koncentrerades på ett tidigt stadium till bernerns låga medellivslängd och den frekventa förekomsten av cancer i rasen.

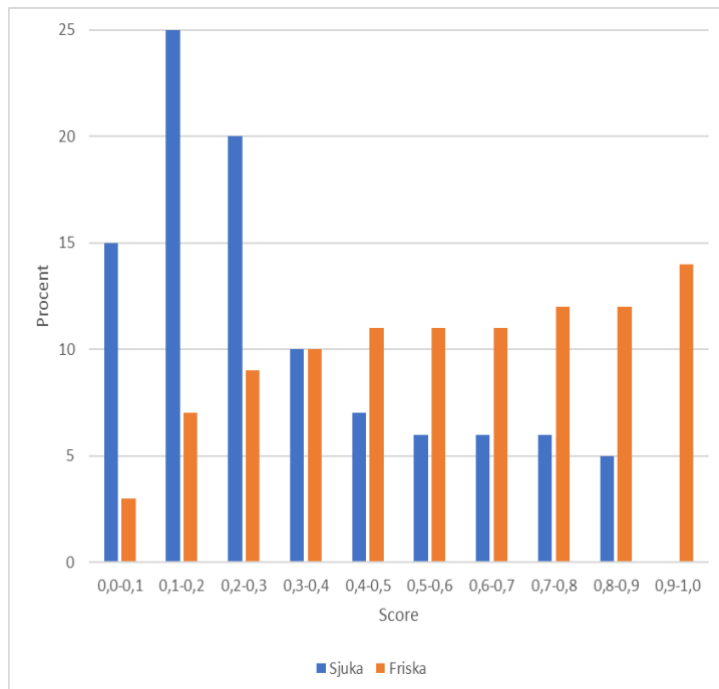
På symposiet 2005 deltog en fransk genetiker, dr Catherine André, som berättade att hon och hennes medarbetare vid universitetet i Rennes forskade i genetiken bakom SH som också förekommer hos människor. På grund av att SH var så vanligt förekommande hos bernern så var rasen en lämplig modell att hjälpa denna forskning framåt. Det inleddes en mycket stor insamling av prover från berner sennenhundar som delades in i två grupper:

Sjuka hundar som hade eller var döda i SH och friska hundar som hade blivit minst 10 år gamla. Den första gruppen var dessvärre också den största. Med bakgrund av detta material så lyckades de franska forskarna under ledning av dr André att identifiera nio områden av hundens DNA där de sjuka hundarnas DNA i olika grad avvek från de friskas.

När det finns nio olika områden i hundens DNA som antingen kan vara normalt (N) eller muterat (M) så blir det alltså tre möjliga kombinationer av genpar (NN, MM eller NM) för varje område. Det ger 3^9 (=19,683) möjliga kombinationer som en hunds DNA i de nio olika områdena kan ha. Varje kombination graderas nu mellan 0 till 1 där en hund som har MM på alla nio positioner får 0 och den

som har NN på alla positioner får 1 och de däremellan får en siffra 0,xxx beroende på antal mutationer.

Utifrån den första undersökningen av prover från 256 sjuka och 165 friska berner så fick



forskargruppen ett resultat som

ungefär kan summeras så här:

Vi kan se att det finns sjuka hundar högt upp på skalan och friska hundar långt ner på skalan men den tydliga tendensen är att ett lågt värde betyder en sjuk hund och ett högt värde betyder en frisk hund.

Hundarna blev nu indelade, indexerade, i tre riskgrupper:

Index A – som ligger på 0,55 och högre på skalan. Där låg 47% av de friska och 10% av de sjuka hundarna. Alltså fyra gånger större chans att hunden är frisk med index A.

Index B – som ligger mellan 0,2 – 0,55 på skalan. Där låg 43% av de friska och 50% av de sjuka hundarna. Alltså ungefär samma risk att hunden är sjuk som att den är frisk med index B.

Index C – som ligger under 0,2 på skalan. Där låg 10% av de friska och 40% av de sjuka hundarna. Alltså fyra gånger så stor risk att hunden är sjuk med index C.

Den inledande undersökningen och testutvecklingen utfördes främst på franska berner sennenhundar i ett samarbete mellan forskargruppen och den franska berner sennenuklubben AFBS. Under åren som följde sändes det in prover från många fler länder. Nu är den franska SH-testet utvärderad för hela världens berner sennenhundar.

Att beställa en SH-test och använda resultatet

Testet utförs av det franska laboratoriet Antagene på ett blodprov som veterinären tar på din hund. På SSHK:s hemsida finns en utmärkt vägledning hur man praktiskt går till väga för att skicka in blodprovet och de nödvändiga papperen till Antagene.

Testet kan också göras på helt små nyfödda valpar. För detta beställer man ett speciellt test-kit från Antagene med det material man behöver. På små valpar tar man försiktigt ett salivprov genom att man "svabbar" i munnen mot kinden. Eftersom valpen ännu inte är id-märkt med chip så blir testresultatet inofficiellt och kan endast användas för eget bruk. Testresultatet visar hundens genetiska risk för att utveckla SH enligt indexskalan A, B eller C.

Gör man testet på ett avelsdjur så kan man undvika att para två högriskhundar (C) med varandra. Den franska forskargruppen avråder bestämt från att utesluta C-hundarna ur aveln då det inskränker avelspopulationen för mycket. Det var ju just det som orsakade problemet från början, att för få hundar användes i aveln.

Gör man testet på nyfödda valpar kan man använda resultatet när man väljer vilken valp man ska behålla till avel. Detta har givit anledning till etiska diskussioner vad man tänker göra med eventuella C-valpar. Vad säger man till valpköparen? Kan man över huvud taget sälja en valp som man vet är i högsta riskgruppen? Till det kan man kanske invända, att valpen har inte större risk än den skulle ha

haft utan testet och att den generella risken för att en berner ska utveckla SH är ca. 25%. Oavsett bör man överväga hur man förhåller sig till testsvaren innan man väljer att testa sin valpkull.

HSIMS – Hitta den bästa kombinationen

Allt eftersom testet har blivit mer utbredd har det visat sig att vissa A – A-kombinationer gav kullar med C-valpar liksom att en C – B-kombination i vissa fall kunde ge bättre resultat än en C – A-kombination. Det här beror på att när man kombinerar nio genområden med vardera tre möjliga kombinationer från två olika hundar så får man otroligt många olika potentiella genkombinationer hos valparna.

Det är nu möjligt att i en specifik kombination av hundar beräkna den procentuella risken för deras avkomma att hamna i respektive riskgrupp A, B eller C. Du kan värdera vilken A-hane som passar bäst till din C-tik. Eftersom det är stora och komplicerade uträkningar så har forskarna även utvecklat ett kombinationsverktyg, HSIMS (Histiocytic Sarcoma Index Mate Selection), som gör dessa beräkningar gratis inne på Antagenes kundside.

Här visar jag exempel på tre olika tikars resultat kombinerade med samma fem hanar beräknade i HSIMS. Alla tre tikar är dessutom nära släkt, kusiner och mostrar med varandra. Jag har valt att endast kombinera med utländska hanar.

Index	Tik 1 (index A)			Tik 2 (index A)			Tik 3 (index C)		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Hane 1	83%	16%	1%	88%	11%	1%	52%	39%	9%
Hane 2	11%	78%	11%	31%	60%	9%	0%	13%	87%
Hane 3	50%	50%	0%	63%	31%	6%	25%	25%	50%
Hane 4	56%	44%	0%	71%	27%	2%	25%	44%	31%
Hane 5	75%	25%	0%	83%	16%	1%	34%	53%	13%

Man ser att även om två tikar har samma index och är släkt så kan de ge väldigt olika resultat i kombination med samma hane. Man ser också att det generellt blir högre risk när du använder en högriskhund i avel, men som också framgår så går det att hitta lägre riskkombinationer med högriskhundar, även om det är svårare.

Efter att detta avelsverktyg har blivit tillgängligt så är det mindre intressant vilket index hunden har, det är viktigare att kunna hitta den bästa kombinationen. Det kräver att ägarna till SH-testade hundar, som kan användas i avel, registrerar sin hund i HSIMS, vilket man lätt gör genom att logga in på Antagenes kundside (client.antagene.com) och markera de hundar man vill lägga till. Där kan man också "provpara" sina hundar i HSIMS. Riktigt spännande att se hur olika resultaten kan bli beroende på vilken hund du kombinerar din hund med.

Slutsats

Hundavel har alltid baserats på att vi väljer det önskvärda och väljer bort det vi inte vill ha. Först baserade man valet av avelsdjur på synliga funktioner som exteriör, rörelser och mentalitet. Sedan kom röntgenundersökningar och andra veterinärkontroller och nu har vi DNA-tester för många olika sjukdomar, några mer relevanta för berner än andra.

Man ska passa sig för att låta sig frestas att selektera allt för ensidigt utifrån en eller några få av dessa olika faktorer, då det värsta som kan hända är att den genetiska variationen blir för liten. Genom att man förr i tiden linjeavlade kraftigt på några få exteriört överlägsna individer så lyckades man "stabilisera typen" men samtidigt ökade förekomsten av diverse ärftliga sjukdomar. Detsamma kan hända igen om man t.ex. utesluter den dryga fjärdedelen av berner som har index C helt ur aveln.

Gentester är fantastiska verktyg men de ska användas klokt och den största risken är fortfarande en hög inavelsgrad.