

# MEDFÖDD BENSKÖRHET

TEXT: Morten Refshøj, veterinärstudent

ÖVERSÄTTNING: Barbro Zetterberg



## MEDFÖDD BENSKÖRHET HOS TAX

Medfödd benskörhet är en ärftlig sjukdom som kännetecknas av extremt sköra ben. Sjukdomen är mer känd som Osteogenesis Imperfecta (OI), som betyder ofullständig benbildning. OI ses hos flera hundraser men särskilt hos strävåriga taxar. Morten Refshøj gjorde sitt examensarbete för att ta reda på om ett DNA-test för OI bör göras innan avel på strävåriga taxar. Artikeln är publicerad i Danska Taxklubbens medlemstidning *Gravhunden* 4–2022.

### Vad är OI?

Hos taxar orsakas sjukdomen av en mutation i genen *SERPINH1* – en av de många gener som indirekt kodar för bildandet av bindväv. Mutationen förstör ett av de viktiga proteinerna i de celler som bildar bindväv. Proteinet ansvarar vanligtvis för att organisera bindväven till rätt struktur och form och samtidigt skydda bindvävens transport från cellen ut till benvävnaden. Ben är huvudsakligen uppbyggda av bindväv, och missbildad bindväv får därför allvarliga konsekvenser. Hos taxar är arvs gången för OI autosomal recessiv<sup>1</sup>, men en dominant arvs gång ses för andra gener hos andra raser (i synnerhet hos människor). Sjukdomen kan inte behandlas och slutar med avlivning tidigt i valpens liv.

Förutom extremt sköra ben är OI också förknippat med smärta, hälta, blåaktiga ögonvitor

och genomskinliga sköra tänder. Om man tar röntgenbilder på en valp med OI hittar man vanligtvis åtskilliga benfrakturer orsakade av lek med syskon eller som helt enkelt inträffade under förlossningen. Därutöver orsakar mutationen också dödfödda valpar och valpar som dör kort efter födseln samt valpar som inte växer som de ska och avlivs inom några veckor efter födseln. Just av den anledningen har sjukdomen gått under radarn i många år, eftersom de döda valparna inte har diagnostiserats och/eller rapporterats in. Många av de döda valparna hamnar felaktigt i kategorin ”fading puppy”-syndrom<sup>2</sup>, vilket skapar ett mörkertal för hur utbredd sjukdomen är.

### Bakgrund till masterprojektet

Under de senaste 20 åren har Danska Taxklubben skrivit om OI i sin medlemstidning

vid flera tillfällen och bett om diagnostiserade valpar för undersökning. Tidigare kände man inte till orsaken till OI hos taxar, och man hoppades kunna samla in tillräckligt med valpar för att starta ett DNA-projekt. Men bara två valpar skickades in från en kull, och man ansåg därför att sjukdomen inte var tillräckligt utbredd, varför projektet för att bekämpa OI lades på is.

I rasens hemland Tyskland hittades under tiden den genetiska orsaken till OI år 2009. I studien visade det sig att en av sex tyska strävåriga taxar är anlagsbärande av OI. Baserat på detta infördes senare ett gentest som en avelsrestriktion. Danska Taxklubben följde inte efter med detta gentest, eftersom det fortfarande inte rapporterades in sjuka valpar i Danmark.

Under 2020 inrapporterades en dansk kull med en sjuk valp. Uppfödaren fick kullen 2019 utan att ha kunskap om OI och valpen genomgick utan framgång en lång diagnostik och behandling. Valpen blev allt sjukare med trasiga tänder, höfter ur led, smärta och allmän ohälsa och avlivades vid elva veckors ålder. I slutet av behandlingen diagnostiserades valpen med OI hos veterinär. Det var dock först vid nästa kull som uppfödaren fick ett tips från en annan uppfödare om att OI är en ärftlig sjuk-

*Sjukdomen som kallad Osteogenesis Imperfecta, OI, påverkar flera raser men särskilt strävåriga taxar. Foto Cecilie Helmersen.*

dom hos taxar och att det fanns ett gentest som användes i Tyskland. Mamman till den sjuka valpen gentestades som bärare av mutationen i SERPINH1-genen.

Med tanke på att den sorgliga händelsen med den sjuka valpen kunde ha undvikits, kontaktade uppfödaren Danske Taxklubben. Ett möte sammankallades där man enades om att kontakta Danske Kennelklubbens hälsokommitté för att få hjälp att ompröva situationen och sjukdomens omfattning för att sedan besluta om man skulle inspireras av Tyskland.

### Gentest bör göras före avel

För att bedöma om ett gentest borde göras innan avel hos de danska strävåriga taxarna behövde man bevisa att mutationen fanns i viss omfattning och att OI i den danska populationen berodde på samma mutation som i Tyskland. Av den orsaken samlades tillstånd in från taxägare som tidigare har deltagit i liknande projekt för att använda sparade DNA-prover. Taxägarna visade stor samarbetsvilja och 92 DNA-prover gentestades. Därefter sorterades närbesläktade individer bort och resultatet blev att en av tio av de testade taxarna är anlagsbärare av mutationen (10,53 %). Baserat på insamlingsmetoden för proverna beräknades denna siffra vara lågt satt för hela den danska populationen. Med en så hög förekomst av anlagsbärare och en så allvarlig, smärtsam och dödlig sjukdom, anser jag i mitt examensarbete att gentest för OI bör göras före avel.

### Använd anlagsbärare i avel och undvik att minska genpoolen

Som alltid är det viktigt att ta hänsyn till konsekvenserna för den genetiska variationen när man överväger nya avelskrav eller rekommendationer. Taxar har redan flera avelskrav och rekommendationer och med stängda stamböcker kommer inget nytt DNA att läggas till i genpoolen. För att undvika en alltför stark flaskhalseffekt där DNA så småningom går förlorat och inavelskoefficienten ökar, rekommenderas det inte att välja bort de nyupptäckta anlagsbärarna från aveln. Med hjälp av gentestet är det helt säkert att använda en anlagsbärare i aveln tillsammans med en avelspartner som har testats fri från OI.

Stort tack till DKK för ekonomiskt stöd samt till Danske Taxklubben och dess medlemmar för deras engagemang i projektet. Hela projektet kan läsas på DKKs hemsida under fliken Rådgivning/Sundhed og Sygdom/Specialer og Projekter.



*Flitiga läsare av Gravhunden vet att det genom åren har funnits flera artiklar om OI. Foto Marie-Louise Slettegaard.*

### Fotnot 1 & 2

<sup>1</sup>**Autosomal** – hunden har totalt 78 kromosomer varav två är könskromosomer (X- och Y). De övriga 76 kromosomerna kallas för autosomer och är uppdelade i 38 par. Av en individs 76 autosomer kommer 38 från modern och 38 från fadern. Gener som finns på någon av de 38 kromosomparen nedärvs autosomalt och finns således inte på könskromosomerna X eller Y. Källa: Ordlista Avel & Genetik, SKK.

**Recessiv** – vikande. Inom genetiken ett arvsanlag som inte är dominant. För att en recessiv genvariant ska komma till uttryck (ge en fenotypisk effekt) krävs att en individ bär på samma allel (genvariant) på båda kromosomerna, en från far och en från mor. Källa: Ordlista Avel & Genetik, SKK.

<sup>2</sup>**Fading puppy** är en engelsk term för valpar som plötsligt blir sjuka, tynar bort och dör. Källa: veterinären.nu.

## Ny kunskap om medfödd benskörhet

Artikeln är publicerad i Danske Taxklubbens medlemstidning Gravhunden 4–2022 (exklusive "Viktigt att tänka på").

Text: Majbritt Østen, Olav Nørgaard och Gitte Muldkjær Jensen, Danske Taxklubbens hälsokommitté. Översättning: Barbro Zetterberg

### Ny kunskap om medfödd benskörhet hos danska taxar

Den 20 juni 2022 försvarade Morten Refshøj sitt examensarbete till veterinär om medfödd benskörhet, även känd som Osteogenesis Imperfecta (OI). OI är en sjukdom som i synnerhet påverkar strävåriga taxar. Den nya kunskap som Morten Refshøjs examensarbete gett, är redan nu till nytta för hundar.

Examensarbetet är förstås först och främst Morten Refshøjs förtjänst, men även andra har spelat en viktig roll. Genom åren har en del taxägare av och till kontaktat Danske Taxklubben och berättat att de haft problem med sjuka valpar. Det som beskrivits har ibland pekats mot sjukdomen OI. Vi i Danske Taxklubben (DGK) har försökt följa upp de här

händelserna så långt det varit möjligt. Vi har bland annat sökt kunskap och skrivit artiklar i medlemstidningen. Detta för att andra som upplevt liknande problem skulle höra av sig, så vi kunde gå vidare.

För ett par år sedan fick vi återigen en förfrågan och vi kontaktade då Danske Kennelklubbens (DKK) hälsokommitté. Vi bad om hjälp att ta reda på om det finns problem med OI i den nuvarande danska taxpopulationen och om ett visst DNA-test för OI kunde vara användbart.

DKKs hälsokommitté har ett givande samarbete med Köpenhamns universitets hälsosofakultet (KU Sund, tidigare Landbohøjskolen) där DKK har möjlighet att föreslå examensarbeten till KU Sund. Det är, eller kan



*Morten Refshøj. Foto Helle Friis Prochowsky.*





Från vänster Helle Friis Prochowsky, Camilla Vibeke Sichlau Bruun, Merete Fredholm och Morten Refshøj.  
Foto Gitte Muldkjær Jensen.

vara, en ren win-win-situation för båda parter. Bland annat finns möjligheten att vi i DGK får forskat om något som vi behöver få undersökt, medan forskarna får tillgång till vissa hundar att forska på och ibland också kan se att deras forskningsresultat kommer till direkt nytta.

KU Sund hittade en duktig veterinärstudent, Morten Refshøj, som ville ge sig i kast med OI. Docent Camilla Vibeke Sichlau Bruun och professor Merete Fredholm från KU Sunds genetikavdelning var handledare.

### Samarbete

I samband med ryggröntgenundersökningar och DNA-tester för CRD-PRA<sup>1</sup> har ett antal blodprover tagits från taxar och dessa prover kunde även användas till OI-projektet. För att kunna använda proverna måste ägarna ge tillstånd i förväg. Det annonserades därför i Gravhunden 6–2021 och på klubbens hemsida. Det var en viss tidspress, eftersom Morten Refshøj skulle börja sitt projekt den 1 februari 2022. Fast det var jul och nyår då mycket annat finns att göra, såg vi att det fanns ett stort intresse och en vilja att delta i ett forskningsprojektet som kan gynna våra hundars hälsa. De flesta anmälde sig via hemsidan, andra kontaktade vi själva och inte en enda av dem vi kontaktade sa nej.

Mycket snabbt hade vi tillräckligt många tillstånd på plats och Morten Refshøj kunde börja sin forskning i tid. Exakt vad och hur Morten har tagit sig an projektet finns att läsa i Gravhunden och i examensarbetet, som finns både på DKKs och DGKs hemsidor. Den 20 juni 2022 försvarade Morten Refshøj sitt arbete med den externa examinatorn Helle Friis Prochowsky, veterinär PhD och specialkonsult hos Danska Kennelklubben som opponent.

Gitte Muldkjær Jensen från DGKs hälsokommitté var närvarande när Morten Refshøj försvarade sitt examensarbete och hon pratade

strax därefter med de andra ledamöterna i hälsokommittén. Dagen efter, den 21 juni, informerades DGKs styrelse vid ett möte via Zoom. Styrelsen beslutade därefter att ansöka hos DKK om att OI-DNA-resultaten skulle registreras på DKKs Hundeweb, och att få OI-DNA-tester tillagda som en avelsrekommendation för strävårsvarianterna.

DKKs hälsokommitté skulle ha möte den 29 juni 2022 och accepterade att komplettera den redan utsända dagordningen med DGKs ansökan. Hälsokommittén behandlade ärendet och rekommenderade DKKs styrelse att bifalla DGKs ansökan, något som DKKs styrelse gjorde i juli 2022. Den nya avelsrekommendationen gäller från och med den 1 januari 2023 men redan under 2022 är det möjligt att köpa en rekvisition på DKKs Hundeweb och låta testa hundar.

### Färre riskkullar

När det gäller CRD-PRA – en sjukdom som orsakar blindhet men trots allt inte är smärtsam – har vi sett att uppfödare har varit fantastiskt duktiga på att använda det DNA-test som finns för sjukdomen. Inga eller mycket få ”riskkullar” förekommer nu (kullar där inte minst en av föräldrarna är testad fri). OI måste karakteriseras som en allvarlig sjukdom. Ett antal valpar dör före eller omedelbart efter födseln och de som lever lite längre drabbas av benfrakturer och andra mycket smärtsamma symtom innan de dör. Med DNA-testet kan vi mycket snart helt undvika dessa problem. Det är verkligen positivt.

Saker tar tid att förändra och att förbättra hälsan hos våra hundar tar ofta lång tid. Vi fick den första frågan från en uppfödare med sjuka valpar för ett par årtionden sen, så även i förhållande till OI har det tagit tid. Slutspurten har däremot varit turboladdad.

### Tack till många ...

*Det finns flera som vi i Danska Taxklubben är skyldiga ett stort tack för att vi är där vi är idag.*

#### Tack till

- > alla hundägare som gav tillstånd till att proverna från deras hundar fick användas
- > Morten Refshøj som valde att skriva sitt examensarbete om detta ämne och gav oss en solid grund för att besluta hur vi kan hantera OI framöver
- > Camilla Vibeke Sichlau Bruun och Merete Fredholm som handledare
- > DKK inklusive DKK:s hälsokommittén med ett särskilt tack till Helle Friis Prochowsky för kontaktförmedling, vägledning och mycket annat.
- > Ett särskilt tack också till alla ansvarsfulla uppfödare som har kontaktat oss och talat öppet om problemen de upplevt.

### Viktig att tänka på

- > Uppfödare behöver prata öppet om de problem de upplever i aveln. En uppfödare är sannolikt inte ensam om att ha problem och tillsammans med andra uppfödare, specialklubb, kennelklubb och forskningsinstitut kan många problem lösas.
- > Uppfödare, specialklubb och kennelklubb behöver fundera på om det finns problem i den aktuella populationen och om en eventuell undersökning eller ett test är relevant och lämpligt. Konkret kunskap är att föredra framför känslor och åsikter.
- > Specialklubben behöver en hälsokommitté som uppfödare kan kontakta och som samlar in ärenden och data, även under lång tid. En hälsokommitté kan förmedla kontakt mellan specialklubb, kennelklubb och forskningsinstitut, men också samla in och förmedla tillgänglig kunskap till uppfödare.
- > Kennelklubben behöver ha ett bra samarbete med relevanta forskningsinstitut. Det ökar också möjligheten att få forskat i ett visst ämne som kan vara till omedelbar och konkret nytta i aveln och för forskningsinstitutet.
- > Uppfödare och hundägare behöver backa upp och stödja forskningsprojekt.
- > Specialklubben behöver uppmuntra uppfödare att bidra med blodprover till en blodbank när det efterfrågas av forskare. En blodbank är till nytta i aveln i dag och många år framåt.
- > Specialklubben bör i samarbete med kennelklubben noga överväga för- och nackdelar med olika projekt och inte ta för givet att exempelvis DNA-tester är lösningen på allt.

### Fotnot

<sup>1</sup>CRD-PRA är en ärftlig ögonsjukdom.