

HÖFTLEDSDYSPLASI

– närmar sig forskarna gåtans lösning?

Mutationer på samma gen som orsakar artros hos människa – är det svaret på gåtan varför hundar drabbas av höftledsdysplasi? Både ja och nej, skulle man kunna säga. Maja Arendt och hennes forskarkollegor är en bit på väg och söker nu vidare efter fler ledtrådar.

RAS LABRADOR RETRIEVER FOTO MÅNS ENGELBREKTSSON

Tips!

Vill du lyssna till Maja Arendts föreläsning om forskningen på höftledsdysplasi? Du hittar föredraget på hundforskning.se Klicka på *Seminarium för hela hundlivet*, så lotsas du rätt. Föreläsningen ligger sist och börjar på tiden 7:39:33.

Höftledsdysplasi är en komplex sjukdom som inte bara beror på genetiska anlag. Det handlar också om miljö – exempelvis hundens vikt och livsstil, säger forskaren Maja Arendt.

För Maja var det faktiskt lite av en slump att hon började forska på genetiken kring just höftledsdysplasi, HD. Som veterinär och forskare, nu vid Köpenhamns universitet, arbetar hon annars främst som onkolog och forskare i cancergenetik hos hund. Men när hon för några år sedan hade en tjänst på Uppsala universitet och höll på med en sammanställning av genetiska data om juvertumörer, upptäckte hon något spännande.

– Jag lade märke till att det i Svenska Kennelklubbens databas fanns en stor mängd information om de hundar som vi redan hade genetiska data från om HD, färg och annat. Och jag tänkte: Det här måste man använda till något!

Tillsammans med en expertgrupp inom just hundforskningsökte och beviljades Maja medel från Agria och SKK Forskningsfond till en studie med namnet *Identifiering av genetiska riskfaktorer för höftdysplasi hos hund*. Den blev klar 2024, och resultatet har sedan presenterats bland annat på fondens seminarium i november förra året *Forskning för hela hundlivet* och genom en artikel i tidskriften Nature Scientific Reports.

Genetiken väger tungt

Under årens lopp har det forskats åtskilligt på HD hos hund, och att genetiken är en av de tyngsta bakgrundsfaktorerna står klart sedan länge. Samtidigt har obesvarade frågor kring den komplexa sjukdomen fortsatt att gäcka både hunduppfödare och forskare.

Problemen med höftledsdysplasi finns inom i stort sett alla raser, men främst hos de storväxta, som tysk schäferhund och labrador retriever. I den första delen av studien valde man därför att koncentrera sig på den sistnämnda.

– Vi hade redan gott om genetiska data från rasen i och med att vi har studerat labrador retriever i andra sammanhang. Vi kunde därför enkelt koppla ihop genetiska data från hundarna med den befintliga informationen gällande HD-status, vikt och annat som redan fanns hos Svenska Kennelklubben. På det sättet kunde vi göra en helt ny studie utan att behöva provta nya hundar eller göra nya undersökningar, säger Maja.

Hon berättar vidare att den genetiska datan var uppgifter som hade ingått i andra studier, där man hade tittat på genetiska riskfaktorer för livmoderinfektion (pyometra) och allergiska hudproblem (atopisk dermatit).

– Den kunde kopplas ihop med en ny fenotyp, det vill säga resultaten från HD-röntgen i SKKs databas, då vi också hade hundarnas registreringsnummer. Eftersom en del data kom från hundar som drabbats av livmoderinfektion, eller som var kontrollhundar från den studien, fanns det en stor övervikt av tikar i HD-studien.



De 209 labrador retriever som ingick i studiens första del var både av utställnings- och jakttyp.

FOTO ANNELIE KARLSSON
RAS LABRADOR RETRIEVER

Två typer av labrador

De 209 labrador retriever som ingick i studiens första del var både av utställnings- och jakttyp.

– Det vet vi eftersom vi såg att populationen delade sig i två. Man kan nämligen beräkna hur lika, eller olika, hundar är varandra baserat på genetiska data, och vi hittade två grupper som skilde sig åt. Dessa var alltså de jaktavlade och de labradorer som kanske fungerar mera som sällskaps- och utställningshundar.

De hundar som ingår i studien är slumpmässigt utvalda bland de individer som finns i hundbiobanken på Sveriges lantbruksuniversitet,

SLU, berättar Maja vidare.

– Ägarna har låtit sina hundar bidra till vår forskning inom genetik genom att de donerat genetiskt material, oftast blod, till hundbiobanken på SLU. Ur de proverna extraherar vi DNA från de vita blodkropparna, vilket funkar jättebra. Nu kan man även ta ut DNA från andra typer av material, som saliv och hårstrån, men oftast använder vi blod.

Genetisk skillnad

De individuella analyserna visade att det fanns en koppling mellan en region på kromosom 24, det vill säga: i just detta område hittade forskarna en genetisk skillnad mellan hundarna, som var kopplad till deras höftledsbedömningar.

Den största skillnaden fanns i en region som kodar för genen NDRG3. Detta är en gen

som är välkänd sedan tidigare, eftersom den också har ett förändrat uttryck hos människor som drabbats av artros.

– En hund som har svår höftledsdysplasi kommer med tiden att utveckla artros, eftersom höftleden belastas på ett felaktigt sätt. Därför är det intressant att den gen som vi har hittat en signal för i vår studie också har förknippats med artros hos människa, säger Maja

Samtidigt påpekar hon att det ändå inte är fullt så enkelt.

– Det är viktigt att förstå att när vi gör en genetisk studie på detta sätt så är det endast markörer för en region som vi hittar, alltså inte nödvändigtvis den specifika genvariant som orsakar den sjukdom som man undersöker.

Avelsindex viktigt bas

För att ta reda på vilka hundar som har, eller riskerar att få, problem med höfterna, röntgas de flesta unga labradorer. Bilderna bedöms efter en standardiserad skala, och de hundar som inte klarar kraven får enligt SKKs regler inte användas i avel. Röntgenbilderna sparas sedan av Svenska Kennelklubben, tillsammans med uppgifter om hundens kroppsvikt och ålder vid provtagning.

– Och det är tack vare att Svenska Kennelklubben under många år drivit ett aktivt avelsarbete som färre hundar har problem i dag än tidigare. När vi tittade på hundarnas avelsvärde (HD-index), ett tal som beräknas genom att väga in hundens egen



Maja Arendt. FOTO PRIVAT



En tidigare brittisk studie har kopplat brun färg hos labrador retriever med ökad risk för fetma. Majas studie pekar snarare på att det är typ av labrador som har ett samband med vikten.

FOTO DAVID DALTON
RAS LABRADOR RETRIEVER

och släktingars höftledsbedömning, såg vi ett samband med den genetiska markör som var bäst förknippad med HD, säger Maja och fortsätter:

– Hunden är antingen inte alls bärare av just denna variant eller så har den anlaget i enkel eller dubbel uppsättning. Det beror på om den ärvt anlaget från den ena eller båda föräldrarna. Med dubbla anlag såg vi att hundarnas HD-index var mycket sämre jämfört med de hundar som bara hade ett enkelt anlag – eller dem som inte bar på varianten alls.

Samtidigt är det inte alls säkert att en hund som bär den här genetiska varianten faktiskt utvecklar HD, fortsätter Maja att förklara:

– Vi ser ibland att en hund med perfekta höftleder ändå kan få avkommor som drabbas av HD. Det vill säga: hunden kan vara anlagsbärare utan att själv vara sjuk.

I framtiden hoppas forskarna på att kunna ta fram ett genetiskt test, som i kombination med höftledsröntgen kan visa vilka hundar som är i riskzonen eller inte.

– Men dit är det långt kvar, för det krävs mycket valideringsarbete innan man är säker på att ett test fungerar. Det finns dessutom fler DNA-markörer som har förknippats med HD i andra studier, så först måste vi få en bättre bild av hur det hela hänger ihop, konstaterar Maja.

Fler riskfaktorer

I Majas och kollegornas HD-studie gjordes också en hel del andra intressanta fynd gällande labrador retriever.

– Vi gjorde en separat analys av hundarna för att kolla om vi kunde hitta genetisk variation som förklarar skillnad i kroppsvikt mellan hundarna. I den delen av studien ingick endast tikar, eftersom vi bara hade fyra

hanhundar. Här hittade vi flera riskfaktorer, framför allt i kromosomerna 10 och 31.

Generna i de associerade områdena i dessa två kromosomer styr bland annat vikt, fettreglering och individens BMI. Det vet man genom forskning på humansidan. Man vet också att människor som drabbas av obesitas ofta har genetiska förändringar i dessa gener.

– Vi såg en tydlig ökning i vikt beroende på hur många riskvarianter hundarna hade. En labrador är kanske helt enkelt genetiskt programmerad till att vilja äta mer än den behöver – vilket i sin tur leder till att den lätt drar på sig övervikt, säger Maja.

En faktor som inte beräknats i studien är hur mycket skillnaden i vikt beror på fetma eller på att hundarna har olika storlekar.

– Vi vet att några labradorer har större kroppsbyggnad än andra utan att de egentligen är överviktiga. På så sätt finns det också en möjlighet att de varianter vi har hittat kan vara kopplade till storlek och inte bara fetma.

Typen spelar roll

I en brittisk studie har man tidigare sett en koppling mellan brun färg hos labrador retriever och ökad risk för fetma. Men de resultaten stämde inte helt överens med det som den här studien har visat.

– När vi tittade på våra data kunde vi också se en tendens till att de bruna hundarna var lite tyngre, men när vi tittar på gruppering av hundarna verkar färgen inte ha någon betydelse för vikten. I stället är det typen av labrador som spelar in, det vill säga om hundarna är jaktavlade eller ej. Vi såg nämligen att de jaktavlade inte vägde lika mycket som utställnings- och sällskapshundarna.

Hur pass då detta med den bruna färgen in i det hela?

– Som jag förstår det är det ovanligt att bruna labradorer är av jakttyp. I våra data var inga av de jaktavlade labradorerna bruna, och därför såg vi också en koppling mellan brun färg och högre vikt.

Fanns det då någon koppling mellan ökad vikt och HD i era data?

– Detta är en bra fråga, och det har andra studier tittat på. Vi hade dock inte tillräckligt med data för att göra denna koppling, men det skulle vara värdefullt att undersöka det i framtiden, säger Maja och fortsätter:

– Egentligen var det här endast ett bifynd i vår studie, men vi tycker ändå att det är väldigt intressant att man kan se en genetisk koppling till vikt och det i samma områden som förknippats med ökad vikt hos människor. Ju mer vi lär oss om genetik, desto enklare blir det i framtiden att förstå vad den betyder för vår hälsa, och det gäller för både hundar och människor.

Fortsättning följer

Just nu är Maja mitt uppe i en ny studie om HD som ska vara klar 2027. Också den är finansierad av Agria och SKK Forskningsfond och blir både en fortsättning och en fördjupning av den förra studien.

– Vi försöker gå igenom och systematisera all den forskning som gjorts inom området de senaste decennierna, för att få en överblick av vad som finns och har gjorts. Vi vill både kunna verifiera våra egna resultat och se vilka data från tidigare studier som är användbara än i dag. Vi kommer dessutom att testa nya analysmetoder, där man kan hitta även komplexa genetiska kopplingar.

Till sist vill Maja också skicka en hälsning till alla de som bidragit till forskningen kring höftledsdysplasi.

– Ja, jag vill tacka de hundägare som genom tiderna har lämnat prov till forskningen, liksom Agria och SKK Forskningsfond. Det är jätteintressant med genetisk forskning hos hundar, och jag hoppas verkligen att vi en dag kan få använda mera av genetiken, både i ett kliniskt syfte och i avelsarbetet. ●

FORSKARGRUPPEN

→ De forskare som arbetat tillsammans med Maja Arendt i studien Identifiering av genetiska riskfaktorer för höftdysplasi i hundar är Ida Nordang Kieler, Sofia Malm Persson, Ragnvi Hagman, Voichita D Marinescu, Åke Hedhammar, Erling Strandberg, Kerstin Lindblad Toh, Uppsala universitet, SKK och Sveriges lantbruksuniversitet i Uppsala.

Artikeln i tidskriften Nature Scientific Reports har rubriken: Genome wide association study in Swedish Labrador retrievers identifies genetic loci associated with hip dysplasia and body weight.



**Forskningsfond
Agria & SKK**