

DNA-baserte metoder i moderne avlsarbeid hos hund

Hjelpemiddel til bedre helse og atferd med kontroll av genetisk bredde



Norsk Vorstehundklubb, Olavsgård 7/2-20

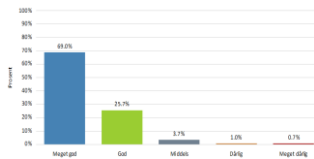
Professor Frode Lingaas
Faggruppe medisinsk genetikk,
Veterinærhøgskolen-NMBU

© - ikke for
kopiering

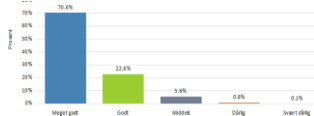
1

Helse- og atferdsundersøkelser viser at majoriteten av hundeeierne er godt fornøyd med hundens helse og atferd

Eiers oppfatning av hundens helse



Eiers oppfatning av hundens atferd



Men svært mange raser har noen anmerkninger som de gjerne skulle bedre

3

Take home.....!

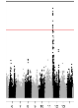
- Avlsmessig fremgang for en egenskap
 - er betinget av at den er **arvelig** og at det er **variasjon** mellom egenskaper
- Arvelighet kan styres av
 - Enkeltgener
 - Flere gener (og miljø)- komplekse
- Målet for registrering av en egenskap med tanke på avl er
 - **Sannsynliggjøre hva slags gener** (gode/dårlige) den har
 - Klarer vi ikke plukke ut hunder med best gener, får vi ingen avlsmessig fremgang

5

Dagens tekst

DNA-baserte metoder i moderne avlsarbeid

- **Hjelpemiddel til bedre helse og atferd med kontroll av genetisk bredde**
 - **Bedring betyr her «gjennom avlsarbeid»**
 - Forutsetninger for avlsmessig framgang
 - Arvelighet for egenskapen
 - At egenskapen er påvirket av hva slags gener hunden har
 - At hunder med gode **gener** (egenskaper) **får bedre avkom enn de andre**
 - Genetisk variasjon i en egenskap
 - Noen er genetisk bedre enn de andre
 - **Arvelighet for helse (og atferd og bruksegenskaper)**
 - Genetisk enkle sykdommer
 - Komplekse egenskaper
- **DNA-baserte metoder for identifisering av mutasjoner**
 - Sammenligning av alle områder på hundens kromosomer
 - Sekvensering=detalj kunnskap om hundens gener
- **Genetisk variasjon**
 - Beregning og nytteverdi



2

Komplekse egenskaper: Indeks

- HD et godt eksempel på en kompleks egenskap
- Indeks er et godt hjelpemiddel for å bedre framgangen for komplekse egenskaper
 - Selv om mange ikke er fornøyd med framgangen
- Gir økt sikkerhet for at den hunden vi tror er bedre enn de andre faktisk ER (genetisk) bedre enn de andre
- Er basert på informasjon fra hundens slektninger i tillegg til hundens egne data

4

DNA-baserte metoder som hjelpemiddel i seleksjon

- Moderne DNA-teknologi
 - Mer effektiv
 - Billigere enn «før»
 - Men fortsatt dyrt
 - Kan i **noen tilfeller** løse et problem raskt
 - Andre ganger mer komplisert
 - Avhengig av genetikken
 - Enkel
 - Kompleks
- Mål:
 - Finne «gener» og utvikle gentester
 - Gentester
 - Risikotester
 - **Gentester kan være veldig gode til å si noe om hva slags arvelige egenskaper en hund har.**

6

Vi må være mest mulig sikre på hundene som skal sammenlignes

- Sammenligning av DNA-prøver fra
 - **Syke hunder** – uansett alder
 - Sannsynligvis syke pga genetisk disposisjon
 - **Friske hunder**
 - Sannsynligvis genetisk friske / ikke disponerte
 - Sannsynlighet for genetisk FRISK øker med alderen !
 - Nyre, autoimmune sykdommer, kreft

7

Leter etter genetiske forskjeller

- Vi leter etter **gener som er forskjellige** mellom syke og friske
- To som har samme sykdom er ofte «genetisk like»
 - sammenligning gir ingen forskjeller
- Hunder kan bli syke til ulike alder
 - Hund 1: Syk ved 1 år
 - Hund 2: syk ved 5 år (samme sykdom)
 - (men den er «frisk» ved 1 år !)
- **Sammenligning av de to ved 1 års alder roter til alt (sammenligner da syk mot syk)!**
- **Vi vil derfor ha gamle friske- for at de skal ha rukket å bli syke**

9

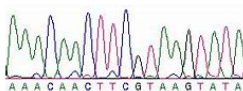
Ny teknologi

Første revolusjon i genetisk forskning; «genomet» hos hund ble kjent

- DNA-sekvensen hos hund kjent (2005)
- Sekvensering betyr nøyaktig kjennskap til alle byggesteinene i DNA-kjeden



- DNA-arvestoffet bygget opp av 4 baser
 - A, C, G, T



'GACCGAATATAAGCTGGTGGTGGTGGCGCCGGCGGTGTGGCAAGAGTGCCTGA'

11

Prøveantall

- Antall prøver som trengs varierer
 - Fra <10 til 100 til 200 til 1000
- Hva er en prøve?
 - **DNA-prøve** (blod/svaber/vev) fra hund med **sikker diagnose** (syk/frisk; redd/trygg; stand/ikke stand)

8

Genkartlegging, jakt på gener

To hovedmetoder i bruk i dag

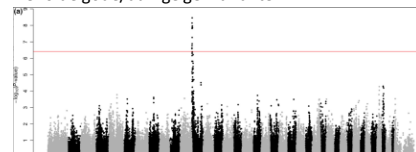
- «Grov»-skanning av alle kromosom-**regioner** (hele «genomet») med markører
 - Overkommelig pris
- Finkartlegging ved sekvensering
 - dyrt

10

Ny teknologi

Kunnskap om genomet hos HUND

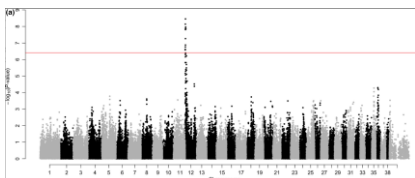
- Muliggjør analyser som angår alle hundens genområder/gener
- **Assosiasjonsanalyser** (sammenligning-sammenheng)
 - Fokus på genområder
 - «Genetiske markører» på kromosomene
 - Mange prøver
- Sammenheng mellom «genvariant» og egenskap
- Syke og friske sammenlignet i alle gener
- områder som viser systematiske forskjeller mellom gruppene kan inneholde gode/dårlige genvarianter



12

Oppsummert assosiasjonsanalyse

- Sammenligning av mange (ubeslektede) syke og friske hunder (med eller uten egenskap)
- Viser oss hvilket kromosom som har gener som har med sykdommen å gjøre
- Viser oss hvor på kromosomet viktige gener ligger



13

Andre revolusjon

Ny teknologi-billigere sekvensering

Kunnskap om genomet hos enkelthunder

- I dag:
 - få kjennskap til den nøyaktige oppbygningen av alle genene også hos **enkelthunder (DNA-sekvens)**.
- Det betyr at en må ha kjennskap til **rekkefølgen – sekvensen** – av byggesteinene i arvematerialet (DNA).
- De nye metodene gir **fantastiske muligheter** til å finne forandringer i flere gener som har sammenheng med viktige ytre egenskaper og helse/atferd
- Komplisert;
 - 2.500.000.000 byggesteiner/baser i genomet til en hund.

14

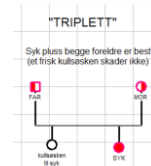
Hva trengs?

- DNA-prøver
 - Syke
 - Friske
- EDTA-blod
- Noen ganger spyttsvaber
- Døde hunder (vevs-prøver/biopsier)
 - Syke
 - Friske
 - (obduksjon kan være eneste mulighet til å bli 100% sikker på at hunden var frisk)

15

Prøver

- Færre prøver kan undersøkes pga pris
- **Familier / tripletter – kan være svært viktig/effektivt**
 - Syk+far+mor (+ frisk kulløsken)
- Referanse-materialer
 - Til sammenligning



16

Referansematerialer et ekstremt viktig verktøy

Hundesport 2017-4;

"Gi din rase et sett friske gener til jul"

Frode Lingaas, professor i medisinsk genetik, Veterinærhøgskolen (NMBU)

- Referansematerialer
 - DNA-sekvenser fra maaaaange hunder
 - må kjenne til hva hundene har – ikke har (sykdom, atferd, jakt)
- Materialet vil ha alle vanlige «uskyldige» mutasjoner
- **HVIS en hund HAR mutasjon(variant) OG er FRISK er den ikke involvert**

17

Oppsummering Sekvensering

- Gir totaloversikt over hver hunds gener og genvarianter
 - Koster fortsatt 10-15.000 per hund
- Finner veldig mange varianter/mutanter som er forskjellige mellom syke og friske
 - **Bare én** av disse mange er sykdomsvarianten
- Noen «tripletter» kan være svært verdifulle for enkelte sykdommer med enkel nedarving
- Referansematerialer er svært viktig
- Bør inneholde flest mulig raser
- Sekvensering av noen tripletter kan være viktig for alle raser
 - Får informasjon om aktuell egenskap
 - Kan brukes som referanse til andre

18

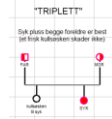
Måling(overvåkning) av genetisk variasjon med et sett av variable DNA-markører

- Kjennskap til genetisk variasjon i populasjoner
 - Innavlskoeffisienter av begrenset verdi?
- Undersøkelse av et sett av genetiske markører / gener
- **Metode**
 - Undersøkelse av et antall «markører» i rasen
 - Graden av variasjon i **hver hund** (heterozygositet)
- Gjenta etter 10? år for å se på utvikling i rasen

19

«Moderne avlsarbeid»

- Fortsette å **legge vekt på de viktige egenskapene dere er opptatt av basert på god rasekunnskap**
- Følge med på nye og gamle egenskaper som påvirker dyrevelferd
- Bruk av indeks kan gi raskere framgang for egenskaper som HD
- **Vurder strategisk langsiktig prøvetaking** av viktige prøver
 - Alle syke og eldre friske
 - **Syk** og begge foreldre kan være bra («triplett»)
 - Men en syk alene er også gull!
 - «Rolig og anonymt» - helt ufarlig
- Nye metoder med DNA-sekvensering gir mer effektive og billigere muligheter til å utvikle gentester
 - Få sekvensert noen hunder – vi har ingen Vorsteh!
 - Bruk gjerne noen syke
 - Potensiale for flere sykdomsgrupper
 - Enkle arvelige sykdommer
 - Komplekse sykdommer
- Regelmessig overvåkning av genetisk variasjon



20