

Människa och hund:

# Bästa vänner i genetiken

Hund och människa har ungefär samma gener, lever i samma miljö och får mestadels samma sjukdomar. Arvsmassan hos båda är nu kartlagd och verktyg har tagits fram för att **hitta gener som orsakar sjukdomar**. Med den kunskap vi har idag vet vi att likheterna mellan hund och människa kan tas tillvara och göra kartläggningen mycket effektivare. *Av: Mia Olsson och Kerstin Lindblad-Toh*

*Foto: Denny Lorentzen*

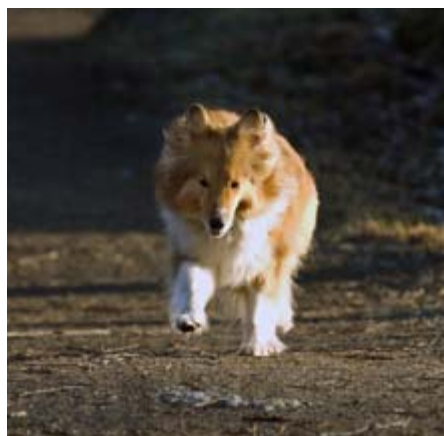
**H**os hund finner vi en helt unik genetisk struktur som lämpar sig utomordentligt väl för att hitta sjukdomsgener. När vi avlat fram hundraser har arvsmassan gjorts mer homogen och sjukdomsgener har anrikats i vissa raser. Detta i kombination med de verktyg vi de senaste åren utvecklat, hoppas vi ska leda till snabbare framsteg inom den medicinska forskningen för både människan och hennes bästa vän.

## Hunden lockar som sjukdomsmodell

Hundar har många fördelar när man vill kartlägga sjukdomsgener som också förekommer hos människor. Vi får samma sjukdomar, inklusive cancer av olika slag, diabetes, autoimmuna sjukdomar, hjärtsjukdomar och epilepsi m.fl. Hunden delar dessutom flera andra viktiga egenskaper med människan. Människor och hundar har i princip samma genuppsättning, ~20 000 gener hos människa och ~19 300 hos hund.

Det finns ingen annan art, förutom människan, som så ofta går till doktorn och får en väl definierad sjukdomsdiagnos och vård för sjukdomen. I Sverige är hundar mycket väl doku-

menterade av Svenska kennelklubben som också innehar register på stamtavlor långt bakåt i tiden. Detta är viktigt för våra studier då vi behöver information om vilket nedärvningsmönster en genetisk sjukdom har. De allra flesta hundar i Sverige är dessutom försäkrade vilket ger oss information om sjuk-



**Lika leka bäst.** Hund i sporrsträck till matte, som har nästan samma genuppsättning.

domsincidens hos olika raser. Slutligen lever hundar ofta under samma miljöbetingelser som vi, äter samma mat och får liknande motion. För sjukdomar där miljöfaktorer spelar roll är detta också viktigt.

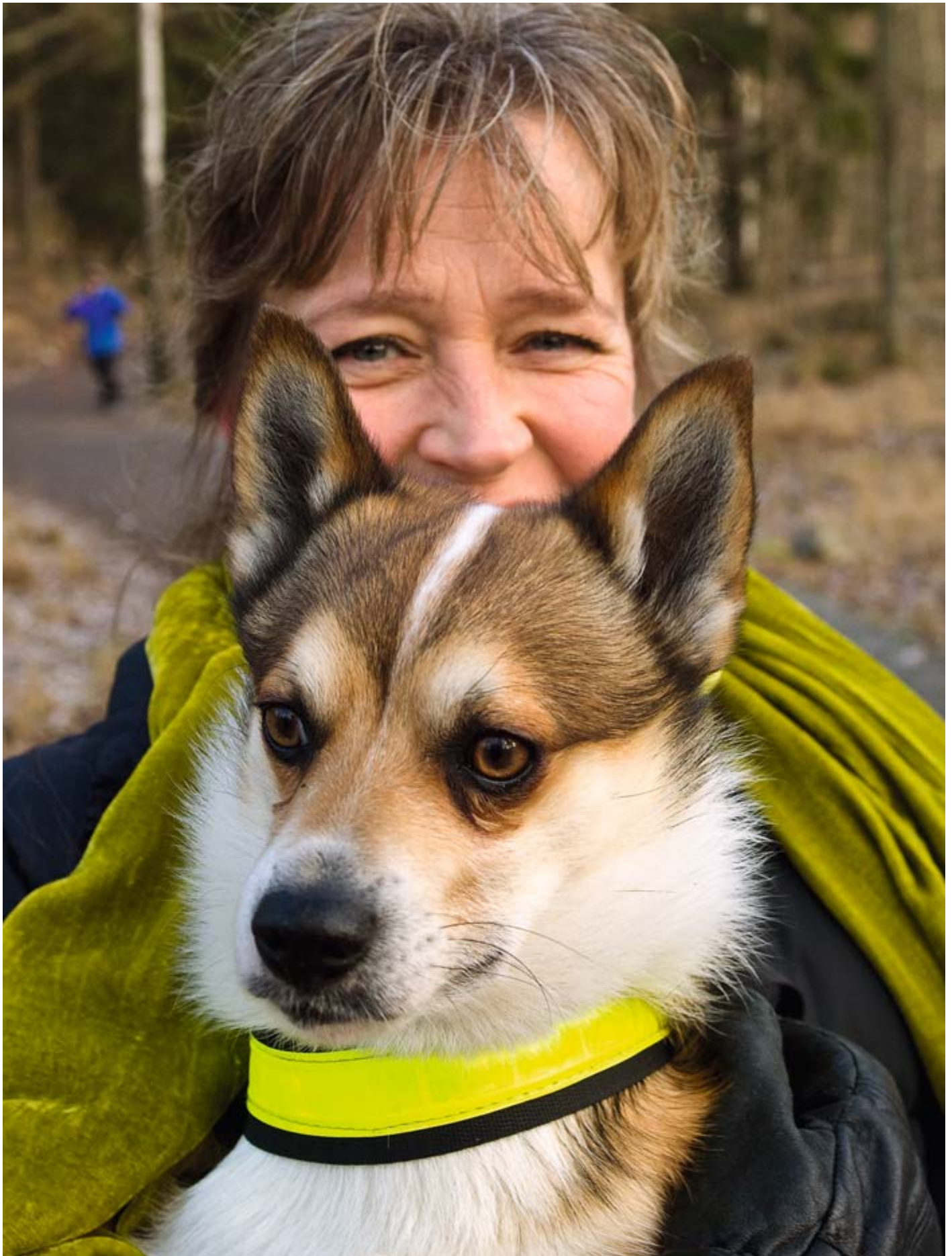
## Unik genetisk historia

Ur genetisk synvinkel är hundens historia helt unik. Den har format en struktur i arvsmassan som bidrar till att hundar passar utmärkt som modell för att finna gener som bidrar till vanliga egenskaper eller sjukdomar.

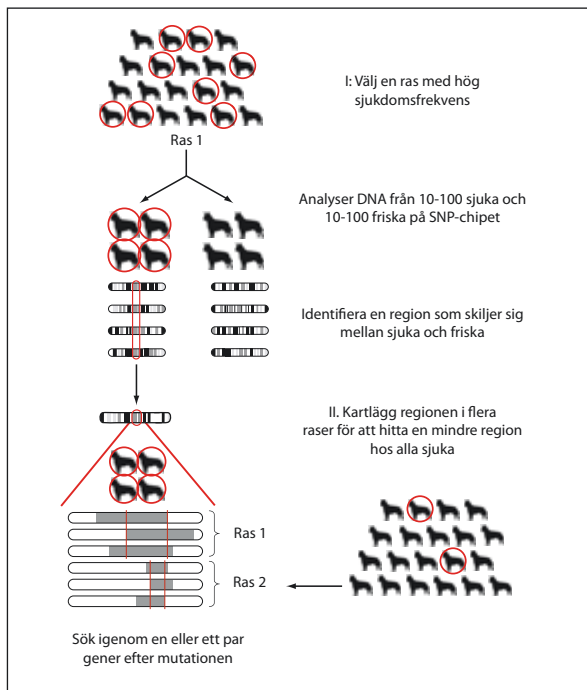
När hunden först domesticerades för ca 30 000 år sedan bildades en population med genetisk struktur som liknar vår egen. Strukturen karaktäriserades av mycket variation och korta regioner på kromosomen som nedärvs tillsammans. Hundpopulationen var då stor och inte definierad i distinkta raser som nu.

Den mångfald i utseende och beteende vi ser hos dagens cirka 400 hundraser har formats bara under de senaste 100-200 åren. Detta är en väldigt kort tid ur ett genetiskt och evolutionärt perspektiv och betyder, till skillnad från efter domesticeringen, att långa regioner på kromosomerna nedärvs tillsammans. När vi letar efter gener drar vi nytta av både de långa regionerna inom en ras och de korta regionerna som delas mellan raser.

Varje ras har grundats genom att ett fåtal individer selekterats efter åtråvärda egenskaper som t.ex. exteriör eller jaktinstinkt. Detta tillsammans med återkorsning till familjemedlemmar (inavel) har skapat likhet mellan individerna och bidragit till begränsad genetisk variation inom rasen. Totalt sett erbjuder hundar oss genetiker flera hundra isolat där ▶



**Bästa vänner.** Hundar har många fördelar när man vill kartlägga sjukdomsgener. Hund och människa har samma sjukdomar och ungefär samma genuppsättning, men att söka efter gener hos hund är avsevärt mycket enklare och billigare än att söka dem hos människa. På bilden finns Marie och Vidar, Norsk Lunnehund.



**2-stegsmetoden.** Figuren visar forskarnas 2-stegsmetod där de använder flera raser för att finna sjukdomsgener. Forskarna drar nytta av hundens unika genetiska struktur och det faktum att flera hundraser genom intensiv avel har anrikat samma sjukdomsgener inom flera raser.



**Den mångfald i utseende och beteende** vi ser hos dagens cirka 400 raser har förklarats. Här ses Shetland Sheepdog, Jack Russell, Lagotto, Border Collie och Norsk Lunnehund.

- individer inom samma ras är mycket lika varandra och där mycket i arvsmassan är nästan identiskt. Varje hundras har dessutom några få unika regioner i arvsmassan där just den rasens karaktärsdrag ligger. På samma sätt har sjukdomsanlag oavsiktligt anrikats, varför varje ras har sin eller sina speciella sjukdomar.

### Speciell ras, speciell sjukdom

Frekvensen av specifika sjukdomar varierar därför kraftigt mellan raser - något som visar på att de bär på en genetisk riskfaktor. Irändsk varghund löper 30 gånger så stor risk att drabbas av skelettcancer som finsk spets som i sin tur får diabetes 8 gånger oftare än andra raser. Detta liknar den typ av sjukdomsanrikning som kan ses hos människor på vissa isolerade öar, samt i Finland och hos Ashkenazy-judar. Det är dock ovanligt att riktigt komplexa sjukdomar som cancer och åldersdiabetes anrikats tillräckligt inom mänskliga populationer för att det ska bli lätt att hitta sjukdomsgener. Vi kan därför utnyttja att många av de vanligaste sjukdomarna hos människa finns lagrade hos en annan art som är genetiskt mindre komplicerad och enklare att studera än oss själva.

### Framgångsrik 2-stegsmetod

När vi kartlade hundens arvs massa på *Broad Institute i Cambridge (USA)*, insåg vi att hundens speciella historia borde göra den mycket

lämplig för att leta efter sjukdomsgener. Vi antog att man relativt enkelt skulle kunna leta igenom hela genomet inom en ras för att hitta det generella området för en gen och sedan leta i flera raser för att få veta exakt vilken genen är.

Vi tog därför fram en katalog ca ~2,5 miljoner markörer som finns inom och mellan olika hundraser. En markör är ett ställe i arvsmassan där man finner variation och en SNP (single nucleotide polymorphism) är en sorts markör där variationen består av att en bas är utbytt, t.ex. ett T har bytts ut mot ett C.

### Speciellt verktyg utvecklat

Med hjälp av denna "variationskarta" kunde vi utveckla ett speciellt verktyg för att snabbt och effektivt finna gener för olika egenskaper. Verktyget är ett set med ca 30 000 markörer (SNPar) jämt utspritt över hela arvsmassan och kallas ett SNP-chip. Genom att använda ett SNP-chip kan man effektivt söka igenom hela arvsmassan hos en individ utan att sekvensera hela arvsmassan igen.

### Enklare med hund än människa

Genom att jämföra sjuka och friska hundars genetiska profil försöker vi finna var i arvsmassan det finns en association mellan profilen och sjukdomen. Profilen får vi genom att rena fram DNA från blodprov som vi sedan analyserar med vårt SNP-chip. Detta kallas *genome-wide association mapping* och sker alltid

inom en ras, som väljs ut eftersom den verkar bära på en stark riskfaktor för den aktuella sjukdomen. Efter det här första steget associeras sjukdomen i hund ofta till en eller flera relativt definierade regioner (1 miljon baser), vilket kan jämföras med de 2 400 miljoner baser vi startade med. Den identifierade regionen förväntas innehålla den eller de gener i vars förändring vi hoppas finna orsaken till sjukdomen.

Likheten inom hundrasen gör det lättare att söka igenom arvsmassan för att hitta skillnader mellan sjuka och friska hundar. Den genetiska variation som vi finner hos människor, men inte hos hundar, fungerar som ett "bakgrundsbrus" där det är svårt att se tydliga mönster. Liknande studier på människor kräver femtio gånger så många markörer och avsevärt många fler individer i studien vilket är både tids- och arbetskrävande liksom dyrare.

När vi funnit intressanta regioner kopplade till en egenskap eller sjukdom inom en ras, utförs en detaljkartläggning av dessa områden på flera raser där sjukdomen förekommer i hög frekvens. Antagandet vi gör är då att om raserna delar sjukdomsbild och har förhöjd risk att drabbas av sjukdomen borde de även dela den genetiska förändringen som orsakar sjukdomen. När flera raser används i samma studie krymper man ner området betydligt och ser vilken del av regionen som raserna delar sinsemellan och som kan innehålla just



matats bara under de senaste 100-200 åren.

den genetiska riskfaktorn vi söker. Området som är kvar att undersöka är kort (hundratusen baser) och innehåller oftast bara en eller ett fåtal gener att studera. I den kortare regionen söker vi sedan efter just den gen och den förändringen som gör att hunden blir sjuk.

### Effektiva mediciner

En ökad förståelse för hur genetiska sjukdomar fungerar kommer på sikt förbättra vår egen och hundars sjukvård och hälsa på flera olika sätt. Med studier av hur genen fungerar och hur mutationen påverkar dess funktion och dess samspel med andra proteiner kan man förstå sjukdomsförloppet bättre. Vidare molekylärbio-logiska studier, när vi väl funnit sjukdomsgenen, kan ge oss vetskap om de olika fysiologiska processerna i kroppen som påverkas och ge möjlighet att utveckla effektiva mediciner.

När vi hittat en sjukdomsgen hos hund söker vi eller andra forskare igenom samma gen eller relaterade gener i mänskliga patienter med samma sjukdom. Eftersom vi delar så stora delar av vår genuppsättning är översättningen till människa oftast logisk. På detta vis kan vi hitta sjukdomsgener hos människa som kanske gömmer sig i bruset när man studerar den mer komplicerade sjukdomsanlagen hos människor.

### Gentest

Genom att utveckla gentest kan man dia-

## Autoinflammatorisk feber hos människa och hund: Samma gen orsak

**LÄNGE HAR MAN** försökt kartlägga vilka gener som orsakar något som man kallar "Medelhavsfeber" hos människor (Familial Mediterranean fever, FMF). Denna sjukdom är en autoinflammatorisk sjukdom som först upptäcktes i familjer som levde runt Medelhavet (därav namnet). Autoinflammatoriska och autoimmuna sjukdomar förväntas vara komplexa vilket innebär att flera gener ligger bakom sjukdomsutvecklingen i kombination med oftast okända miljöfaktorer. Personer som har sjukdomen drabbas av oförklarliga feberattacker i kombination med inflammerade leder, hudutslag, smärtor i bröst och buk m.m. Sjukdomen inträffar tidigt i livet och patienten är helt symptomfri mellan attackerna som oftast varar i 6-48 timmar.

### Hotar njure och lever

Sjukdomen i sig är inte livshotande, men efterföljderna kan vara katastrofala. Då kroppen reagerar mot främmande ämnen med feber bildas akutfas-proteiner som i en frisk person bryts ner naturligt i kroppen när försvarsreaktionen lagt sig. Om feberattacker kommer ofta hinner inte kroppen bryta ned alla dessa proteiner utan de lagras i kroppens organ, framförallt i njure och lever. Denna process kallas *amyloidos*. I värsta fall kan upplagringarna förstöra vävnaden och resultera i att organet slutar

fungera. Familjestudier av sjukdomen i människa har identifierat fyra gener som endast kunnat förklara ca 25 % av alla sjukdomsfall.

### Shar-pei-feber hos hund

En liknande sjukdom finns dokumenterad i en enda hundras, den kinesiska Shar-Pei hunden, och kallas då Shar-Pei-feber (Familial Shar-Pei fever, FSF). Sjuka hundar drabbas liksom människor av feber, inflammerade leder, hudutslag och svullen buk. Hunden får ofta sin första attack som valp och är symptomfri mellan attackerna. På samma sätt som hos människa är den största faran för hundar att njure och lever slås ut på grund av amyloidos.

### Samma sjukdom

Genom att studera sjuka och friska Shar-Pei hundar i våra associationsstudier har redan två regioner identifierats i hundens arvs massa. En gen inom en av våra regioner tillhör samma grupp som de gener som utpekats att delvis orsaka Medelhavsfeber hos människor. Detta tyder på att det rör sig om samma sjukdom i båda arterna. Vidare studier av dessa regioner kommer förhoppningsvis att inom en snar framtid räta ut några av frågetecknen rörande den här typen av autoinflammatoriska sjukdomar.

gnostisera en hund eller människa tidigare i livet med rätt sjukdom. Detta kan leda till en tidigare behandling eller t.o.m. möjlighet att förhindra sjukdom genom ändrad livsföring. I framtiden kommer dessutom förmodligen finnas möjligheter att välja behandlingsmetod eller läkemedel med hjälp av en individs genetiska profil. Det har redan nu framkommit data som säger att vissa mutationer behandlas väl med vissa läkemedel, men inte med andra. Olika förändringar i samma gen eller förändringar i olika gener kan orsaka samma sjukdomsmönster och det kan vara viktigt att särskilja dessa. Därför bör behandlingen med tiden kunna skraddarsys för individen.

### Metoden fungerar!

Vi har redan hittat flera gener som kodar för vissa egenskaper med hjälp av vår metod. Generna för vit färg i boxer och bullterriers och den karaktäristiska hårkammen, som är förknippad med ryggmärksbräck inom Thai och Rhodesian ridgeback har publicerats.

Dessutom ser preliminära data från skelett-cancer, blodkärlscancer och ett antal immunrelaterade sjukdomar lovande ut. Vidhäng-

ande artikel ovan visar ett exempel på en autoinflammatorisk sjukdom som vi arbetar med just nu. Nu hoppas vi kunna följa upp dessa studier så fort som möjligt. Vi hoppas också att allmänheten blir intresserade av vår forskning och vill hjälpa oss genom att skicka in blodprov från hundar med relevanta sjukdomar.

### FÖRFATTARE:

**Mia Olsson** är doktorand vid Uppsala Universitet och har som fokus att hitta gener för inflammatoriska sjukdomar hos hund.

**Kerstin Lindblad-Toh** är "Co-Director for the Genome Biology Program" vid Broad Institute of MIT och Harvard och gästprofessor i funktionell genomik vid Uppsala Universitet.

### TIPS PÅ VIDARE LÄSNING:

Lindblad-Toh et al. Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. (2005) *Nature*,

Karlsson et al. Genome-wide association mapping in dogs—a powerful approach for gene discovery. (2007) *Nature Genetics*,

Wade et al. The Dog Genome: Sequence, evolution and Haplotype Structure. In *The dog and its genome* (eds. Ostrander, E.A., Giger, U. & Lindblad-Toh, K.)