



SCIENCE AND
EDUCATION **FOR**
SUSTAINABLE
LIFE

Aktuell rasbunden genetisk forskning

Laura Bas Conn, Leg Veterinär, MSc

Gabriella Lindgren, PhD, Universitetslektor i molekylär husdjursgenetik, SLU; Gästprofessor, Institutionen för Biosystem, KU Leuven

Genetiska begrepp

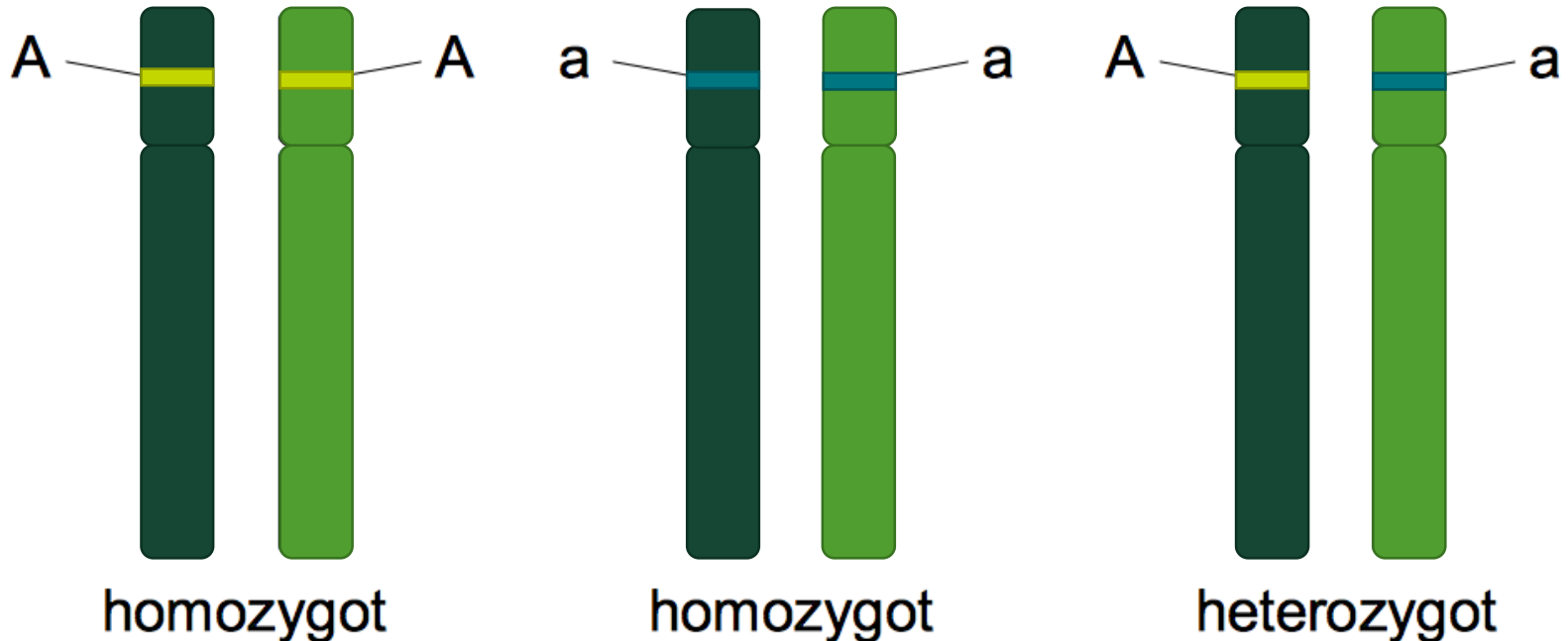
Gen

En gen är ett specifikt område på kromosomen

Genen kodar för ett protein.

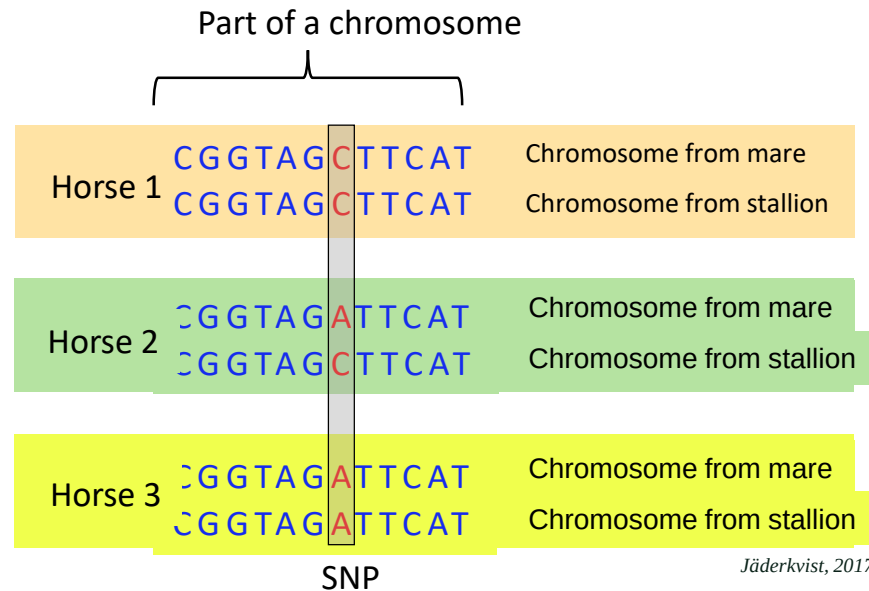
Allel

En gen kan ha olika varianter (alleler) som skiljer sig åt i DNA-sekvenser. De olika allelerna kan ge olika effekter.



Genetiska begrepp

- DNA: 4 olika baser: A, T, C, G → gensekvenser
 - Single nucleotide polymorphism (SNP): mutation av 1 bas



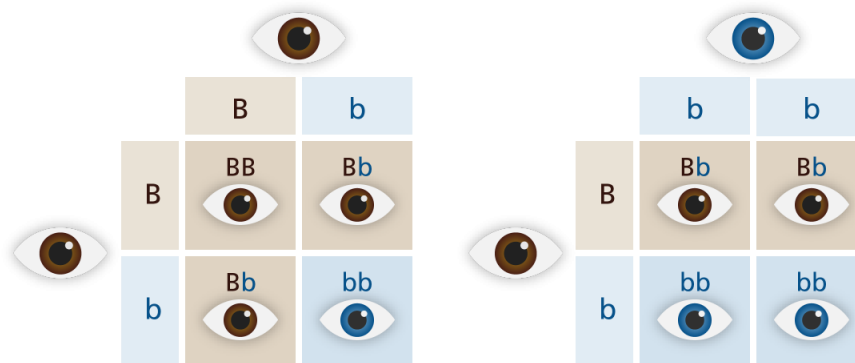
Genetiska begrepp

- **Autosomalt dominant nedärvning**

- Autosomalt = gen ej lokaliserad på könskromosom
- Dominant = 1 kopia av allel i 1 bärare räcker för att uppvisa effekt

- **Autosomalt recessiv nedärvning**

- Recessiv = båda kromosomerna i ett par måste ha två kopior av samma allel för att uppvisa effekt (2 bärare)



B - dominant brown eye allele
b - recessive blue eye allele

BB  brown eyes
Bb  brown eyes
bb  blue eyes

”Krumma föl”: Genetisk studie av en utvecklingsrubbning i extremitetsskelettet

Gabriella Lindgren, PhD, Universitetslektor i molekylär husdjursgenetik, SLU; Gästprofessor, Institutionen för Biosystem, KU Leuven.

Sofia Mikko, PhD, Forskare vid institutionen för husdjursgenetik (HGEN); husdjursgenetiska laboratoriet.

Carl-Johan Rubin, PhD, Institutionen för medicinsk biokemi och mikrobiologi, Uppsala Universitet.

Göran Dalin, DVM, PhD, Senior Adviser vid Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi (AFB); Avdelningen för anatomi och fysiologi.

Krumma föl

- Problem i Sverige i mitten av 90-talet när populationen ökade kraftigt på kort tid.
- Frekvensen anlagsbärare skattades till 18% (Thyreen, 1994).
- Låg prevalens, men troligen många okända anlagsbärare i populationen.



Foto: Lisa Andersson

Fenotyp

- Affekterade föl är små med normal tillväxt av huvud, hals och kropp.
- Benens tillväxt och morfologi är påverkad i varierande grad.
- Affekterade individer har längre fibula och/eller ulna och felvinklade ben.
- Felvinklingen är progressiv och leder till stört rörelsemönster och hälta.
- Ofta behöver de avlivas vid ca 6 månaders ålder.

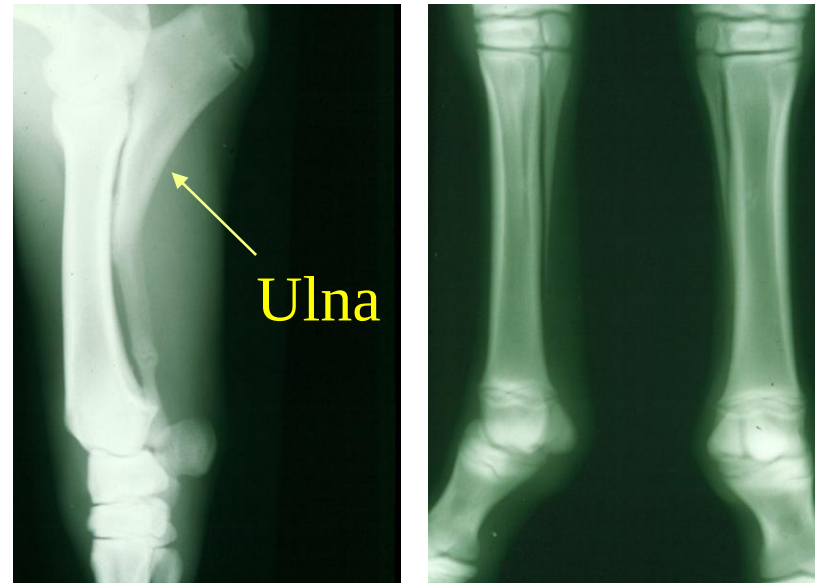


Foto: Göran Dalin

Affekterat föl



En dag gammal



Två månader

Tibia & fibula



Affekterade hästar



Affekterade hästar



- Normala framben?
- Korta bakben

Atavism

- Defekten kan vara ett exempel på atavism
- Återskapandet av en funktion eller kroppsdel
- Genetisk information har ej gått förlorad under evolutionen
- Andra exempel är: tänder hos fåglar, ben hos delfiner & valar, svans hos människa



Provinsamling

- Svenska hästar:
 - 6 affekterade (krumma)
 - 18 anlagsbärare
 - 24 friska kontrolldjur
- Amerikanska hästar:
 - 8 affekterade (krumma)
 - 5 anlagsbärare
 - 13 friska kontrolldjur

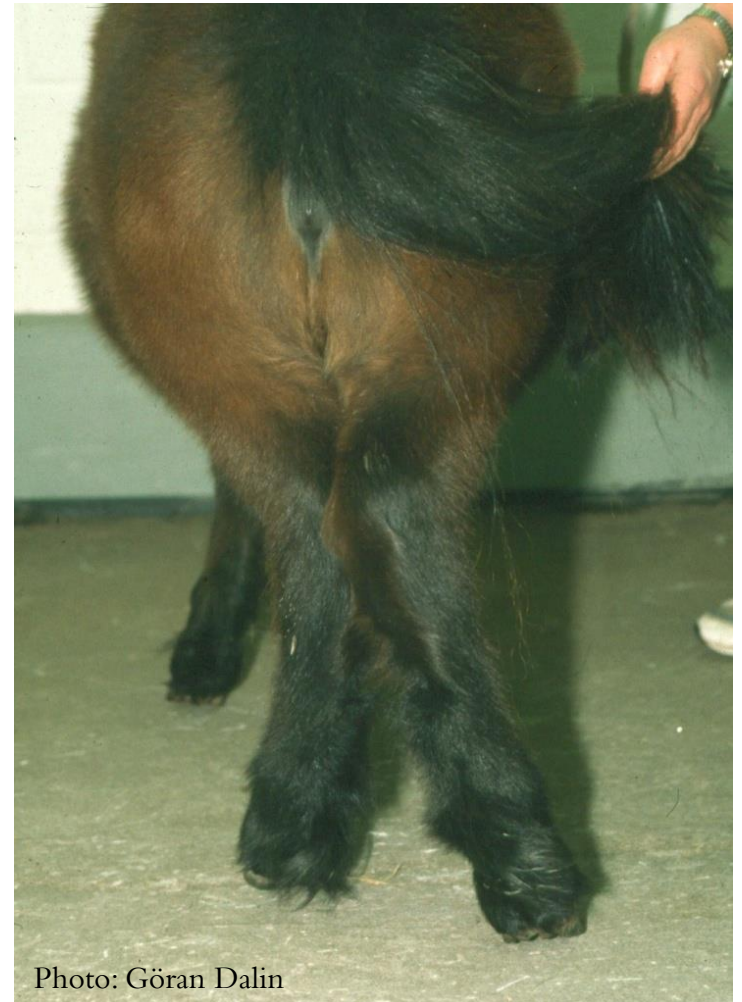


Photo: Göran Dalin

Genetiska analyser

- **Illumina 50k SNP-Chip (2010)**

- 75,000 SNP på ett chip
- Påvisar genetiska skillnader mellan individer med olika egenskaper
- Svenska och amerikanska hästar (71 prover)
- Inga signifikanta associationer

- **Helgenomsekvensering:**

- Bara de svenska hästarna:

- 6 krumma fall
 - 22 kontrolldjuren
 - 4 kandidatregioner hittades! → mutationer i SHOX genen



Resultat: autosomal recessiv nedärving

 	E	e
E	 EE	 Ee
e	 Ee	 ee

Dominant
allel

Recessiv
allel

Resultat

- **Genetiska tester kan nu utföras för att undvika avel med anlagsbärare**



**Ni kan skicka prov till Husdjurgenetiska laboratoriet
vid SLU (Skeletal Atavism-Krumtest)**

Ögonsjukdomen MCOA och koppling till silverfärgade hästar

Maria Rosengren, Leg Vet, MSc, Doktorand vid Institutionen för husdjursgenetik (HGEN), SLU

Gabriella Lindgren, PhD, Universitetslektor i molekylär husdjursgenetik, SLU; Gästprofessor, Institutionen för Biosystem, KU Leuven

Sofia Mikko, PhD, Forskare vid institutionen för husdjursgenetik (HGEN); husdjursgenetiska laboratoriet

Lisa S Andersson, PhD, Capilet Genetics

Björn Ekesten, Professor vid Institutionen för kliniska vetenskaper (KV); Smådjurskirurgi

Multiple Congenital Ocular Anomalies (MCOA)

- Medfödd ögonsjukdom
- Beskrevs först hos Rocky Mountain hästar (Ramsey *et al.* 1999)
- Kopplad till silverfärgen
- En och samma mutation (förändring) i genen *PMEL* (premelanosomprotein) orsakar både silver och MCOA (Brunberg *et al.* 2006 & Andersson *et al.* 2013)
- Mutationen består av ett byte från C till T



Silver nedärvs dominant

Vildtyp



Svart

Silvermutant



Svartsilver



Brun



Brunsilver

- Hästar med dubbla anlag (homozygota-TT) är ofta ljusare
- Påverkarexempelvis inte färgen på fuxar eller isabell
- Svårt att se ifall en häst har ett eller två anlag



Kliniska symptom MCOA

- **Cyst-fenotypen:**

- Ett silveranlag (heterozygot) (CT)
- Mildare symptom
- Cystor (små vätskefyllda blåsor)

- **MCOA-fenotypen:**

- Dubbla silveranlag (homozygot) (TT)
- Flera ögonmissbildningar
- Miotiska (små) pupiller, underutvecklad regnbågshinna och näthinna, katarakt (grå starr), cornea globosa (kulögdhet) och cystor

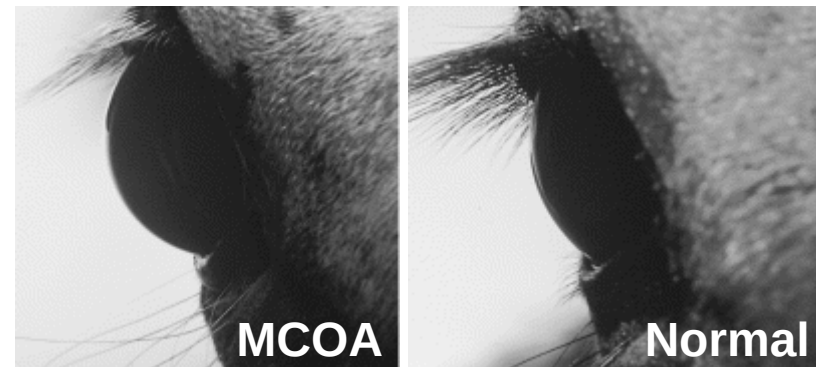
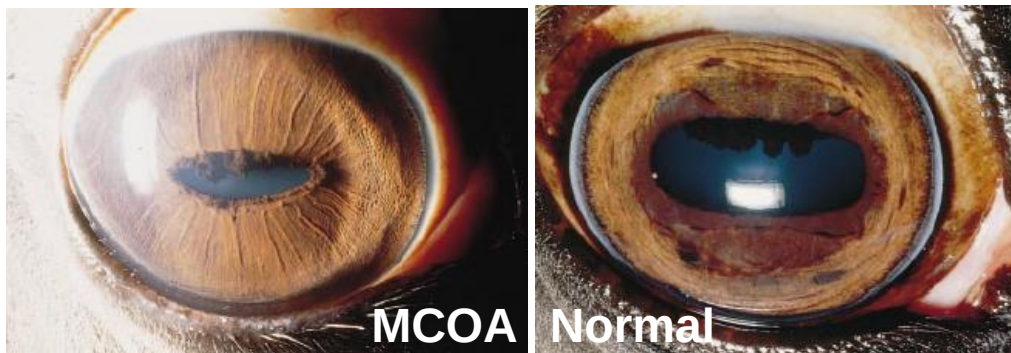
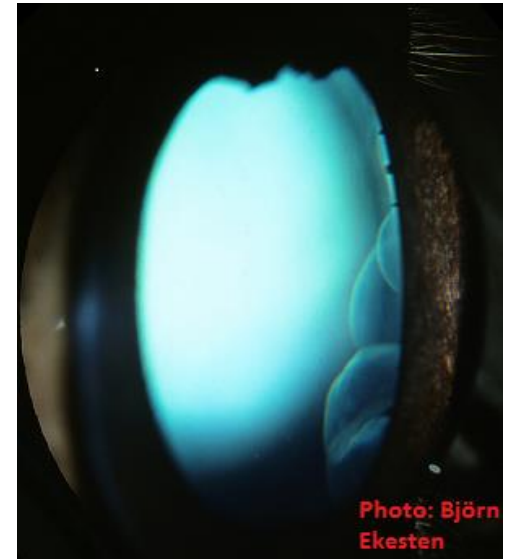


Photo: Susan Ewart

Finns i alla hästraser - där Silver finns

- Har inte varit lika uppenbart i andra hästpopulationer → Silver endast förekommer i en låg frekvens
- När ett anlag är ovanligt i en population kommer de flesta individer att bära på en enda kopia
- Ju vanligare ett anlag blir, ju oftare förekommer det.

Rocky Mountain Horse Kentucky Mountain Horse Mountain Pleasure Horse Morgan Horse	American miniature Belgian Draft Shetland Pony Icelandic horse
--	---



Bakgrund på studie

- Hästar som har dubbla silveranlag (homozygota) har en försämrad syn, vissa är helt blinda

(Ramsey *et al.* 1999; Andersson *et al.*, 2011; Komaromy *et al.*, 2011; Ségard *et al.*, 2013)

- Djupare främre ögonkammare hos hästar med silveranlag (Ségard *et al.* 2013)
- Studie för att få mera information om hur synen påverkas hos hästar med ett silveranlag jämfört med vildtypen (CC).

Metoder

- 152 islandshästar: 76 CC (vildtyp), 71 CT och 5 TT (dubbelt silveranlag)
- Skiaskopi: en metod som mäter ögats brytningsförmåga
- Cystor och andra symptom noterades också
- Alla hästar i studien genotypades (testades genetiskt) för silvermutationen
- Analyser för att koppla sjukdomens allvarlighet med genotyper



Resultat

- Signifikant interaktion mellan ålder och genotyp
- Hästarna med ett silveranlag som var äldre än 16 år var närsynta jämfört med hästar utan silveranlag
- Ingen skillnad i ögats brytningsförmåga hos hästarna som var yngre än 16 år
- Ingen av kontrollhästarna var närsynta och inte heller de som var mer än 16 år
- Hästarna med dubbla silveranlag var närsynta oavsett ålder och de hade allvarligare kliniska symptom

Slutsats

- Hästägare bör vara observanta på att deras silverfärgade häst kan ha en ökad risk att bli närsynt när den blir äldre.
- För att kontrollera detta kan ögats brytningsförmåga undersökas av veterinär med ögonkompetens
- Viktigt att komma ihåg att silveranlaget är kopplat till ögonsjukdomen MCOA



Avlingsanvisningar

- Endast avla fram silverfärgade hästar med ett anlag av mutationen
- CTx CT korsas: $\longrightarrow$ 25% TT (Silver + MCOA-fenotypen)
 - $\searrow$ 50% CT (Silver + cyst-fenotypen)
 - $\searrow$ 25% CC (ej silver, friska, icke-anlagsbärare)
- Para inte två hästar som båda bär på silveranlaget
- CC x CT: $\longrightarrow$ 50% CT (silver + cyst-fenotypen)
 - $\searrow$ 50% CC (ej silver, friska, icke-anlagsbärare)
- Fux sto med silverfärg i stamtavlan X hingst med ett anlag $\rightarrow$ testa först

**Ni kan skicka prov till Husdjurgenetiska laboratoriet
vid SLU för att testa för silveranlaget (MCOA)**

Hårtillväxtsprojekt

Ursprunget till en växande man hos den
domesticerade hästen: en innovativ modell
för att kartlägga gener som reglerar
hårtillväxt

Maria Rosengren, Leg Vet, MsC, Doktorand vid Institutionen för husdjursgenetik (HGEN), SLU

Gabriella Lindgren, PhD, Universitetslektor i molekylär husdjursgenetik, SLU; Gästprofessor, Institutionen för Biosystem, KU Leuven

Susanne Eriksson, PhD, Forskare FLK vid Institutionen för husdjursgenetik (HGEN)

Juan José Negro Balsameda, PhD, Spanish National Research Council | CSIC · Department of Evolutionary Ecology (EBD)

Bakgrund

- Vildlevande hästar (Equus ferus) och andra besläktade arter av familjen Equidae har en kort, upprättstående man
- Raser som Islandshästen och Tinkerhästen kan ha lång man och pannlugg



Przewalski Häst



Zebra



Islandshäst



Tinker Häst

Bakgrund

- **Hypotes:** Hästmanens ursprung är resultatet av människors konstgjorda val av hårväxtmutanter under domesticering
- **Syfte:** Att identifiera den/de mutationer som reglerar hårtillväxt och hårets morfologi



Hårproblem hos människor och andra arter

Ursprunget för mantillväxt hos hästar

De identifierade mutationerna kommer att jämföras med forntida DNA-varianter

Different types of forelocks in Icelandic horses



1. Short and frizzy



2. Intermediate length



3. Long (down to the muzzle)

Short frizzy forelock and mane



Gelding
Length forelock: 220 mm
Length mane: 290 mm

Long type of forelock and mane



Stallion
Length forelock: 609 mm
Length mane: 1020 mm

Kartläggning av gener

- **Raser med kort pannlugg och man:**
 - Appaloosa
 - Akhal-Teke
 - Engelsk fullblod
 - Svenska halvblod
- **Raser med lång pannlugg och man:**
 - Frieserhästar
 - Tinkerhästar
 - Andalusier (PRE)
 - Nordsvensk brukshäst
- **Raser med stor variation:**
 - Islandshästar
 - Shetlandsponnyer

Akhal-Teke



Tack så mycket!

Kontaktuppgifter

Huvud ansvarig: Gabriella Lindgren
gabriella.lindgren@slu.se, +4618671918, +46703280392

Hårprojekt: Maria Rosengren
maria.rosengren@slu.se, +4618672611

Husdjursgenetiska laboratoriet, SLU: hgenlab@slu.se,
+4618-67 28 04

Laura Bas Conn, lbconn@hotmail.com