



Degenerativ myelopati - DM



Uppfödarmöte 15 oktober 2015



Sjukdomen

- DM är en sjukdom hos vuxna hundar där förändringar i ryggmärgen leder till förlamning och död. DM liknar ALS hos människa.
- DM identifierades för över 30 år sedan som en störning i ryggraden hos äldre hundar (8-14 år), som först ansågs bara förekomma hos schäfer (schäfervinglighet).
- Nu är det konstaterat att DM förekommer hos många raser, bl.a. hovawart.
- Symptomen på DM kommer smygande. Svajiga bakbensrörelser följs av allt sämre motorik. Baktassarna kan släpa så att klorna slits på ovansidan. Nedbrytningen av nerverna till bakre kroppsdelarna ökar.



Diagnos

- En säker diagnos kan bara ställas efter analys av ett ryggmärgsprov taget på den döda hunden.
- Kostsamt, emotionellt svårt, var hitta djursjukhus/veterinär som gör obduktionen.
- Osäker diagnos vid bedömning av symptom. Åldrande hundar visar likartade symptom vid andra sjukdomstillstånd.
- Att nå så säker diagnos som möjligt är viktigt. DM ger t.ex. ingen smärta till skillnad från andra sjukdomar. En så korrekt diagnos som möjligt är viktigt för att kunna sätta in åtgärder mot andra sjukdomstillstånd. Mot DM finns i dag inga behandlingar.



DNA-analys SOD1

- 2009 upptäcktes en mutation av SOD1 som ger en risk för DM. Gick att identifiera med DNA-analys.

	Normal	Bärare	Affekterad
Normal	Alla normala	½ normal ½ bärare	Alla bärare
Bärare	½ normala ½ bärare	¼ normala ½ bärare ¼ affekterade	½ bärare ½ affekterade
Affekterad	Alla bärare	½ bärare ½ affekterade	Alla affekterade

- Alla hundar som hade mutationen blev inte sjuka. Därför började forskarna leta efter ytterligare gener som eventuellt modifierade sjukdomsriskerna



Validering av DNA-analysen

- Två steg – 1) Testet som sådant 2) För varje ras



Canine Degenerative Myelopathy DM Test Code 355

For Breeds*: American Eskimo Dog, Bernese Mountain Dog, Borzoi, Boxer, Cardigan Welsh Corgi, Chesapeake Bay Retriever, German Shepherd dog, Golden Retriever, Great Pyrenees, Kerry Blue Terrier, Pembroke Welsh Corgi, Poodle (all varieties), Pug, Rhodesian Ridgeback, Shetland Sheepdog, Soft Coated Wheaten Terrier, Wire Fox Terrier**

*These are breeds for which there is evidence of a strong correlation between the *SOD1* mutation and clinical symptoms of Degenerative Myelopathy (DM). Upon request from the owner, OptiGen will perform the DM test for any breed NOT listed here.

**Two different mutations in the *SOD1* gene can cause Degenerative Myelopathy in Bernese Mountain Dogs (BMD). A test for the second mutation, called DM-BMD, is expected to be available at OptiGen for BMDs in the near future.



SP110

- Forskning presenterad 16 maj 2016. Forskare identifierade en gen som påverkar risken att utveckla DM för rasen Welsh Corgi Pembroke
- **Variants within the SP110 nuclear body protein modify risk of canine degenerative myelopathy**
- Canine degenerative myelopathy (DM) is a naturally occurring neurodegenerative disease with similarities to some forms of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Most dogs that develop DM are homozygous for a common superoxide dismutase 1 gene (*SOD1*) mutation. However, not all dogs homozygous for this mutation develop disease. We performed a genome-wide association analysis in the Pembroke Welsh Corgi (PWC) breed comparing DM-affected and -unaffected dogs homozygous for the *SOD1* mutation. The analysis revealed a modifier locus on canine chromosome 25. A haplotype within the SP110 nuclear body protein (*SP110*) was present in 40% of affected compared with 4% of unaffected dogs ($P = 1.5 \times 10^{-5}$), and was associated with increased probability of developing DM ($P = 4.8 \times 10^{-6}$) and earlier onset of disease ($P = 1.7 \times 10^{-5}$). SP110 is a nuclear body protein involved in the regulation of gene transcription. Our findings suggest that variations in SP110-mediated gene transcription may underlie, at least in part, the variability in risk for developing DM among PWCs that are homozygous for the disease-related *SOD1* mutation. Further studies are warranted to clarify the effect of this modifier across dog breeds.



SP110 fortsatt forskning

- Universitetet i Bologna
- Italienska Hovawartklubben har kontakter med forskarna.
- *Recently Ivansson et al. have reported the discovery in Pembroke Welsh Corgi dogs of a modifier locus in canine chromosome 25 which modifies the risk of the onset of degenerative Myelopathy caused by the mutation in SOD1 gene in chromosome 31 . In particular there is a particular combination of markers (aplotype) in a particular locus of the Chromosome 25 which has been associated to an increased risk to develop Dm in PWC. Other few breeds have been investigated and the aplotype found. Interestingly, since this locus is located on a chromosome different from SOD1, it is possible for breeders to make selection for those aplotypes which somehow confer resistance to the development of DM, independently from the SOD1 genotype. In other words, in those breeds where the disease-causing allele is very prevalent (as in Hovawarts) it could be conveniently evaluated to used markers assisted selection for increasing the prevalence of the resistance aplotypes provided that the disease-causing allele cannot be deleted from the breed. The researchers in Italy with whom we collaborate have carried out a pilot survey aimed at confirming the presence of the polymorphisms in the described canine genome positions (roughly indicative of the presence of the reported aplotypes) also in Hovawarts. We are evaluating to design a comprehensive study to confirm the presence of those aplotypes and to investigate their eventually role in modulating the risk of DM in Hovawarts*



IHF-länderna

- I protokollet från IHF-motet antecknades att IHF inte rekommenderar medlemsländerna att ha breeding-test.
(Vi har ingen officiellt validerat test, befintligt test är inte säkert enligt exempel från medlemsländerna, vi vet inte hur sjukdomen ärvs.)
- Mötet uttalade att det inte skall finnas något krav på test vid gränsöverskridande avel.
- En diskussionsgrupp inom IHF mellan forskare i Bologna, Tyskland och några representerande IHF.



SKK

- **SKK/AKs generella hållning är att avråda från DNA-tester för sjukdomar och defekter där nedärvningen är oklar. Tester för sjukdomar som påverkas av många gener bör endast tillämpas i de fall där det genom god vetenskaplig dokumentation kan fastställas att den/de aktuella mutationen/mutationerna medför en betydande och definierad risk för en sjukdom, och under förutsättning att åkomsten är av klinisk betydelse i rasen.**
- Enligt avelsparagrafen i Jordbruksverkets föreskrifter och allmänna råd om hållande av hund och katt från 2008 (Saknr L102, kap 1, 24 §) får djur inte användas i avel om *"de är eller med stor sannolikhet är bärare av enkelt recessivt anlag för sjukdom såvida inte parning sker med individ som är konstaterat fri från motsvarande anlag"*.
- *Ur SKKs Grundregler 2:5:
"Det åligger varje medlem i SKK-organisationen:*

att inte använda hund i avel som vid DNA-test visat sig vara bärare av dubbla anlag för allvarlig sjukdom med recessiv nedärvning. Hund som visat sig vara bärare av enkelt anlag för allvarlig sjukdom med recessiv nedärvning får användas i avel, men endast i kombination med genetiskt/hereditärt friförklarad hund och under förutsättning att detta inte står i strid med gällande hälsoprogram."



- **SKK Play – film om DNA-tester**