



Genetiska defekter hos nöt kreatur



Av
Emelie Wickström

Engelsk titel: Genetic defects in cattle
Handledare: Hossein Jorjani
Inst. för husdjursgenetik
Examinator: Mia Holmberg

Husdjursvetenskap – Examensarbete 15hp
Litteraturstudie
SLU, Uppsala 2008

Abstract

Genetic defects are caused by mutations in major genes where the gene's protein product has a large impact on the physiology of the animal. The synthesis of the protein can be altered by a change in the nucleotide sequence, which can lead to malformation and in many cases death. One of the main reasons of increase in many genetic defects is the use of few bulls in breeding programmes, causing a reduction of the genetic variation. Genetic defects cause suffering for the animal and influences the production by, for example, increased costs due to miscarriages, lost milk production and expenditure for medical treatment. Bovine Leukocyte Adhesion Deficiency (BLAD) and Complex Vertebral Malformation (CVM) are two genetic defects that were widespread before the causative mutation was discovered. DNA tests and improved registration of the genetic defects has decreased the number of affected calves. To eliminate a genetic defect all carriers of the defect mutation should be excluded from breeding, however, often it is enough to analyze the breeding bulls to avoid defect calves. Communication between researchers, breeding associations, breeders and other interested parties is very important in order to avoid problems caused by genetic defects. An increased knowledge will lead to the discovery of more cases and an increased possibility to prevent dissemination of the harmful mutations.

Sammanfattning

En genetisk defekt orsakas av en mutation i en gen med stor effekt på djurets fysiologi. En förändring i nukleotidsekvensen kan påverka proteinsyntesen och en brist av proteinet kan medföra stora problem som missbildningar och i många fall död. En stor orsak till den ökade frekvensen av många genetiska defekter är användningen av få avelsdjur vilket minskar den genetiska variationen. Förutom att defekterna orsakar lidande för djuren påverkas ekonomin genom aborterade kalvar, förlorad mjölkproduktion och utgifter för medicinsk behandling. Bovine Leukocyte Adhesion Deficiency (BLAD) och Complex Vertebral Malformation (CVM) är två av de genetiska defekter där den orsakande mutationen har identifierats. Båda defekterna var brett utspridda till en början men m h a DNA tester och registrering av de genetiska defekterna är det betydligt färre kalvar som drabbas idag. För att eliminera en genetisk defekt ska alla bärare av mutationen tas ur avel men i många fall räcker det med att testa avelstjurarna för att kontrollera den genetiska defekten och undvika defekta kalvar. En öppen kommunikation mellan forskare, avelsföretag, uppfödare och andra intressenter är mycket viktig för att undvika problem som orsakas av genetiska defekter. Med en ökad kunskap uppmärksammas fler fall och möjligheterna blir större att förhindra en fortsatt spridning av den skadliga mutationen.

Introduktion

Genetiska defekter finns hos alla djurslag. Defekterna innebär ofta svåra problem för den drabbade individen och i djurproduktionen kan det, förutom att skapa ett ökat lidande för djuret, få ekonomiska konsekvenser. Många av defekterna selekteras bort genom naturligt urval eller genom ett effektivt avelsarbete men en del genetiska defekter är svåra att bli av med. Det finns misstankar om att vissa genetiska defekter har kopplingar till produktionsegenskaper och då man avlar för högre avkastning kan det vara svårt att bli av med problemen (Hoeschele & Meinert, 1990). Det kan även finnas en ökad risk för negativa effekter av inavel om populationsstorleken minskar kraftigt då drabbade djur och även de som bär på den defekta genen, selekteras bort. Vissa genetiska defekter hos nötkreatur vet man mycket om dels för att de påminner om defekter som förekommer hos andra arter, eller för att de har haft stor påverkan på produktionen. Många defekter finns det dock inte så mycket fakta kring och genom förbättrade genetiska tester och bättre registrering av de drabbade djuren uppmärksammas, tidigare okända, mutationer.

För att få bukt med problemen kring genetiska defekter bör kunskap i ämnet spridas. Syftet med den här litteraturstudien är att skriva en sammanfattning där det förklaras vad en genetisk defekt innebär, vad den kan få för följder och vad som kan göras för att motverka dess oönskade effekter.

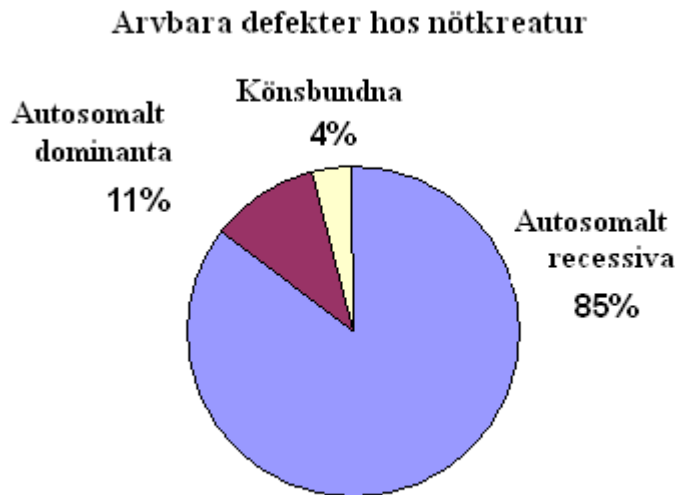
Vad är en genetisk defekt?

Under flera årtusenden har människor använt sig av djur i många syften och en del av dessa har genom selektion blivit till de lantbruksdjur vi har idag (Andersson, 2001). Selektion har ökat både mjölkavkastning och slaktvikt hos våra nötkreatur men har också bidragit till att frekvensen ökat av ett stort antal mutationer. En ändring som sker i slutet av nukleotidsekvensen påverkar oftast inte bildandet av proteinet då aminosyran förblir densamma eller byts ut till en aminosyra med liknande funktion. Om mutationen däremot påverkar bildandet av proteinet finns det risk för att dess verkliga funktion drabbas och mutationen bör betraktas som en genetisk defekt.

'Missense' och 'frameshift' mutationer är ändringar i nukleotidsekvensen som kan betyda stora förändringar för djurets fysiologi. Vid en icke bevarande 'missense' mutation bildas en ny aminosyra då en nukleotid byts ut i kodonet. Den nya aminosyran kan vara så olik den gamla i funktionen att proteinsyntesen påverkas. En 'frameshift' mutation tillför eller tar bort en nukleotid vilket gör att hela sekvensen efter mutationen blir helt annorlunda mot vad den var innan. Denna förändring innebär oftast att proteinet inte bildas alls.

De flesta genetiska defekter som registreras hos nötkreatur nedärvs som recessiva snarare än dominant egenskaper (Thompson *et al.*, 2006; se figur 1). Detta beror troligen på att djur med dominant mutationer, där defekten blir märkbar även hos den heterozygota bäraren, tas ur avel och problemet försvinner nästan lika fort som det uppstod. En recessiv defekt kan däremot spridas i en stor del av populationen innan den uttrycks då heterozygota bärare utåt sett verkar helt normala (Healy, 1996). På liknande vis brukar det vara autosomala mutationer man har problem med i produktionen då könsbundna mutationer lättare detekteras och tas ur avel. Det är en sannolikhet på 25 % att få en kalv med den genetiska defekten, då både tjur och ko är bärare och det innebär att många bärare aldrig får någon defekt avkomma. Detta gör att recessiva defekter försvinner väldigt långsamt ur populationen då de flesta kopior av den mutanta allelen finns hos fenotypiskt opåverkade bärare (Thompson *et al.*, 2006).

Många av de autosomala recessiva genetiska defekterna som bl a Bovine Leukocyte Adhesion Deficiency (BLAD) och Complex Vertebral Malformation (CVM), har uppkommit genom matadoravel, då samma tjur användes över stora delar av populationen under en lång tidsperiod. Det man inte visste då var att tjuren som tycktes ha bra gener för mjölkproduktion även bar på en defekt allel. I vissa fall har den heterozygota bäraren en selektiv fördel framför den homozygota bäraren av de normala allelerna (Thompson *et al.*, 2006). Detta kan bero på



Figur 1. Fördelningen av arvbara genetiska defekter hos nötkreatur (efter Huston, 1993).

pleitropi eller att det förekommer kopplingar mellan gener som påverkar den önskade egenskapen. Selektion på den egenskapen kommer då att öka fitnessen för den heterozygota bäraren vilket gynnar den genetiska defekten. Det gäller då att uppfödaren har kännedom om den genetiska defekten och undviker avel med heterozygota bärare. Det finns även heterozygoter med selektiv nackdel men de försvinner relativt snabbt då dess fitness är sämre än de homozygota utan mutationen.

Genetiska defekter finns hos alla raser och enligt Huston (1993), har 200 recessiva defekter registrerats hos nötkreatur. Många av defekterna är rasspecifika vilket inte är så konstigt då raser utvecklats isolerade från varandra (Healy, 1996). Enligt McKusik (1990) har människor ca 1000 registrerade recessiva defekter vilket är betydligt fler än hos nötkreatur. En stor orsak till skillnaden är att genetiska defekter hos nötkreatur selekteras bort medan defekter behandlas hos människor. Användandet av ett fåtal individer i avel och därav en minskad genetisk variation, kan vara en annan orsak till färre genetiska defekter hos nötkreatur (Healy, 1996). Även om det kan tyckas bättre med färre defekter är det större risk att mutationen finns i stor utbredning då den upptäcks och det kan vara svårt att bli av med den utan att minska populationsstorleken kraftigt. De två omtalade defekterna BLAD och CVM, fanns i en stor del av Holstein populationen när de upptäcktes men med hjälp av DNA-test bland tjurarna har frekvensen av mutationerna minskat och därmed antalet defekta kalvar.

Med anledning av att båda defekterna är välkända inom nötkreaturs avel, kommer här ytterligare information om BLAD och CVM.

Bovine Leukocyte Adhesion Deficiency

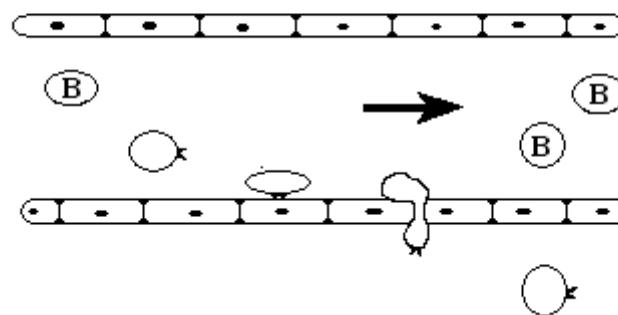
Defekten BLAD är en letal autosomal recessiv genetisk defekt som uppmärksammades första gången i Japan 1987 då flera besläktade Holsteinkalvar visade liknande symptom med återkommande infektioner (Takahasi *et al.*, 1987). Man fann att kalvarna hade en ökad halt neutrofila granulocyter i blodet och därför benämns defekten även som Granulocytopeni syndrom. Neutrofila granulocyter hör till gruppen vita blodkroppar som utgör en viktig del av kroppens immunförsvar då de bekämpar bakterie infektioner.

Alla fall av BLAD, både bärare och de djur som varit homozygota för defekten har kunnat spåras till samma amerikanske Holstein-Friesiantjur; Osborndale-Ivanhoe (Kehrli *et al.*, 1992). Den store avelsmatadoren föddes 1952 och användes i stor utsträckning under 50- och 60-talet då han gav avkommor med hög mjölkavkastning. Enligt Czarnik *et al.* var frekvensen av BLAD bärare, bland polska Holstein-Friesian, 0,8 % mellan åren 2004 och 2006.

Vad som orsakar BLAD

Orsaken till BLAD är en punktmutation, där adenin blir till guanin, vid position 383 på CD18 genen (Nagahata, 2004). Mutationen som kallas D128G byter ut asparginsyra till glycin vid aminosyra 128 i CD11/CD18 proteinets β -enhet CD18. CD11/CD18 är ett protein som finns vid ytan på de neutrofila granulocyterna och som hör till gruppen β_2 -integriner (Hynes, 1987). Integriner är cellyte receptorer som bl a har en stor roll vid adhesionen mellan celler. Om den vita blodkroppintegrinen, CD11/CD18, inte fungerar som den ska blir det ingen bindning mellan neutrofilen och fästmolekylen på kapillärets endotel (Nagahata, 2004, se figur 2). Vidhäftningen är nödvändig för att transportera ut neutrofilerna från blodet till vävnaden.

Transport av neutrofiler från blodet till vävnaden



Figur 2. Vidhäftningen mellan neutrofil och epitel möjliggör transport från blodet ut till vävnaden. Defekten BLAD (B) gör att neutrofilerna inte fäster vid epitelet vilket leder till en ökad halt neutrofiler i blodet (av Emelie Wickström).

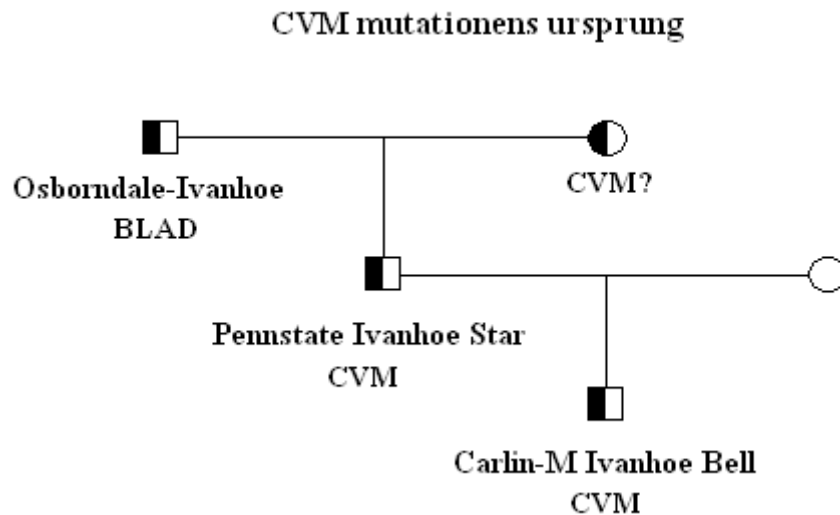
Det drabbade djuret

BLAD karakteriseras av en brist på CD11/CD18 på de neutrofila granulocyterna och därav en kraftigt försämrad vidhäftningsförmåga vilket medför att neutrofilerna blir kvar i blodomloppet (Nagahata, 2004). Då neutrofilerna inte kommer ut i vävnaden för att bekämpa infektioner får djuret en ökad känslighet för patogener. Det dåliga immunförsvaret leder till sår i munhåla, lunginflammation och skador på digestionskanalens slemhinna. Den minskade resistensen hos det drabbade djuret leder till försenad sårhäkning och återkommande infektioner. Då antibiotika inte ger någon varaktig förbättring och kalven ständigt är sjuk försämras den allmänna kroppskonditionen. Tillväxten för en homozygot för defekten är hälften av normal och kalven dör oftast inom ett år på grund av allmän infektion.

Complex Vertebral Malformation

Den recessiva autosomala genetiska defekten CVM uppmärksammades 1999 i en dansk Holsteinpopulation och kort därefter rapporterades det även om CVM fall från Nederländerna, USA, Storbritannien och Japan (Elshabrawy Ghanem *et al.*, 2007).

Defektens ursprung har spårats till Holsteintjuren, Carlin-M Ivanhoe Bell, f 1974 som användes under två decennier över hela världen. Liksom BLAD bäraren Osborndale-Ivanhoe hade Carlin-M Ivanhoe Bell en genotyp som gynnade avkommornas mjölkavkastning (Thomsen *et al.*, 2006). Anledningen till det kan vara att Carlin-M Ivanhoe Bell var ättling till Osborndale-Ivanhoe. Det har dock visat sig att CVM mutationen inte härstammar från hans farfar utan från hans far; Pennstate Ivanhoe Star. Den genetiska defekten har alltså uppkommit där eller på den maternella sidan till Pennstate Ivanhoe Star, se figur 3. Enligt Berglund *et al.* (2004) var frekvensen av CVM bärare 23 %, år 2004, i den svenska Holstein populationen.



Figur 3. CVM mutationen har spårats till Carlin-M Ivanhoe Bell. Om mutationen uppstod hos Pennstate Ivanhoe Star eller hans mor är fortfarande oklart (efter Thomsen *et al.*, 2006).

Vad som orsakar CVM

CVM orsakas av en punktmutation i genen SLC35A3 som gör att tymin blir till guanin i position 559 (Bendixen *et al.*, 2002). Gener av gruppen SLC35 bildar enzymer som står för transporten av nukleotid-socker från cytosolen till endoplasmatiskt reticulum och Golgi apparaten (Ishida *et al.*, 2005). I organellerna bildas glykoprotein, glykolipider och kolhydratpolymerer av nukleotid-sockret genom enzymet glykosyltransferas (Thomsen *et al.*, 2006). SLC35A3 har identifierats som genen som står för Golgi-transporten av UDP-N-acetylglukosamin men man vet fortfarande inte mycket om funktionerna bakom missbildningarna som uppkommer med mutationen.

Det drabbade djuret

Kännetecken för en kalv som är homozygot för den defekta genen är missbildad ryggrad som karaktäriseras av skolios, fel formade ryggkotor och ankylos (ledstyvhet) (Agerholm *et al.*, 2001, Agerholm *et al.*, 2004, se figur 4). Ett annat kännetecken är lägre vikt än vad som är normalt. De flesta kalvar med CVM dör i livmodern eller blir för tidigt födda. Det finns dock kalvar som föds levande men de brukar avlivas av djurskydds skäl. Enligt en studie av Nielsen *et al.* (2002) aborterar 29 % av korna innan dräktighetsdag 100. Detta ökar till 49 % inom 150 dagar och 77 % inom 260 dagar. Hur som helst verkar inte brist på SLC35A3 vara något större problem då heterozygota bärare saknar de symptom som en homozygot bärare av den defekta genen uppvisar (Thomsen *et al.*, 2006).

Hur påverkar genetiska defekter produktionen?

Genetiska defekter påverkar produktionen negativt genom ekonomiska förluster. En letal genetisk defekt som t ex CVM kan leda till aborterat foster eller dödfödd kalv. En utebliven kalv innebär utgifter för befruktning och dräktighet samt nya kostnader vid omlöp (Agerholm, 2007). Rekrytering av nya djur kan bli nödvändig om man identifierat en genetisk defekt hos avkomman då det uppenbarligen finns bärare i besättningen. Det är troligt att det finns många defekter som påverkar fostret men det är oftast svårt och kostsamt att undersöka (Thompson *et al.* 2006). Även om orsaken bakom defekten inte bekräftats så är omlöpningar ogynnsamt på grund av förlorad mjölkproduktion och de kor som är svåra att få dräktiga slås ut och ersätts av nya.

En genetisk defekt som inte är dödlig eller en mutation som påverkar heterozygotens fenotyp ger ofta en individ som inte fungerar optimalt i produktionen (Agerholm, 2007). Vissa defekter som skelettmissbildningar, neurologiska störningar och hudsjukdomar känns snabbt igen medan defekter som uttrycks i inre organ kan vara svåra att upptäcka. Förutom ett ökat lidande orsakar defekten en ökad kostnad för lantbrukaren som försöker få sina djur friska samtidigt som det innebär förluster för produktionen.



Figur 4. Missbildning av ryggradens thorakaldel, *thoracic vertebrae*, hos en dansk Holstein kalv med den genetiska defekten CVM (omtryckt, med tillstånd genom J.S Agerholm, från J. Vet. Diagn. Invest. 2001, 13, 283-289 med tillstånd från American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians).

Som nämnts tidigare var matadoraveln troligtvis en stor orsak till spridning av många av de genetiska defekterna. Få tjurar gav en snabbt förbättrad produktion och samtidigt som den genetiska variationen minskade, ökade risken för recessiva mutationers spridning (Thomsen *et al.*, 2006). Hoeschele *et al.* (1990) drog slutsatsen, i en studie av den genetiska defekten 'Weaver syndrome', att 'Weaver' locuset antingen var identiskt med ett stort produktionslocus eller kopplat till ett kromosomsegment som påverkade produktionen. Om en genetisk defekt påverkar en produktionsegenskap positivt innebär det en försämring av den egenskapen då man selekterar bort individer med mutationen. Detta kan dock vara nödvändigt och mest ekonomiskt för att inte riskera en större utbredning av den genetiska defekten.

För att eliminera en genetisk defekt behöver man identifiera och selektera bort alla bärare av mutationen. Detta kan dock innebära en ökad risk för inavel speciellt om frekvensen av mutationen är hög samtidigt som populationen och den genetiska variationen är liten (Sonesson *et al.*, 2003). Även om selektionen slår ut den genetiska defekten är risken stor att

en minskad genetisk variation ökar risken för spridning av andra genetiska defekter (Thompson *et al.*, 2006). För att undvika inavel kan en tjurbärare användas i avel. Avkommorna efter tjuren genotypas och de som inte är bärare kan användas i avel. Denna metod är dyrare men minskar förlusten av den genetiska variationen.

En stor skillnad från human genetik är att många defekter inte registreras (Andersson, 2001). Djur med sjukdomar eller missbildningar tas bort av djurskydds- och produktionsskäl och det gör det svårare att spåra problemets orsak och ursprung. Eftersom det är kostsamt och oetiskt att avla på djur med genetiska defekter pågår forskning endast då det finns tillgång på djur med den defekta genen (Agerholm, 2007). Ofta är dessa djur få och finns inte tillgängliga under någon längre tid. Många frågor finns då kvar men ur avelssynpunkt ses bristen av drabbade djur som ett problem som är löst.

Vad görs för att motverka genetiska defekter?

Nya defekter

Vid misstanke om en ny genetisk defekt är en viktig del att fastställa nedärvningssättet (Agerholm, 2007). Vid en bra registrering av besläktade djur kan det ganska snabbt avgöras om defekten är dominant eller recessiv, autosomal eller könsbunden. En autosomal recessiv genetisk defekt känns igen genom drabbade djur av båda könen där föräldrarna verkar fenotypiskt normala. Att identifiera den orskande genen och mutationen bakom defekten är däremot svårare. Det finns defekter som delar morfologi med kända nedärvda defekter hos andra arter eller raser. Att dra slutsatser från resultat av t ex människa eller mus bör däremot göras med stor försiktighet då en gemensam morfologi inte nödvändigtvis innebär samma genetiska ursprung.

För att fastställa genotypen för en specifik defekt där man inte vet så mycket om följderna för djuret, har avelsexperiment använts (Healy, 1996). Att föda upp homozygoter för vidare studier innebär dock höga kostnader då det kräver ett stort antal heterozygota djur. Att avla med homozygota skulle vara mer effektivt då alla avkommor drabbas men det fungerar endast vid icke letala defekter eller då det finns behandling för defekten (Agerholm, 2007).

För att identifiera den defekta allelen behövs DNA från flera individer med defekten (Andersson, 2001). Genotyperna jämförs sedan och med hjälp av genetiska markörer kan små kromosomregioner med samma ursprung spåras. Vidare kan man jämföra likheter och olikheter mellan de drabbade och de friska djurens genotyper för att komma närmare den orskande mutationen.

Kända defekter

Förekomsten av en recessiv genetisk defekt minskas genom att begränsa eller ta bort djur ur avel med minst en defekt allel (Thompson *et al.*, 2006). Det mest ekonomiska är att ta bort alla bärare av det könet med minst antal individer, vilket oftast är hanar. Om målet är att utplåna den mutanta genen måste man selektera bland båda könen.

För att identifiera heterozygota individer finns det olika metoder. En klassisk metod är att man utvärderar avkomman (Agerholm, 2007). Denna metod baseras på uppfödarens och veterinärens förmåga att känna igen defekter och kan ge mycket information då man kan studera flera defekter samtidigt. En stor nackdel är dock att tjurens genotyp först kan fastställas efter flera års avkommestudier. En snabbare metod för att skilja mellan

homozygoter och heterozygoter är genom mätningar av t ex enzymaktiviten i blodet. Det finns dock naturliga skillnader mellan individers enzymaktivitet som kan försvåra tolkningen av resultaten. Det mest säkra sättet för att identifiera bärare är att genotypa djur. Om den orsakande mutationen är känd kan heterozygoter genotypas med hjälp av polymeras kedje reaktion (PCR). En analys i t ex agarosgel med färgning av etidiumbromid ger olika långa baspar-fragment som skiljer sig mellan heterozygoter, vildtyp-homozygoter och homozygoter för den defekta allelen. DNA-tester har använts mest för att undvika problem med stort utbredda genetiska defekter som t ex CVM (Berglund *et al.*, 2004). Idag testas alla Holsteintjurur i Sverige för CVM och bärare används inte i avel vilket har minskat antalet heterozygota bärare drastiskt.

I Danmark använder man fyra olika märkningar av tjurarna vid registreringen av arvbara defekter som beror på härstamning eller test resultat (Agerholm, 2007). En tjur som registreras som "icke-bärare" har genotypats eller avkommebedömts, oftast efter fader-dotterparning. "Bärare" bekräftas med genotypning men också vid minst två defekta avkommor medan en tjur med endast en defekt avkomma får benämningen "troligtvis bärare". Djur som är besläktade med en bekräftad bärare inom tre generationer är "möjligen bärare". Denna benämning används ofta innan individen genotypats.

I Sverige har man ett liknande märkningssystem som i Danmark och defekterna rapporteras till ett speciellt register i kokontrollen (Larsson, personligt meddelande, 2008). Registreringen av genetiska defekter bygger främst på att lantbrukaren rapporterar misstänkta fall men det kan även ske av veterinär och husdjurstekniker. Efter rapportering får lantbrukaren ett frågeformulär som kan ge vidare information om vilken typ av defekt det rör sig om.

I den svenska djurskyddsmyndighetens föreskrifter om avelsarbete (DFS) kan man i de allmänna bestämmelserna läsa att defekter som medför lidande för avkomman eller påverkar det naturliga beteendet inte får användas i avel. Först efter ett frikännande test får avelsdjur som misstänks kunna bära på en genetisk defekt användas i avel.

Ett internationellt samarbete är viktigt och "International Bull Evaluation Service" (Interbull), som är en del av den internationella kommittéen för djur registrering (ICAR), arbetar för en internationell genetisk utvärdering av nötkreatur (Jorjani, personligt meddelande, 2008). Under hösten 2007 fick Interbull förslaget om att utöka härstammingsinformationen med bl a förekomst av genetiska defekter. Defekter som kan komma att registreras är BLAD, DUMPS, Bulldog, Mulefoot, CVM, Weaver syndrom och Arachnomelie, men listan kommer säkerligen utökas med tiden då nya defekter upptäckts.

Diskussion

Frågor om nötkreaturs nedärvda defekter kommer alltid att finnas då det ständigt uppkommer nya mutationer (Agerholm, 2007). Det finns många problem vid identifieringen av en genetisk defekt bl a tillgången av drabbade djur för undersökning. Att bilda en grupp av djur med den defekta genen är som tidigare nämnts dyrt och oetiskt men samtidigt ett effektivt sätt att få kunskap om defekten. Området behöver mer forskning och det är viktigt att information om defektens förekomst och dess följder förs fram (Andersson, 2001). För att öka kunskapen sparar man intressant genetiskt material men det finns många brister. DNA från drabbade djur förloras ofta inom några år och för att kunna studera genetiska defekter i större utsträckning bör det ske en förbättring vid bevarandet av det genetiska materialet (Agerholm, 2007). Om DNA kan sparas blir forskningen inte lika tidsbegränsad.

Vid registrering av djur kan det ibland bli fel, vilket kan innebära att individer klassas som bärare av en defekt gen fast de är homozygota för vildtypen och vice versa (Healy, 1996). Det har hänt att djur som registrerats som normala, då deras föräldrar fastställts som normala, har fått defekta avkommor. Anledningen kan vara att det skett något fel vid DNA-testet eller så har det blivit fel i registreringen av härstamning. En inkorrekt registrering av insemineringsdata kan skapa stora problem vid utredning av nedärvningsväg och ursprung till en genetisk defekt. Förutom den mänskliga faktorn finns det även andra orsaker till att saker kan gå snett vid DNA-test. Hårrotter är ideala vid analys då det är osannolikt att de kontaminerats av främmande DNA, som däremot har förekommit i blod (Helay, 1996).

Molekylärgenetiken står för en stor del av kunskapen bakom genetiska defekter. Antalet kartlagda gener hos lantbruksdjur är fortfarande litet i jämförelse med mus och människa (Andersson, 2001). Att fastställa nötkreaturs genom skulle öka förståelsen ytterligare för vilken mutation som orsakar en genetisk defekt och varför defekten uppkommer. Att få mer kunskap om genetiska defekter hos djur kan även vara värdefullt för mänskligheten då många djurdefekter liknar de defekter som förekommer hos människor. Djurmodeller kan underlätta forskningen och även användas för att utveckla en bättre behandling mot defekten.

Risken finns för spridning av genetiska defekter då selektionstrycket ökas för att förbättra produktionen ytterligare (Healy, 1996). Vinsten i produktion bör vägas mot problemen som kan dyka upp vid en spridning av mutationen. Kommunikation är mycket viktigt mellan forskare, avelsföretag och uppfödare. Samarbete mellan länder är också viktigt då artificiell insemination har gjort att många populationer har samma genetiska ursprung. För att öka medvetenheten bör forskare upplysa om vilka defekter som förekommer och hur de skapar problem i produktionen (Agerholm, 2007). Idag är det troligtvis många defekter som inte rapporteras. En för tidigt född kalv kanske rapporteras som döfödd istället för missbildad och kor som inte fungerar optimalt i mjölkproduktionen skickas till slakt utan någon vidare utredning av problemets orsak. Med en ökad kunskap om genetiska defekter kommer troligtvis lantbrukarens intresse för att rapportera misstänkta defekter att öka. Att rapportera en misstänkt genetisk defekt ska vara lätt, inte något som känns besvärligt och kostar mycket pengar. Med en fungerande kontroll upptäcks arvbara syndrom i tid, man undviker att fler djur får lida och riskerar inte besättningens ekonomi. En genetisk defekt som blir mycket utspridd i populationen och orsakar stora förluster drabbar även konsumenterna då priset för mejeriprodukter och kött höjs för att rädda producenterna. En lösning på problemet kan vara korsningsavel. Då ökar man den genetiska variationen och sannolikheten att korsa två djur med samma mutation minskar. Korsningsavel, som är vanligt förekommande inom gris- och fågelproduktionen, kan även vara positivt genom sin heterosis effekt.

Kunskapen om vilka problem defekterna orsakar kan även sprida en viss oro bland uppfödare och seminleverantörer som inte vill att avelsvärdet ska sjunka på deras djur (Agerholm, 2007). Det är inte många som vill veta vilka defekta gener deras djur sprider men då det kan ta flera generationer innan problemen dyker upp är det viktigt att testa avelsdjuren. Även om risken finns att förlora de djur som visar sig bära på defekten bör det vara gynnsamt att testa sina djur. Det vore logiskt att sätta ett högre pris på avkommor som är fria från defekten i jämförelse med de som riskerar att orsaka problem i framtiden.

Slutsats

Då det ständigt upptäcks nya mutationer är det viktigt att vara uppmärksam och rapportera misstänkta defekter för att undvika negativa konsekvenser. En annan viktig del av kontrollen är att testa avelstjurar för att undvika avel med heterozygota individer som kan sprida redan igenkända defekter. För att öka medvetenheten är det viktigt med en öppen dialog mellan forskare, avelsorganisationer, uppfödare samt andra inblandade.

Referenser

- Agerholm, J.S. 2007. Inherited disorders in danish cattle. *APMIS* 115,1-76.
- Agerholm, J.S., Andersen, O., Arnbjerg, J. & Bendixen, C. 2001. Complex vertebral malformation in holstein calves. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 13, 283–289.
- Agerholm, J.S., Andersen, O., Arnbjerg, J. & Bendixen, C. 2004. Morphological variation of “complex vertebral malformation” in Holstein calves. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 16, 548-553.
- Andersson, L. 2001. Genetic dissection of phenotypic diversity in farm animals. *Nature Reviews Genetics* 2, 130-138.
- Bendixen, C., Svendsen, S., Jensen, H., *et al.* 2002. Genetic test for the identification of carriers of complex vertebral malformations in cattle. World Intellectual Property Organization. Publication No. PCT/WO 02/40709 A2. <http://ipdl.wipo.int>
- Berglund, B., Persson, A. & Stålhammar, H. 2004. Effects of Complex Vertebral Malformation on Fertility in Swedish Holstein Cattle. *Acta Veterinaria Scandinavia* 45, 161-165.
- Czarnik, U., Grzybowski, G., Kaminski, S., Prusak, B. & Zabolewicz, T. 2007. Effectiveness of a program aimed at the elimination of BLAD-carrier bulls from Polish Holstein-Friesian cattle. *Journal of Applied Genetics* 48, 375-377.
- Djurskyddsmyndighetens författningssamling. DFS 2004:22. Djurskyddsmyndighetens föreskrifter om avelsarbete. Djurskyddsmyndigheten. Skara: Hammarström.
- Elshabrawy Ghanem, M., Akita, M., Suzuki, T., Kasuga, A. & Nishibori, M. 2007. Complex vertebral malformation in Holstein cows in Japan and its inheritance to crossbred F1 generation. *Animal Reproduction Science* 103, 348-354.
- Healy, P.J. 1996. Testing for undesirable traits in cattle: An australian perspective. *Journal of Animal Science* 74, 917-922.
- Hoeschele, I. & Meinert, T.R. 1990. Association of genetic defects with yield and type traits: The weaver locus effect on yield. *Journal of Dairy Science* 73, 2503-2515.
- Huston, K. 1993. Heritability and diagnosis of congenital abnormalities in food animals. *Veterinary Clinics of North America* 9, 1-9.
- Hynes, R.O. 1987. Integrins: A family of cell surface receptors. *Cell* 48, 549-554.
- Ishida, N., Kuba, T., Aoki, K., Miyatake, S., Kawakita, M. & Sanai, Y. 2005. Identification and characterization of human Golgi nucleotide sugar transporter SLC35D2, a novel member of the SLC35 nucleotide sugar transporter family. *Genomics* 85, 106–116.
- Jorjani, H. Maj 2008. *Personligt meddelande*. Docent, institutionen för husdjursgenetik.
- Kehrli, M.E., Shuster, D.E. & Ackermann, M.R. 1992. Leukocyte adhesion deficiency among Holstein cattle. *Cornell Veterinarian* 82, 103-109.
- Larsson, N-E. Maj 2008. *Personligt meddelande*. Områdesansvarig kokontroll semin, Svensk Mjölk.

- McKusick, V.A. 1990. *Mendelian Inheritance in Man: Catalogs of Autosomal Dominant, Autosomal Recessive and Sex-Linked Phenotypes*, 9:e uppl. Baltimore: John Hopkins University Press.
- Nagahata, H. 2004. Bovine Leukocyte Adhesion Deficiency (BLAD): A Review. *Journal of Veterinary Medical Science* 66, 1475-1482.
- Nielsen, U.S., Aamand, G.P., Andersen, O., Bendixen, C., Nielsen, V.H. & Agerholm, J.S. 2002. Effects of complex vertebral malformation on fertility traits in Holstein cattle. *Livestock Production Science* 79, 233-238.
- Sonesson, A.K., Janss, L.L. & Meuwissen, T.H. 2003. Selection against genetic defects in conservation schemes while controlling inbreeding. *Genetics, Selection, Evolution* 35, 353-368.
- Takahasi, K., Miyagawa, K., Abe, S., Kusosawa, T., Sonoda, M., Nakade, T., Nagahata, H., Noda, H., Chihaya, Y. & Isogai, E. 1987. Bovine Granulocytopathy Syndrome of Holstein-Friesian Calves and Heifers. *The Japanese Journal of Veterinary Science* 49, 733-736.
- Thompson, P.N., Heesterbeek, J.A.P. & van Arendonk, J.A.M. 2006. Changes in disease gene frequency over time with differential genotypic fitness and various control strategies. *Journal of Animal Science* 84, 2629-2635.
- Thomsen, B., Horn, P., Panitz, F., Bendixen, E., Petersen, A.H., Holm, L.E., Nielsen, V.H, Agerholm, J.S., Arnbjerg, J. & Bendixen, C. 2006. A missense mutation in the bovine SLC35A3 gene, encoding a UDP-*N*-acetylglucosamine transporter, causes complex vertebral malformation. *Genome Research* 16, 97-105.