Warmblood Fragile Foal Syndrome (WFFS) - en bindvävssjukdom hos häst

Våren 2018 föddes ett amerikanskt varmblodsföl, med symptom liknande de hos quarterhästar med Hereditary Equine Regional Dermal Asthenia (HERDA). Det visade sig att fölet hade drabbats av Warmblood Fragile Foal Syndrome (WFFS) som då var relativt okänt bland varmblodsuppfödare. En snabb spridning i sociala medier gjorde uppfödarna medvetna om förekomsten av sjukdomen och flera sjuka föl och anlagsbärare uppmärksammades.

Text: Sofia Mikko, Inst. för husdjursgenetik, Sveriges Lantbruksuniversitet.

Både HERDA och WFFS tillhör en grupp av ärftliga bindvävssjukdomar som hos människa går under namnet Ehler-Danlos syndrom (EDS). EDS delas in i elva undergrupper beroende på kliniska egenskaper och mutationer i åtminstone 17 olika gener. Hos människa kännetecknas undergruppen kyfoskoliotisk EDS (kEDS) bland annat av skolios, överrörliga leder, muskelsvaghet och aortabristningar. Hos föl med WFFS ses kliniska symptom som till exempel extremt skör hud som spricker sönder, överrörliga leder och ödem. Både kEDS och WFFS nedärvs autosomalt recessivt och orsakas av mutationer i genen PLOD1 vilken kodar för enzymet lysylhydroxylas 1 (LH1). Hos människa finns så många som 139 kända mutationer i genen PLOD1 och en av dem, Gly678Arg i exon 19, är gemensam med den enda kända mutationen hos hästar. Mutationen ligger i en väl konserverad region viktig för enzymets katalytiska aktivitet. Normalt LH1 medierar trimerisering av kollagenfibrer i bindväv, men ett muterat LH1 med reducerad enzymaktivitet ger ostrukturerade kollagenfibriller och förändrad bindvävsstruktur i framförallt hud, ligament, membran och blodkärl.

Människor med EDS kan överleva men föl med WFFS dör eller avlivas kort efter födseln. Det finns också en misstanke om att drabbade foster resorberas eller kastas innan de är fullgångna och att avlivade föl hamnar utanför statistiken om de inte anmäls till avelsorganisationerna. Frekvensen anlagsbärare i populationen kan därför vara kraftigt underskattad. Sedan 2012 finns en genetisk test tillgänglig för WFFS, och frekvensen anlagsbärare bland varmblodshästar i Tyskland skattades då till 6–11 procent vilket är relativt högt för en letal mutation.

WFFS-mutationen nedärvs autosomalt recessivt vilket betyder att ett sjukt föl alltid har två anlagsbärande föräldrar utan symptom. Vid korsning av två anlagsbärande föräldrar är risken 25 procent att få ett WFFS-drabbat föl, 50 procent att få ett friskt men anlagsbärande föl och 25 procent att få ett friskt, icke anlagsbärande föl. Däremot kan inte en anlagsbärande förälder få sjuka föl om den andra föräldern samtidigt är fri från sjukdomsanlaget, men 50 procent av fölen i sådan korsning riskerar i sin tur att vara anlagsbärare. Bland 511 slumpmässigt utvalda svenska varmblod (SWB) födda 2017, skattades anlagsbärarfrekvensen till 7,44 procent vilket innebär 0,55 procents risk att av slump råka korsa två anlagsbärarande SWB-hästar. Från en sådan korsning riskerar ett av fyra föl vara homozygot sjuk, det vill säga den totala risken att få ett SWB-föl drabbat

FORTSÄTTER PÅ NÄSTA SIDA ▸

av WFFS är 0,55 % x 0,25 = 0,14 %. En del av dessa föl kommer eventuellt att resorberas eller aborteras vilket ytterligare visar varför så få fall finns rapporterade, men för att begränsa spridningen och undvika att det föds WFFS-drabbade föl är det viktigt att gentesta sina avelsindivider.

WFFS-MUTATIONEN ÄR spridd i de flesta varmblodsraser och oavsett vilken disciplin hästen är avlad för. Det indikerar att mutationen uppstått spontant hos en individ för mer än 150 år sedan. Trots det var det få uppfödare som kände till sjukdomen innan det sjuka fölet föddes våren 2018. Efter att WFFS uppmärksammades har flera fall rapporterats även i andra raser som till exempel engelska fullblod och knabstruper. Liknande symptom har även registrerats hos kallblod, arab- och quarterhästar men beror troligen på mutationer i andra gener som påverkar bildningen av bindväv. Fall har även observeras i flera andra arter som nötkreatur, får, kanin, katt, hund och mink. Det är ännu okänt om mutationsfrekvensen bland varmblod har ökat, eller om det endast är en effekt av att uppfödare nu är mer benägna att rapportera fall. En ökning av bärarfrekvens kan vara en slumpmässig effekt av kraftig användning av en anlagsbärande hingst och dennes avkommor, eller bero på stark selektion av fördelaktiga egenskaper associerade med WFFS-mutationen. För att minimera risken att det föds fler sjuka WFFS-föl har de flesta avelsorganisationerna för varmblod nu infört obligatorisk gentest av WFFS för hingstar verksamma i avel och publicerar hingstarnas status så att stoägarna kan göra ett informerat val vid betäckning. Många stoägare testar även sina ston för att kunna använda anlagsbärande hingstar utan risken att få ett sjukt föl. Grundregeln är att aldrig korsa två anlagsbärare med varandra, och för att på sikt eliminera eller minska frekvensen anlagsbärare i populationen rekommenderas att använda icke anlagsbärande avkommor från en sådan korsning. Risken att korsa två anlagsbärare för samma mutation handlar alltså om hur vanlig mutationen är i avelpopulationen.

DET ÄR VIKTIGT ATT övervaka utvecklingen av anlagsbärarfrekvensen så att den inte ökar väsentligt i rasen med risk för att det till slut finns för få icke anlagsbärare avelsindivider att välja mellan. Detta är extra viktigt i raser med lägre grad av total genetisk variation som tenderar att leda till inavel. Låg genetisk variation är i allmänhet inte något stort problem bland varmblodsraser med öppna stamböcker, men stängda stamböcker kan få problem om anlaget sprider sig för mycket i rasen. Det kan då bli svårt att hitta icke anlagsbärande individer att korsa med. I en population med högre grad av genetisk variation kan istället uppfödarna vara mer selektiva utan risk att minska den genetiska variationen. Vid ett starkt selektionstryck på en enda mutation finns samtidigt en risk att förlora gynnsamma egenskaper som eventuellt är associerade med mutationen i PLOD1, men en mutation som verkar vara gynnsam, kan också vara associerad med någon annan ännu okänd negativ egenskap. Kom ihåg att ingen population någonsin kommer att vara fri från alla potentiellt skadliga mutationer, och WFFS-mutationen är bara en av alla icke gynnsamma mutationer i en hästs arvsmassa. När mutationen är känd och det finns ett genetiskt test tillgängligt kan uppfödarna göra ett välinformerat val för att undvika sjuka föl. Tänk att WFFS-statusen är en av alla egenskaper att summera för att hitta den bästa matchen mellan hingst och sto. Uppfödaren bör fråga sig om hästen är tillräckligt bra för att användas i avel oavsett WFFS-status. Om det finns två lika bra hingstar, varav en är WFFS-bärare och den andra inte är - välj då den icke anlagsbärande och använd endast anlagsbärare med högt avelsvärde och perfekt matching till ditt sto. •

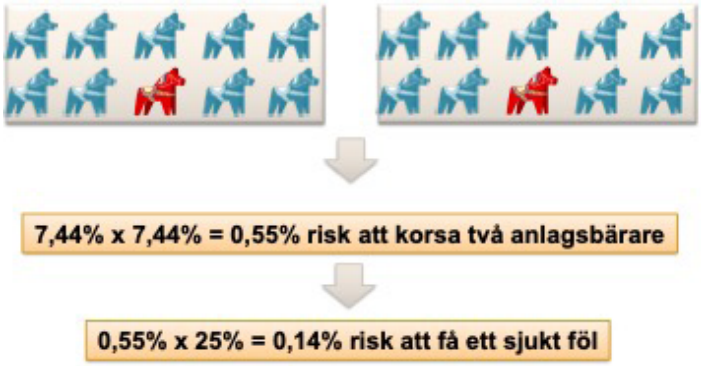
Korsningsmönster mellan två anlagsbärare:

	N	WFFS
N	NN	N/WFFS
WFFS	N/WFFS	WFFS/WFFS

Korsningsmönster mellan en anlagsbärare och en fri från anlaget:

	N	WFFS
N	NN	N/WFFS
N	NN	N/WFFS

Risken att få ett WFFS föl vid slumpmässig parning av svenska varmblodiga hästar där anlagsbärarfrekvensen är 7,44%?



Risken att plocka två anlagsbärare i populationen ökar exponentiellt med frekvensen anlagsbärare i populationen.