

Häufigkeit von Gendefekten in ausgewählten europäischen Retriever-Populationen

M. Owczarek-Lipska¹, A. Thomas², C. André³, S. Hölzer⁴, T. Leeb¹

¹Institut für Genetik, Universität Bern, ²Antagene, Limonest, Frankreich, ³Universität Rennes, Frankreich, ⁴Laboklin, Bad Kissingen, Deutschland

Einleitung

Die rasanten Fortschritte in der Molekulargenetik von Haustieren haben dazu geführt, dass für zahlreiche erbliche Merkmale die ursächlichen Mutationen aufgeklärt werden konnten (Karlsson und Lindblad-Toh, 2008). Sobald die ursächliche Mutation für ein Merkmal bekannt ist, kann der Genotyp eines Tieres mit Hilfe eines Gentests zuverlässig bestimmt werden (Drögemüller et al., 2006). Derartige Gentests sind besonders für monogen autosomal rezessiv vererbte Merkmale sehr wertvoll, denn hier kann der Genotyp eines Tieres nicht eindeutig aus seinem Phänotyp abgeleitet werden. Die meisten bekannten Erbkrankheiten werden als monogen autosomal rezessive Merkmale vererbt und in der Zucht stellt sich das Problem, dass äusserlich völlig gesunde Tiere Anlageträger für die Erbkrankheit sein können. Bei einer Paarung von zwei Anlageträgern sind nach den Mendelschen Regeln jedoch ein Viertel betroffene Nachkommen zu erwarten.

Inzwischen werden zahlreiche Gentests für Hunde angeboten und fast jede Woche kommen neue Angebote hinzu. Dabei ist nicht immer klar, in welchen Populationen die Anwendung dieser Tests sinnvoll ist, weil kaum präzise Daten über die entsprechenden Allel- und Genotypfrequenzen vorliegen. Aus diesem Grunde wurden in der vorliegenden Studie die Frequenzen für drei wichtige Gentests in der Schweizer Retriever Population bestimmt. Für zwei Gentests wurden zudem Vergleichsdaten aus fünf weiteren europäischen Ländern erhoben.

Die zentronukleäre Myopathie (CNM) beim Labrador Retriever wird monogen autosomal rezessiv vererbt und betroffene Welpen sind bereits ab 2 Wochen aufgrund atrophierter Muskeln leichter als normale Welpen (Tiret et al., 2005; Shelton, 2007). Ab einem Alter von 2–5 Monaten werden schwere Bewegungsstörungen mit einem auffälligen Gang und generalisierter Muskelschwäche sichtbar. Aufgrund der schweren Symptomatik werden die meisten betroffenen Hunde euthanasiert. Die CNM wird durch eine Mutation im *PTPLA* Gen verursacht. Der Gentest auf CNM erfasst nur diese Form der Myopathie. Es gibt Hinweise, dass noch andere erbliche Muskelveränderungen beim Labrador Retriever vor-

kommen, die durch diesen Gentest nicht erfasst werden (Bley et al., 2002). Der Begriff hereditary myopathy of the Labrador Retriever (HMLR) sollte nach Auffassung der Autoren nicht mehr verwendet werden, weil er in der Vergangenheit missverständlich sowohl für die schwere CNM als auch für genetisch verschiedene, klinisch weniger schwer verlaufende Myopathien beim Labrador verwendet wurde.

Exercise induced collapse (EIC) wurde beim Labrador Retriever, Chesapeake Bay Retriever und Curly Coated Retriever beschrieben und wird ebenfalls monogen autosomal rezessiv vererbt (Patterson et al., 2008; Taylor et al., 2009). Bei starker Belastung zeigen genetisch prädisponierte Hunde Schwächeanfälle bis hin zu einer vollständigen Paraparese von etwa 5–10 Minuten Dauer, von denen sie sich in der Regel innerhalb von etwa 30 Minuten wieder vollständig erholen. Der genetische Defekt liegt in einer Mutation des Dynamin 1 Gens (*DNMI*), welches an der Reabsorption von Neurotransmittern an Synapsen beteiligt ist. Alle Hunde, die die beschriebenen Schwächeanfälle zeigen, sind homozygot für die *DNMI* Mutation. Allerdings zeigen etwa 9% der Hunde, die homozygot für die *DNMI* Mutation sind, in ihrem ganzen Leben keinen einzigen Schwächeanfall. Somit liegt bei EIC eine unvollständige Penetranz vor und ein positives Gentestergebnis (prädisponiert oder «at risk») bedeutet nicht zwingend, dass ein Hund auch tatsächlich Schwächeanfälle haben wird.

Die Ichthyose beim Golden Retriever wird ebenfalls monogen autosomal rezessiv vererbt (Cadiergues et al., 2008; Mauldin et al., 2009; Gaguere et al., 2009). Sie ist durch die Bildung von Hautschuppen charakterisiert, welche sehr variabel in ihrem Schweregrad sein kann. Manche betroffenen Hunde sind für die Besitzer völlig unauffällig. Die Mutation für Ichthyose wurde vor kurzem identifiziert, aber der genaue Mechanismus der Pathogenese ist bisher nicht beschrieben.

Tiere, Material und Methoden

Für die Studie wurden 190 Labrador Retriever und 179 Golden Retriever des Retriever Club Schweiz ausgewählt.

Bei der Auswahl dieser Tiere wurde darauf geachtet, dass sie möglichst wenig verwandt sind und einen guten Querschnitt durch die Zuchtpopulation bilden. Die Vergleichszahlen aus dem europäischen Ausland stammen von den Probeneinsendungen des Jahres 2010 an Laboklin. Aus EDTA-Blutproben der Hunde wurde genomische DNA isoliert. Bei den Schweizer Labrador Proben wurde die CNM Mutation (*PTPLA*:c.203_204ins236) und die EIC Mutation (*DNM1*:c.767G > T; patentierter Gentest) am Institut für Genetik der Universität Bern genotypisiert. Bei den anderen Labrador Proben wurden die obengenannten Mutationen durch die Firma Laboklin getestet. Bei den Golden Retriever Proben wurde die Ichthyose Mutation durch die Firma Antagene mit einem patentierten Gentest untersucht (www.antagene.com).

Ergebnisse und Diskussion

Die Ergebnisse der Gentests und die daraus resultierenden Verteilungen der Genotypen sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Werte sind für Labrador Retriever aus einigen benachbarten europäischen Ländern ähnlich, während sie aber für Labrador Retriever aus Grossbritannien doch recht deutlich abweichen.

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss beachtet werden, dass die Schweizer Proben gezielt als repräsentative Stichprobe für die Zuchtpopulation ausgewählt wurden, während die Proben aus dem europäischen Ausland die Einsendungen des Jahres 2010 an ein grosses kommerzielles Diagnostiklabor repräsentieren. Da solche Gentests eher bei Hunden mit bekannten Anlageträgern in den

Ahnentafeln durchgeführt werden, können bei diesen Stichproben höhere Allelfrequenzen als bei repräsentativen Stichproben resultieren. Dies gilt vor allem für den CNM-Gentest, der schon seit etwa 2005 angeboten wird. Beim EIC-Gentest, der erst seit Ende 2008 angeboten wird, dürfte das allenfalls eine minimale Rolle spielen. Da ausserdem eine relativ grosse Zahl von Hunden getestet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die angegebenen Frequenzen aus dem europäischen Ausland immer noch recht nahe am Durchschnitt für die jeweilige Zuchtpopulation liegen.

Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass der Einsatz und vor allem die züchterischen Konsequenzen aus Gentests sorgfältig abgewogen werden müssen. Der Gentest für CNM hat sich während mehrerer Jahre in der Praxis bewährt. Bei der CNM ist es besonders wichtig, Verpaarungen zwischen zwei Trägern zu vermeiden, da diese schwere Krankheit in der Regel zur Euthanasie betroffener Tiere führt. In der schweizerischen Population kommt das CNM-Allel nur noch sehr selten vor und die Wahrscheinlichkeit für neue CNM-Fälle bei Labrador Retrievern ist deshalb sehr gering. Im europäischen Ausland mit Ausnahme von Grossbritannien ist das CNM-Allel inzwischen ebenfalls sehr selten. Der CNM-Gentest stellt heute immer noch eine wertvolle Ausschlussdiagnostik bei unklaren Muskelerkrankungen beim Labrador Retriever dar. Allerdings dürften andere Muskelerkrankungen, für die es keinen Gentest gibt, in der Praxis häufiger vorkommen. Bei derartigen Fällen ist nach wie vor eine sorgfältige klinische Abklärung, die evtl. durch eine Biopsiediagnostik unterstützt werden kann, unverzichtbar.

Tabelle 1: Genotypfrequenzen der getesteten Mutationen.

	Land ¹	Untersuchte Tiere	Homozygot frei (N/N)		Anlageträger (N/n)		Betroffen/prädisp. (n/n)	
CNM Labrador Retriever	CH	190	190	(100%)	--		--	
	D	257	247	(96%)	10	(4%)	--	
	DK	73	71	(97%)	2	(3%)	--	
	NL	76	74	(97%)	1	(1%)	1	(1%)
	SF	69	64	(93%)	5	(7%)	--	
	GB	229	177	(77%)	51	(22%)	1	(1%)
EIC Labrador Retriever	CH	190	110	(58%)	71	(37%)	9	(5%)
	D	461	250	(54%)	173	(38%)	38	(8%)
	DK	226	126	(55%)	78	(35%)	22	(10%)
	NL	88	42	(48%)	30	(34%)	16	(18%)
	SF	241	115	(48%)	90	(37%)	36	(15%)
	GB	77	53	(69%)	20	(26%)	4	(5%)
Ichthyose Golden Retriever	CH	179	35	(20%)	87	(49%)	57	(32%)

¹CH: Schweiz; D: Deutschland; DK: Dänemark; NL: Niederlande; SF: Finnland; GB: Grossbritannien

420 Kurzmitteilungen

Anders als CNM kommt EIC in der Schweizer Labrador-Population wesentlich häufiger vor. EIC ist eine relativ leichte Erkrankung, die sich nur unter starker Anstrengung manifestiert. Betroffene Hunde können in der Regel ein weitgehend normales Leben als Familienhund führen, jedoch kaum als Gebrauchshund verwendet werden. Für die Zucht wäre zu empfehlen, dass die Zuchttiere getestet und Verpaarungen so gesteuert werden, dass die Geburt prädisponierter Hunde vermieden wird. Das EIC-Allel sollte allmählich aus der Population verdrängt werden. Dabei sollten aber keineswegs alle Trägartiere sofort von der Zucht ausgeschlossen werden, sondern es sollte darauf geachtet werden, dass der Verlust an genetischer Diversität möglichst gering bleibt.

Die grösste Herausforderung für die Zucht stellt sich für die Ichthyose, einer an sich leichten Erkrankung beim Golden Retriever. Hier ist die Frequenz des prädisponierenden Allels mit 56 % in der Schweizer Population ausserordentlich hoch und nur jeder fünfte getestete Golden Retriever ist homozygot frei von dieser Mutation. Im Moment ist noch nicht klar, ob wirklich jeder nach Gentest betroffene Hund auch tatsächlich sichtbar erkranken wird. Für die Zucht muss bei der Ichthyose ein sehr besonnenes Vorgehen empfohlen werden, wobei vor allem darauf geachtet werden sollte, dass möglichst wenige betroffene Hunde geboren werden. Ein sofortiger Zuchtausschluss aller Trägartiere kann im Sinne des Erhalts der genetischen Diversität keinesfalls empfohlen werden.

Dank

Die Studie wurde durch Zuwendungen vom Retriever Club Schweiz, der Albert-Heim-Stiftung und der Europäischen Kommission (FP7-LUPA, GA-201370) finanziell gefördert. Die Autoren bedanken sich bei Frau Bärbel Kilian vom Retriever Club Schweiz sowie allen Besitzerinnen und Besitzern der Hunde für die Mithilfe und Einsendung von Blutproben.

Literatur

Bley T., Gaillard C., Bilzer T., Braund K.G., Faissler D., Steffen F., Cizinauskas S., Neumann J., Vogtli T., Equey R., Jaggy, A.: Genetic aspects of Labrador Retriever myopathy. *Res. Vet. Sci.* 2002, 73: 231–236.

Cadiergues M.C., Patel A., Shearer D.H., Fermor R., Miah S., Hendricks A.: Cornification defect in the golden retriever: clinical,

histopathological, ultrastructural and genetic characterisation. *Vet. Dermatol.* 2008, 19: 120–129.

Drögemüller C., Dolf G., Leeb T.: Eine Datenbank zu verfügbaren Gentests beim Hund. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 2006, 148: 409–411.

Guaguere E., Besignor E., Küry S., Degorce-Rubiales F., Muller A., Herbin L., Fontaine J., André C.: Clinical, histopathological and genetic data of ichthyosis in the golden retriever: a prospective study. *J. Small Anim. Pract.* 2009, 50: 227–235.

Karlsson E.K., Lindblad-Toh K.: Leader of the pack: gene mapping in dogs and other model organisms. *Nat. Rev. Genet.* 2008, 9: 713–725.

Mauldin E.A., Credille K.M., Dunstan R.W., Casal M.L.: The clinical and morphologic features of nonepidermolytic ichthyosis in the golden retriever. *Vet. Pathol.* 2008, 45: 174–180.

Patterson E.E., Minor K.M., Tchernatynskaia A.V., Taylor S.M., Shelton G.D., Ekenstedt K.J., Mickelson J.R.: A canine DNMI mutation is highly associated with the syndrome of exercise-induced collapse. *Nat. Genet.* 2008, 40: 1235–1239.

Pelé M., Tired L., Kessler J.L., Blot S., Panthier J.J.: SINE exonic insertion in the PTPLA gene leads to multiple splicing defects and segregates with the autosomal recessive centronuclear myopathy in dogs. *Hum. Mol. Genet.* 2005, 14: 1417–1427.

Shelton G.D.: What's new in muscle and peripheral nerve diseases? *Vet. Comp. Orthop. Traumatol.* 2007, 20: 249–255.

Taylor S.M., Shmon C.L., Adams V.J., Mickelson J.R., Patterson E.N., Shelton G.D.: Evaluations of labrador retrievers with exercise-induced collapse, including response to a standardized strenuous exercise protocol. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2009, 45: 3–13.

Korrespondenz

Prof. Dr. Tosso Leeb
Institut für Genetik
Bremgartenstrasse 109a
Postfach 8466
CH-3001 Bern
Tel.: + 41 (0)31 631 2326
Fax: + 41 (0)31 631 2640
E-mail: Tosso.Leeb@vetsuisse.unibe.ch

Manuskripteingang: 19. Januar 2011

Angenommen: 21. Februar 2011