

Eine Datenbank zu verfügbaren Gentests beim Hund

C. Drögemüller, G. Dolf, T. Leeb

Institut für Genetik der Universität Bern

Zusammenfassung

Für die genetische Beratung von Hundezüchtern stellt dieser Bericht eine Datenbank zu aufgeklärten Erbkrankheiten und Fellfarbenmerkmalen beim Hund vor. Die entwickelte Datenbank ermöglicht einen schnellen Zugriff auf entsprechende Untersuchungslabore für rassespezifische Phänotypen. Mit der Entschlüsselung des Hundegenoms bestehen mittlerweile ideale Voraussetzungen zur molekulargenetischen Analyse von erblichen Merkmalen und Erkrankungen. Daher möchten die Autoren Tierärztinnen und Tierärzte zur Mitteilung von Fällen anregen, die einer zukünftigen molekulargenetischen Bearbeitung zugeführt werden könnten.

Schlüsselwörter: Hund, Erbkrankheit, Genomanalyse, Gentest

A database of available DNA tests in the dog

For genetic counseling this report presents a database of canine hereditary diseases and coat color characteristics, which have been solved on the molecular level. The database facilitates access to appropriate diagnostic laboratories for specific phenotypes. The recent decoding of the dog genome provides ideal conditions for the molecular genetic analysis of hereditary traits and diseases. Therefore the authors would like to encourage veterinary surgeons in particular to report cases to assist the molecular analysis of further phenotypes in future.

Keywords: dog, inherited disease, genome analysis, gene test

Erbkrankheiten

Angeborene Anomalien stellen Krankheiten und Missbildungen dar, die unmittelbar bei Geburt der Tiere beobachtet werden und häufig mit Schmerzen und Leiden der betroffenen Tiere sowie mit Verlusten für den Züchter verbunden sind. Als Letalfaktoren werden Anomalien bezeichnet, bei denen die betroffenen Tiere bei der Geburt bereits tot sind oder vor dem Erreichen der Geschlechtsreife sterben. Eine infolge einer erhöhten Embryonalsterblichkeit vermeintlich verringerte Fruchtbarkeit kann auch durch einen Letalfaktor begründet sein. Darüber hinaus sind Defekte bekannt, die erst im Laufe des Lebens auftreten, oder gar nicht als solche erkannt werden, weil das Krankheitsbild nicht eindeutig diagnostizierbar ist. Die Ursachen für Anomalien können Umweltfaktoren, erbliche Faktoren oder eine Kombination von beiden sein. Genetische bedingte Erbfehler oder Erbkrankheiten stellen den Grossteil der kongenitalen Anomalien dar. Als Phänokopien werden Phänotypen bezeichnet, die Erbfehlern gleichen, jedoch unterschiedliche sowohl genetische als auch nichtgenetische Ursachen haben können. Als Erb-Umwelterkrankungen werden genetische Defekt bezeichnet, die nicht allein zur Manifestation einer Anomalie führen, sondern erst in Kombination mit belastenden

Umwelteinflüssen auftreten. Beim Auftreten von diagnostizierten Anomalien sollte daher zunächst festgestellt werden, inwieweit genetische Ursachen zugrunde liegen. Dafür müssen entsprechende Aufzeichnungen über das Auftreten von Missbildungen und Krankheiten sowie genaue Abstammungsdaten vorliegen.

Datenbank

Bei Hunden wurden zahlreiche oft als rassespezifisch bezeichnete Anomalien und Erbfehler in der Literatur beschrieben. Eine aktuelle Datenbank zu genetischen Erkrankungen bzw. Phänotypen mit bekannter Vererbung wurde von der Cambridge Veterinary School entwickelt und beinhaltet derzeit über 1100 Einträge zu mehr als 480 verschiedenen Phänotypen (<http://www.vet.cam.ac.uk/idid>; Sargan 2004). Für ca. 70% dieser Merkmale sind Erbgänge bekannt, am häufigsten monogenetisch autosomal oder X-gekoppelt rezessiv, gefolgt von genetisch komplexeren oligo- bzw. polygenen Vererbungsmustern. Dominant vererbte Merkmale sind relativ selten, da diese häufig durch Zuchtausschluss betroffener Tiere direkt durch

die Züchter bekämpft werden (Ostrander et al., 2000). Für die überwiegend rezessiv vererbten Erbfehler ist dagegen eine Identifikation von Anlageträgern zur Bekämpfung dieser Defekte unumgänglich. Träger von rezessiven Allelen können durch das Auftreten betroffener Nachkommen identifiziert und anschliessend aus der Zucht ausgeschlossen werden. Die genetische Beurteilung der phänotypisch gesunden Vollgeschwistern eines Wurfes mit betroffenen Nachkommen kann jedoch nicht ohne erneute Verpaarung vorgenommen werden. Um dabei für die weitere Selektion homozygot gesunde Welpen von heterozygoten Anlageträgern zu unterscheiden, stehen mittlerweile Gendiagnoseverfahren für bestimmte Phänotypen zur Verfügung. Das Ergebnis eines DNA-Testverfahrens erlaubt bereits unmittelbar nach der Geburt der Welpen eine Zuweisung von Genotypen unter den phänotypisch nicht zu differenzierenden Tieren. Um Tierärztinnen und Tierärzten für die genetische Beratung eine Übersicht zu den aktuell verfügbaren Gentests zu ermöglichen, wurde von uns eine Datenbank erstellt, die momentan 124 Einträge zu 62 verschiedenen molekulargenetisch aufgeklärten Merkmalen in 68 verschiedenen Hunderassen beinhaltet (Abb. 1). Von besonderem Interesse für den Benutzer ist die eingearbeitete direkte Internetverknüpfung zu spezialisierten Unter-

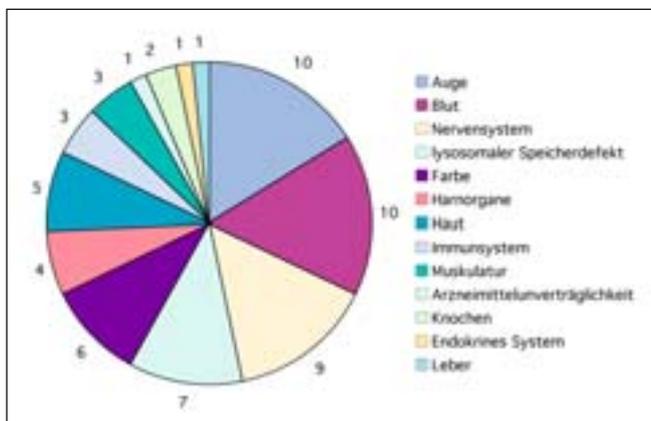


Abbildung 1: Verteilung der derzeit verfügbaren Gentests beim Hund nach Organsystem.

suchungslaboren in Europa bzw. in den USA. Nur in 29 Fällen konnte kein Untersuchungslabor ausfindig gemacht werden. Bei den betreffenden Defekten handelte es sich häufig um isolierte Fälle. Ferner bietet die Datenbank direkte Internetverknüpfungen zu den wissenschaftlichen Originalarbeiten in der NCBI Literaturdatenbank sowie zu den detaillierten Sequenzinformationen der betreffenden Gene in der NCBI Gendatenbank. Die Datenbank ist auf der Homepage des Instituts für Genetik der Universität Bern unter folgender Internetadresse verfügbar: http://www.genetics.unibe.ch/content/index_ger.html.

Hundegenomprojekt

Mit den neuen umfassenden Informationen des Hundegenomprojekts ist nunmehr zu erwarten, dass die molekularen Ursachen für weitere bekannte Erbkrankheiten beim Hund innerhalb der nächsten Zeit aufgeklärt werden. Seit über 15 Jahren wurden bereits genetische Informationen vom menschlichen Genomprojekt in der Veterinärmedizin insbesondere auch zur Aufklärung von Erbdefekten beim Hund genutzt. Zunächst wurden sogenannte Kandidatengene im Hundegenom identifiziert und deren Lage auf den Chromosomen ermittelt. Dabei handelte es sich vorrangig um Gene beim Hund, die homologen Genen beim Menschen oder anderen Säugerspezies entsprechen und dort zuvor im Zusammenhang mit ähnlichen Erbfehlern identifiziert wurden. Mit dieser vergleichenden Analyse von sich entsprechenden Erbkrankheiten verschiedener Spezies wurde bereits 1989 mit der Hämophilie B beim Deutschen Drahthaar erstmals eine Erbkrankheit beim Hund molekulargenetisch aufgeklärt. Es stellte sich heraus, dass eine Punktmutation im Gen für den Faktor IX die Ursache für diese Erkrankung ist. Zu Beginn der 1990er Jahre wurde zudem damit begonnen, sogenannte Mikrosatelliten-Marker zu identifizieren und diese auf den Hundechromosomen anzuordnen. Diese äusserst variablen, in der Regel jedoch nicht kodierenden DNA Abschnitte wurden zur Identifikation von zum jeweiligen Phänotyp gekoppelten Chromosomenabschnitten eingesetzt. Mit Hilfe der ersten genomweiten Markerkarten und Einsatz von genetisch-statistischen Methoden der Kopplungsanalyse sowie der vergleichenden Genomkartierung konnten auch erbliche Defekte ohne offensichtliche Parallelen zu anderen Spezies im Hundegenom lokalisiert und anschliessend durch Auffinden der kausalen Mutation aufgeklärt werden. Beim Dobermann Pinscher wurde mit dieser Strategie 1999 die molekulare Ursache einer vererbten Narkolepsie aufgeklärt. Die vollständige Entschlüsselung des Hundegenoms wurde mit der Sequenzierung der DNA einer Boxerhündin namens Tasha im Jahr 2004 in den USA erreicht (Sutter und Ostrander, 2004). Mit der Verfügbarkeit von Gensequenzen vom Hund können Erbkrankheiten zukünftig mit geringerem Aufwand und somit zielstrebig als noch vor wenigen Jahren aufgeklärt werden.

Zusammenarbeit mit der Praxis

Da aktuell kaum Informationen über die Häufigkeit von bekannten angeborenen Anomalien bei Hunden in der Schweiz vorliegen sind für eine Erbfehlerbekämpfung die Diagnose sowie eine möglichst genaue Beschreibung der aufgetreten Anomalie von zentraler

Bedeutung. Mit der Erfassung der Abstammung sowie möglicherweise weiterer Fälle kann einer Beantwortung der Frage, ob es sich im Einzelfall um einen Erbfehler handelt, nachgegangen werden. Die Abklärung einer möglichen genetischen Grundlage eines Defektes erfordert also genaue Angaben zu Symptomatik, Manifestationsalter, Rasse- und Familienhäufung. Um einer molekularen Aufklärung sowie der damit ver-

bundenen Entwicklung eines gendiagnostischen Tests näher zu kommen, bleibt eine Zusammenarbeit von Praxis und Wissenschaft unerlässlich. Daher bitten die Autoren bei Auftreten von Anomalien um Mitteilung solcher Fälle. Ein entsprechendes Melde- und Probeneinsendeformular ist auf der oben genannten Homepage des Instituts für Genetik der Universität Bern auffindbar.

Une banque de données relative aux tests génétiques disponibles chez le chien

Cet article présente une banque de données en vue du conseil génétique aux éleveurs de chiens quant aux maladies héréditaires et à la couleur du pelage. Cette banque de données permet un accès rapide aux laboratoires d'examens pour des phénotypes spécifiques à la race. Le décryptage du génome canin offre actuellement des conditions idéales pour l'analyse génétique moléculaire des caractéristiques et affections héréditaires. C'est pourquoi les auteurs encouragent les vétérinaires à communiquer à l'avenir les cas qui pourraient être soumis à un éclaircissement en génétique moléculaire.

Una banca dati a disposizione dei test genetici sui cani

Per la consulenza genetica degli allevatori di cani questo rapporto vuole presentare una banca dati per il riconoscimento di malattie ereditare e dei caratteri del colore della pelliccia. La banca dati è sviluppata in modo tale da rendere possibile un veloce accesso ai dati di laboratorio corrispondenti ai fenotipi specifici di una determinata razza. Con il sequenziamento del genoma canino sono state poste le condizioni ideali per analisi genetica-molecolare delle caratteristiche ereditare e delle malattie. Gli autori desiderano incitare i veterinari a comunicare dei casi in modo da portare ad un'elaborazione genetica-molecolare futura.

Literatur

Ostrander E.A., Galibert F, Patterson D.F.: Canine genetics comes of age. *Trends Genet.* 2000, 16: 117–124.

Sargan D.R.: IDID: inherited diseases in dogs: web-based information for canine inherited disease genetics. *Mamm. Genome* 2004, 15: 503–506.

Sutter N.B., Ostrander E.A.: Dog star rising: the canine genetic system. *Nat. Rev. Genet.* 2004, 5: 900–910

Korrespondenzadresse

Dr. med. vet. Cord Drögemüller, Bremgartenstrasse 109a, CH-3001 Bern, Tel. 031 631 25 29, Fax 031 631 26 40, E-Mail: cord.droegemueller@itz.unibe.ch

Manuskripteingang: 5. Dezember 2005

Angenommen: 10. Februar 2006