

Gesellschaft zur Förderung Kynologischer Forschung



Abschlussbericht

Neuer Gentest für erbliche Augenerkrankung

aus der gkf-Info 34 | Dezember 2011



Abschlussbericht

Neuer Gentest für erbliche Augenerkrankung

*Irish Glen of Imaal Terrier**Foto: Eva-Maria Krämer | www.infohund.de*

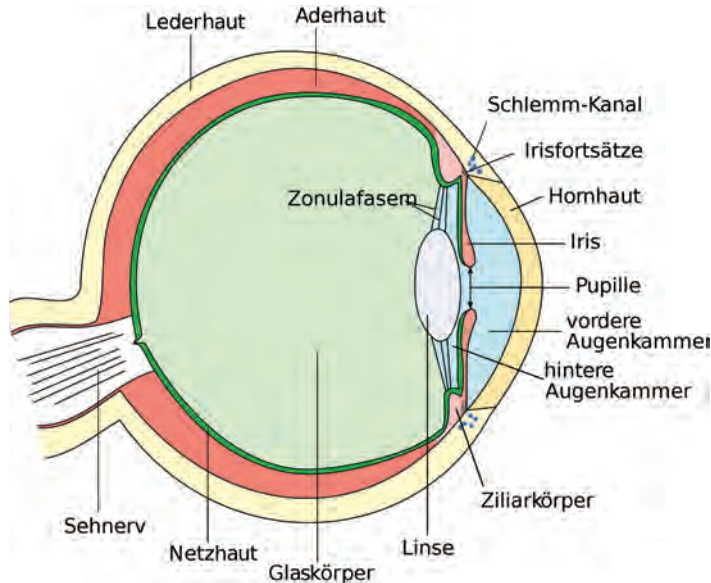
Den Wissenschaftlern Regina Kropatsch, Gabriele Dekomien und Jörg T. Epplen von der Ruhr-Universität Bochum ist es gelungen, einen Gentest für die generalisierte progressive Retinaatrophie (gPRA) beim Irish Glen of Imaal Terrier zu entwickeln. Für die Rassen Airedale Terrier, Löwchen und Saarloos Wolfshunde muss weiter nach den verantwortlichen Gendefekten für die Erkrankung gesucht werden.

Die generalisierte progressive Retinaatrophie (gPRA) ist eine erbliche Augenerkrankung, bei der der betroffene Hund allmählich erblindet, weil seine Augennetzhaut nach und nach verkümmert. Die gPRA ist in der gesamten Hundepopulation verbreitet. Aller-

Vorteile von Gentests für die Hundezucht:

1. Nicht nur erkrankte Tiere sondern auch symptomfreie Anlageträger werden frühzeitig erkannt.
2. Anlageträger müssen nicht mehr per se von der Zucht ausgeschlossen werden. Bei autosomal rezessiven Erbgängen können Anlageträger für die Zucht verwendet werden, wenn sie gezielt mit Partnern ohne die entsprechende Erbanlage verpaart werden. Auf diese Weise kann die genetische Vielfalt innerhalb einer Rasse gefördert und erhalten werden.

Querschnitt durch das Auge



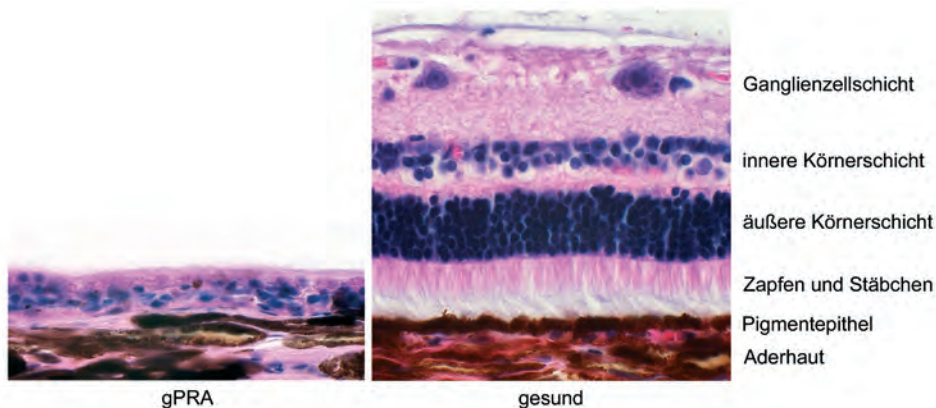
Aufbau des Auges (Grafik von Talos, colored by Jakov)

dings unterscheidet man je nach Hunderasse verschiedene Formen der Erkrankung. Irish Setter erkranken beispielsweise wesentlich früher an gPRA als Zwergpudel, bei denen die Krankheit erst nach ihrer Geschlechtsreife ausbricht.

Die verschiedenen gPRA-Krankheitsformen der Hunderassen werden von unterschiedlichen Gendefekten verursacht. Denn das Sehen ist ein äußerst komplizierter Vorgang, der durch viele verschiedene Gene gesteuert wird. Auch der Erbgang kann sich von Rasse zu Rasse unterscheiden. So wird die Krankheit bei den meisten Hunderassen autosomal rezessiv vererbt, sodass dass nur reinerbige Tiere daran erkranken, bei Englischen Mastiffs und Bullmastiffs wurde aber ein autosomal dominanter Erbgang nachgewie-

sen, sodass bei diesen Rassen auch mischerbige Tiere von der gPRA betroffen sind. Bei Sibirian Huskys und Samojuden besteht eine Kopplung des Gendefekts an das weibliche Geschlechtschromosom X, sodass bei diesen Rassen Rüden, die nur ein X-Chromosom haben, häufiger erkranken als weibliche Rassevertreter, bei denen ein gesundes Gen auf dem zweiten X-Chromosom den Ausbruch der Erkrankung verhindern kann.

Die Unterschiedlichkeit von Gendefekten und Erbgang ist auch der Grund, warum sich bereits vorhandene Tests für den Nachweis des gPRA-Gendefekts nicht für jede Hunderasse eignen. Bisher wurden für 36 Hunderassen erfolgreiche Gentests auf die Anlage für gPRA entwickelt. Bei vielen Rassen müssen jedoch erst die die gPRA verursachenden



Links eine zerstörte Netzhaut bei gPRA und rechts eine gesunde Netzhaut im mikroskopischen Bild.

Gene festgestellt werden, bevor Gentests entwickelt werden können. Diese Gensuche gestaltet sich oft mühsam und nicht jede Methode ist erfolgreich.

Tatsächlich konnten mit den altbewährten Methoden der Gensuche die speziellen Gendefekte für die Entwicklung der gPRA bei den Rassen Airedale Terrier, Irish Glen of

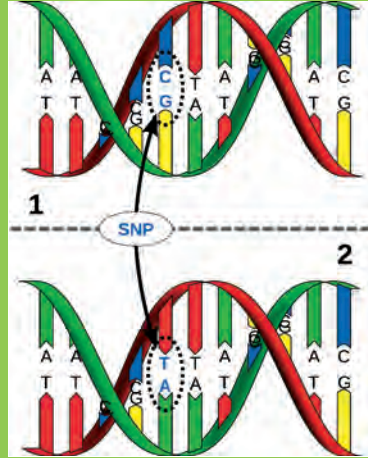
Tabelle: **Direkte und indirekte DNA Tests für die generalisierte progressive Retinaatrophie**

Hunderasse	Test	Quelle
Sibirische Huskys, Samojede	XL-PRA	Zeiss et al. 2000
Englische Mastiffs, Bullmastiffs	Dominante PRA	Kijas et al. 2002,2003
Irish Setter	<i>rcd1</i> -PRA	Clements et al. 1993
Sloughis	<i>rcd1a</i> -PRA	Dekomien et al. 2000
Cardigan Welsh Corgis	<i>rcd3</i> -PRA	Petersen-Jones et al. 1999
Zwergschnauzer	Typ A PRA	Zhang et al. 1998
Langhaar Zwerg-Teckel	<i>cord1</i>	Mellersh et al. 2006
Rauhaar-Teckel	<i>crd</i>	Wiik et al. 2008
Collies	<i>rcd2</i>	Kukukova et al. 2009
Schapendoes	SD-PRA	Dekomien et al. 2009
Mind. 29 verschiedene Hunderassen	<i>prcd</i>	Zangerl et al. 2006 OpitGen 2010
Norwegische Elchhunde	Indirekter DNA-Test der <i>erd-gPRA</i> auf Chromosom 27	Acland et al. 1999

Single Nucleotide Polymorphism (SNP)

Die DNA ist ein Strang ähnlich zusammengesetzter Bauteile, den Nukleotiden. Ein Nukleotid besteht aus einem Zucker, einem Phosphatrest und einer Base. Es gibt vier unterschiedliche Basen Adenin (A), Cytosin (C), Guanin (G) und Thymin (T). Die Abfolge dieser Basen im Strang ist der genetische Code, also der Bauplan und die Betriebsanleitung für den Organismus. Wenn eine dieser Basen durch eine andere ausgetauscht wird, ändert sich folglich auch der genetische Code. Bei solch einer Änderung spricht man von einer Punktmutation, einem Einzelbasenaustausch oder von einem Single Nucleotide Polymorphism (SNP; gesprochen Snip). Bei unwichtigen Abschnitten der DNA bleibt das ohne Auswirkungen auf den Organismus, bei wichtigeren Abschnitten kann das eine Änderung des Aussehens zur Folge haben (z. B. lockiges statt glattes Haar) und bei wieder anderen kann es aber auch eine Krankheit verursachen.

Urheber der verwendeten Abbildung: David Hall (Gringer)



Imaal Terrier, Löwchen und Saarloos Wolfshunde nicht festgestellt werden. Die Bochumer Forscher setzten daher eine neue Methode ein, die bereits geringste

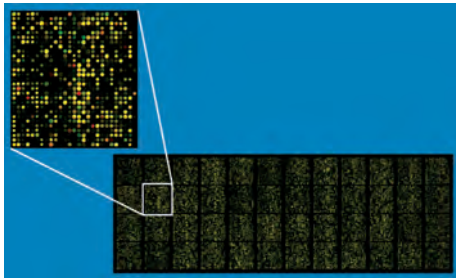


Foto eines Microarray mit dem viele tausend SNPs gleichzeitig untersucht werden können.

Veränderungen, nämlich den Austausch nur einer Base (Single Nucleotide Polymorphism s. Kasten), im Erbmaterial aufspüren kann. Mit dieser Methode, der Single Nucleotide Polymorphism (SNP) Microarray-Technologie, können ca. 27 000 SNPs gleichzeitig analysiert werden. Darüber hinaus wird für diese Technik vergleichsweise wenig Probenmaterial benötigt.

Mit der SNP-Microarray Methode konnten die Forscher beim Irish Glen of Imaal Terrier eine Veränderung des ADAM9-Gens auf Chromosom 16 feststellen, die nur bei erkrankten Vertretern dieser Rasse auftrat. Aufgrund dieser Entdeckung konnte für die Rasse nun

ein Gentest entwickelt werden, der die Erb-anlage für eine für den Irish Glen of Imaal Terrier spezifische gPRA nachweist. Die Wissenschaftler konnten diesen Gendefekt aber tatsächlich bisher nur beim Irish Glen of Imaal Terrier nachweisen, sodass auch der Test bisher nur für diese Rasse sinnvoll ist. Bei den drei anderen Rassen Airedale Terrier, Löwchen und Saarloos Wolfshunde konnten die ursächlichen Gendefekte für die gPRA noch nicht identifiziert werden. Doch die Forscher konnten einige zuvor verdächtige Abschnitte des Erbmaterials ausschließen und dadurch den Kreis der Kandidatengene enger ziehen.

(Barbara Welsch)

Originalabschlussarbeit:

Microarray-Analyse bei generalisierter progressiver Retina-Atrophie im Hund von Dr. Regina Kropatsch von der Ruhr-Universität Bochum

Kontakt

Dr. Regina Kropatsch
Ruhr-Universität Bochum
Humangenetik (Prof. Dr. J. T. Epplen)
MA5
Universitätsstrasse 150
44801 Bochum
E-Mail:
Regina.Kropatsch@Ruhr-Uni-Bochum.de

Fachwörter:

Allel: Gene liegen häufig in verschiedenen Versionen (z. B. bei unterschiedlichen Fellfarben) vor. Diese Versionen desselben Gens nennt man Allele. Ein Individuum erbt von seinem Vater und seiner Mutter jeweils ein Allel, sodass es im Normalfall über zwei Allele eines Gens verfügt. Wenn beide Allele gleich sind, spricht man von Reinerbigkeit (Homozygotie), wenn sich die beiden Allele unterscheiden ist das Individuum in Bezug auf dieses Gen mischerbig (heterozygot). Eine Ausnahme stellen die geschlechtsgebundenen Gene dar. Sie liegen bei männlichen Tieren häufig nur in einer, nämlich der mütterlichen, Version auf dem X-Chromosom vor, weil das Y-Chromosom vom Vater verknüpft ist und viele Gene nicht enthält.

Atrophie: Verkümmern, Schwund von Gewebe. Beispiel: Muskelatrophie = Muskelschwund.

Autosomal: Mit den Autosomen verbunden. Mit Autosomen sind alle Chromosomen gemeint, die nichts mit dem Geschlecht des Tieres zu tun haben. Die Gonosomen (X und Y) hingegen sind die Geschlechtschromosomen eines Tieres.

Direkter versus indirekter DNA-Test: Beim direkten DNA-Test ist das gesuchte Gen, beziehungsweise seine krankheitsverursachende Veränderung (Mutation), bekannt und kann direkt nachgewiesen werden. Beim indirekten DNA-Test kennt man das gesuchte Gen (bzw. seine Mutation) noch nicht. Es kann daher nur ein sogenannter Marker, ein Abschnitt auf der DNA, der bekanntermaßen mit der gesuchten Erbanlage eng verknüpft ist, festgestellt werden.

Progressiv: fortschreitend

Retina: Augennetzhaut. Die Retina enthält die Sehsinneszellen

Rezessiv: ein rezessives Gen wird bei einem mischerbigen Tier von einem dominanten Allel unterdrückt. Das heißt im Falle einer Erbkrankheit: Das mischerbige Tier trägt zwar die Erbanlage für die Krankheit in sich und kann diese auch an seine Nachkommen vererben, wird aber selbst nicht krank.

Mehr zur generalisierten progressiven Retinaatrophie und zur Arbeit der Ruhr-Uni-Bochum unter:
<http://www.ruhr-uni-bochum.de/mhg/MITARBEITER/ARBEITSGRUPPEN/PRA/gpra.htm>